

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

おたふくかぜワクチンを接種した小児における抗体保有状況

研究分担者 森川佐依子 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 中田 恵子 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 廣井 聡 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課
研究協力者 加瀬 哲男 大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

研究要旨

大阪府内において2017年から2021年度に流行予測調査事業で収集された血清検体のうち、おたふくかぜワクチンを2回接種し、2回目接種から1か月以上経過した15歳未満の小児34名分の血清を用いて、ムンプスウイルスに対する抗体価を測定した。対象者の性別は男性21名、女性13名、年齢の中央値は12歳3か月であった。また、対象小児の2回目のワクチン接種から採血までの期間は、中央値が23か月（範囲：1～90か月）であった。抗体価の測定には中和法とIgG測定法を用いた。中和法ではワクチン株であるムンプスウイルス遺伝子型B型（星野株）と野生株である遺伝子型G型の双方を用い、各株に対する中和抗体価を測定した。また、ムンプスウイルスに対するIgG抗体測定には、市販のムンプスウイルスIgG抗体測定キットを用い、EIA価を測定した。34名中、遺伝子型B型に対する中和抗体を保有していたのは21名で遺伝子型G型に対する中和抗体価を保有していたのは16名であった。EIA価が陽性であったのは32名で、判定保留が1名、陰性が1名であった。ワクチン2回接種者では、ほとんどの対象者でEIA価が陽性であったが、中和抗体価は半数近くが陰性であった。また、中和抗体価については、野外株である遺伝子型Gでより陰性者が多かったことから、ワクチンで得られた免疫は野外株に対しては効果が減弱する可能性が考えられた。

A. 研究目的

おたふくかぜワクチンは現在、定期接種化が検討されている。疾病負荷の程度や副反応としての無菌性髄膜炎の発生頻度が主な議論となっているが、ワクチンの有効性については既存のデータにより高いとされている。しかし、直近の2015-2016年度のムンプス流行期に感染症法に基づく感染症発生动向調査事業で収集された流行性耳下腺炎あるいは無菌性髄膜炎の患者でムンプスウイルスが検出された78名中18名（23%）が、おたふくかぜワクチンを1回以上接種していた。ムンプスウイルスの血清型は1つとされているが、近年、中和抗体エピトープが集積する領域は遺伝子型による多様性が高い領域と重複することが明らかになってきた。そのため、ワクチン接種者での発症は、ワクチン株が遺伝子型B型であるのに対し、現在の流行株が遺伝子型G型であることでワクチンの効果が減弱する可能性が理由の一つとして考えられる。そこで、おたふくかぜワクチンを2回接種した15歳未満の小児について、

ワクチン株と野生株に対する中和抗体の保有状況の差異を調査する。

B. 研究方法

抗体価測定および判定

①中和法

対象者血清を56℃で30分間、非働化した後、ウイルス培養液（イーグルMEM培地）で2倍から256倍まで2倍階段希釈列を作製した。ムンプスウイルスワクチン株（遺伝子型B型；星野株）および野生株（遺伝子型G型）を100TCID₅₀に希釈し、各希釈列の血清と37℃で1時間中和反応させたのち、VeroE6細胞に播種した。37℃で1週間培養し、CPE（細胞変性効果）を指標として、中和抗体価を評価した。血清希釈列はそれぞれ2ウェルずつ作製し、抗体価が高い方で判定した。また、中和抗体価は4倍以上を陽性とした。

② IgG (EIA) 測定法

ウイルス抗体価 EIA「生研」ムンプス IgG キット (デンカ株式会社) を用い添付書類に従って測定した。定量の値は、コントロールムンプス IgG「生研」(デンカ株式会社) を用いて検量線から計算した。また、添付書類の判定基準に従い、EIA 価が 2 未満を陰性、2 から 4 までを判定保留、4 以上を陽性とした。

(倫理面への配慮)

本研に用いた対象者血清は、予防接種法に基づく流行予測調査事業で収集された血清検体のうち包括同意が得られた検体のみを使用した。検体使用に当たっては、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所倫理審査委員会により承認番号 1807-01-4 で承認を受けている。

