

ロタウイルスワクチン株の広がりが日本で初めて明らかに ～ワクチン導入移行期の小児急性胃腸炎多施設共同疫学研究～

1. 発表者：

高梨 さやか（東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医科学分野 助教）
水口 雅（東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医科学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆本研究により、2012-2015年のわが国においては、ロタウイルス胃腸炎患児におけるロタウイルスワクチン株の検出率は1.6%であることが明らかになった。
- ◆ロタウイルスワクチン株と野生株を峻別する新しい検査法を用いて多数の検体を検討することにより、ワクチン株の広がりを表すデータを日本で初めて得た。
- ◆ロタウイルスワクチン定期接種化を検討する際の重要な資料となるデータを得た。重症例を含めた継続的検討が必要である。

3. 発表概要：

ロタウイルス胃腸炎は乳幼児が多く罹患する感染症です。RotarixとRotaTeqという有効なワクチンが開発されましたが、日本では2011年より希望する児のみ接種を受ける任意接種としての使用に留まり、ワクチンの影響（益と害）に関するデータも不足していました。

東京大学大学院医学系研究科の高梨さやか助教、金子明依修士学生（研究当時）、水口雅教授らは、牛島廣治博士（日本大学）、藤本嗣人博士、木村博一博士（国立感染症研究所）らと連携して、わが国における急性胃腸炎罹患児からの同ワクチンの検出、解析を目指して研究を進めました。

2012年7月～2015年6月の間に、急性胃腸炎患児1824人のうち、372人からロタウイルスが検出されました。そのうちワクチン株と野生株を峻別するリアルタイムRT-PCR法（注1）にて、6人（1.6%）からRotarix株が検出され、RotaTeq株は検出されませんでした。これは日本で初めて示された検出率であり、過去の米国での検討より低い値でした。この6人は便検体を採取する2～14日前にRotarixワクチン接種を受けており、今回の胃腸炎症状へのワクチン株の関与は明らかではありませんでした。次世代シーケンス（注2）という新しい手法を用いて詳細な遺伝子解析を行い、リアソータント（注3）の発生ではなく、ワクチン接種直後で感染防御が成立する前に野生株に感染して急性胃腸炎を発症したと考えられる興味深い例を見出しました。

今回の研究で得られた結果は、国として定期接種化を検討する際の重要な資料となると考えられます。

なお、本研究は公益財団法人予防接種リサーチセンター調査研究費補助金及び日本学術振興会研究助成事業の支援を受けて行われ、研究成果はPLOS ONE（9月13日オンライン版）に掲載されました。

4. 発表内容：

(1) 研究の背景：

ロタウイルス胃腸炎は乳幼児が多く罹患する疾患で、水様性下痢や嘔吐、発熱などの症状がみられます。全世界で一年間に20万人以上（推計）の5歳未満児の死亡を引き起こす、重要な感染症です。

このロタウイルス胃腸炎に対して、RotarixとRotaTeqという2種類の経口弱毒生ワクチンが開発され、ともに高い臨床効果を得ています。このため世界保健機関は、2009年より全ての国にロタウイルスワクチンを国策として導入するよう勧告しています。しかし、日本では2011年より順次、任意接種として使用されている現状です。

これらのワクチンは生ワクチンであるため、便中にウイルスそのものが排泄されることが報告されています。諸外国では、急性胃腸炎罹患児からロタウイルスワクチン株が検出された事例や、排泄されたワクチンによりワクチン未接種児が急性胃腸炎を発症した水平感染の事例が報告されています。一方、わが国においては、こうした現象についてはこれまで調査されていませんでした。

(2) 研究内容

東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医科学分野の高梨さやか助教が研究代表者を務める公益財団法人予防接種リサーチセンター調査研究費補助金ロタウイルスワクチン研究班の金子明依修士学生（研究当時）、水口雅教授らは、日本学術振興会研究助成事業にて胃腸炎ウイルス疫学研究を継続的に展開している牛島廣治博士（日本大学医学部病態病理学系微生物学分野）、藤本嗣人博士、木村博一博士（国立感染症研究所感染症疫学センター）らと連携して、ロタウイルスワクチン導入後のわが国における急性胃腸炎罹患児からの同ワクチンの検出、解析を目指して研究を進めました。

研究グループは2012年7月～2015年6月の間に、全国6カ所（北海道、東京、静岡、大阪、京都、佐賀）の共同研究施設の小児科外来にて、急性胃腸炎患児1824人の臨床症状の聴取、便検体の採取を行いました。11種類の胃腸炎ウイルスの検出が可能なマルチプレックス（RT-PCR法（注4））を用いて検討したところ、372人の子どもからロタウイルスが検出されました。さらに米国 Centers for Disease Control and Prevention が開発した Rotarix、RotaTeq の2種類のワクチン株と野生株を峻別するリアルタイム RT-PCR法を用いてスクリーニングを行ったところ、6人（1.6%）の子どもから Rotarix 株が検出され、全て軽症の胃腸炎症状を呈していました。RotaTeq 株は検出されませんでした。このうち4人からは Rotarix 株のみ、2人からは Rotarix 株と野生株を同時に検出しました。また、ノロウイルス、エンテロウイルス、大腸菌といった他の病原微生物も同時に検出しました。この6人は便検体を採取する2～14日前に Rotarix ワクチン接種を受けており、水平感染事例ではなく、今回の胃腸炎症状へのワクチン株の関与は明らかではありませんでした。ワクチン株の主な4つの分節遺伝子（注5）に対して遺伝子