C. 研究結果

対象者 34 名中、遺伝子型 B 型に対する中和抗体を保有していたのは 21 名 (62%) で遺伝子型 G 型に対する中和抗体を保有していたのは 16 名 (47%) であった (図 1)。IgG 抗体が陽性であったのは 32 名 (94%)、判定保留が 1 名、陰性が 1 名であった (図 2)。遺伝子型 B 型および G 型に対する中和抗体を保有していた対象者のうち、抗体価が陽性下限値の 4 倍であったのはそれぞれ 9 名 (56%) および 13 名 (62%) と、陽性者の中で最も多く、比較的高い抗体価である 32 倍であった者は 3 名であった (3 名ともに遺伝子型 B 型と G 型双方とも 32 倍) (図 1)。EIA 価が判定保留および陰性であった対象者は、遺伝子型 B 型および G 型の双方に対して中和抗体を保有していなかった。一方で双方の遺伝子型に対して中和抗体価が 32 倍であった対象者の EIA 価は 33.7、31.4 および 14.5 と比較的高値であったが、EIA 価が 32 以上 64 未満の高値であった対象者のうち、遺伝子型 B 型および G 型に対して中和抗体を保有していなかったのはそれぞれ、3 名および 5 名であった。また、遺伝子型 B 型および G 型に対して中和抗体価が 32 倍であった 3 名は、2 回目のワクチン接種から採血までの期間がいずれも 6 か月未満であった。

D. 考察

前年度実施した、ワクチン 1 回接種者を対象とした調査では、IgG 抗体が陽性であった小児は 23

名中 9 名 (39%)、中和抗体価を有した対象者は 1 名 (4%) のみであった。今回の調査では、IgG 抗体が陽性であったのは 34 名中 32 名 (94%)、中和抗体を有した対象者は遺伝子型 B 型および G 型のそれぞれに対し、21 名 (62%) および 16 名 (47%) であったことから、ワクチンの効果を得るためには 2 回以上の接種が必要であることが確認された。また、中和抗体価測定において、ワクチン株である遺伝子型 B 型に対してよりも野外株である遺伝子型 G 型のウイルスに対する抗体保有者が 15% 少ないことから、遺伝子型 B 型のウイルス由来のワクチンで獲得した免疫は、野外株である遺伝子型 G 型ウイルスに対しては効果が低い可能性が示唆された。

94% という IgG 抗体価保有割合の高さと比較して、中和抗体を保有する対象者は半数程度と低いこと、IgG 抗体の陽性者では、EIA 価が 16 以上 32 未満と比較的高値であった対象者が最も多く、中和抗体陽性者では抗体を保有している場合でも、4 倍 (陽性下限値) であった対象者が最も多かったこと、対象者において IgG 抗体価と中和抗体価の高低が必ずしも一致しなかったことから、IgG 抗体と中和抗体がムンプスウイルスの異なるエピトープを認識している可能性が示唆された。

さらに、双方の遺伝子型のウイルスに対して中和抗体価が 32 倍と高値であった 3 名は、採血の時期が 2 回目のワクチン接種から 6 か月未満と短期間であったことから、中和抗体は獲得後時間とともに減弱する可能性が考えられた。

ムンプスウイルスに対する抗体価は、IgG 抗体価を測定する方法が一般的である。しかし、今回の調査により、IgG 抗体は陽性であるものの、中和抗体を保有していないケースがあることや、中和抗体価が時間経過とともに減弱する可能性があること、ワクチンで獲得した免疫は野外株に対しては効果が減弱する可能性があることが明らかとなった。過去に複数報告されているワクチン接種者における感染者は、これらの要因が原因の一部となっている可能性が考えられた。IgG 抗体価と中和抗体価の時系列での推移、また、中和抗体のワクチン株と野外株との反応性の差異について、さらに詳しく調査をする必要があると考えられた。

E. 結論

おたふくかぜワクチンは、2 回接種で IgG 抗体

価では十分な陽転効果が認められた。しかし、中和抗体価では、陽性者が半数程度と十分とは言えず、さらに、ワクチン株で得られた免疫は、野外株に対しては効果が減弱する可能性が示唆された。また、ワクチンを接種してからの時間経過で抗体価が減弱する可能性が考えられた。IgG 抗体価と中和抗体価の時系列での推移、また、中和抗体のワクチン株と野外株との反応性の差異について、さらに詳しく調査をする必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

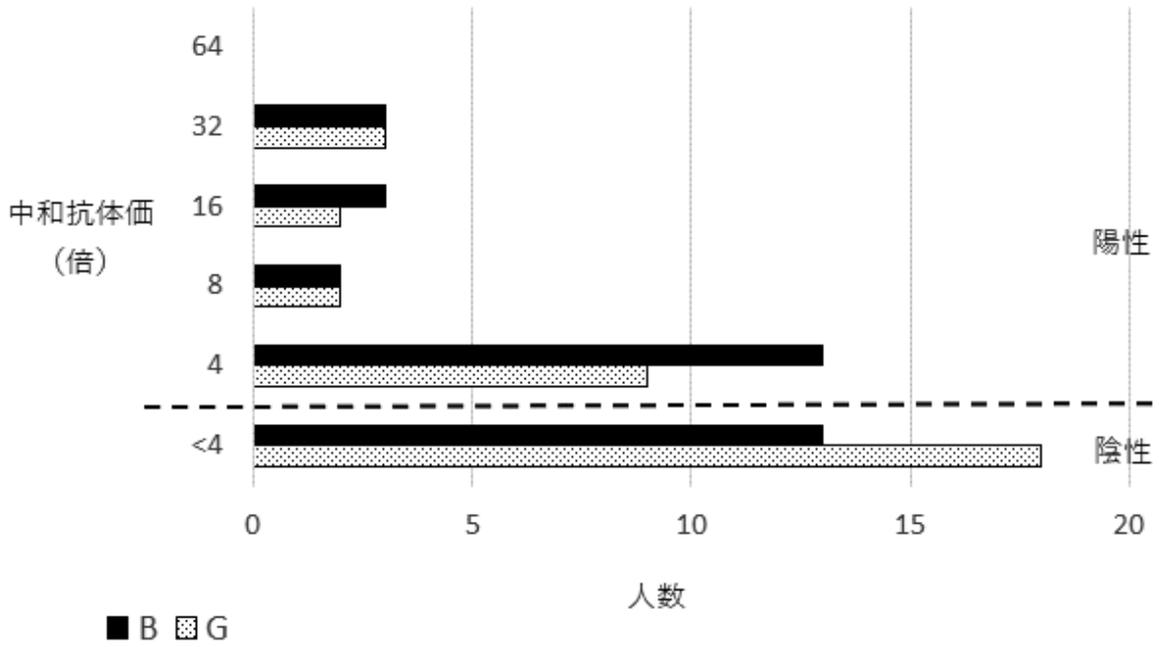


図 1.対象者の中和抗体価

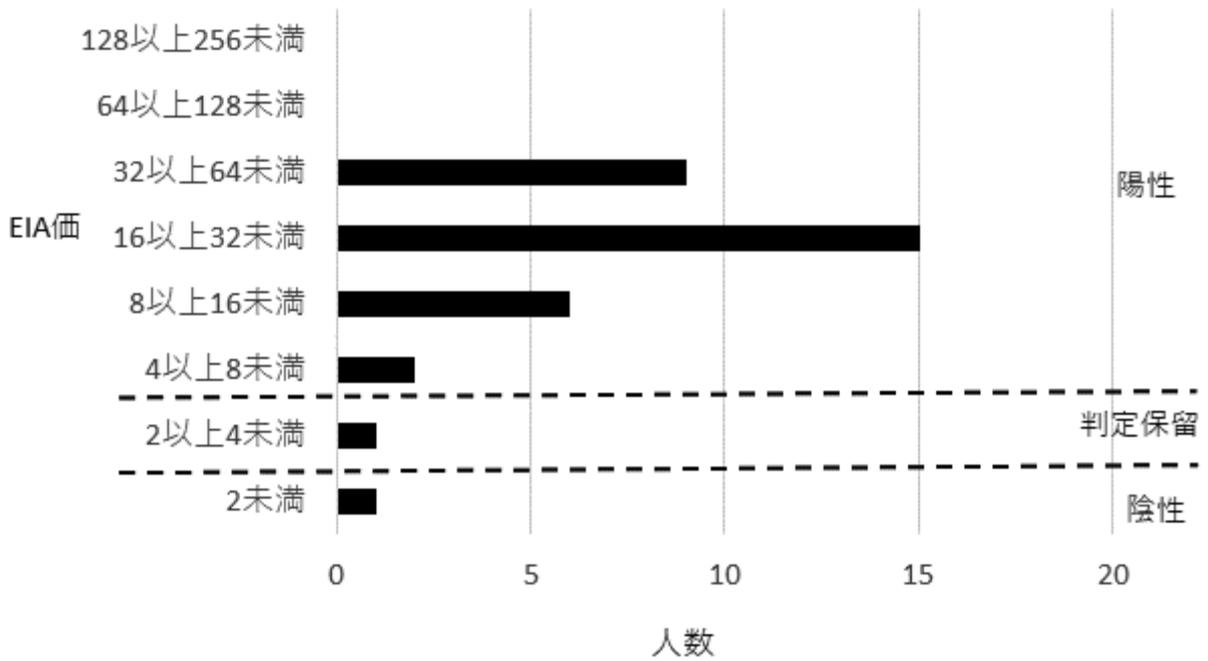


図 2.対象者の EIA 価の分布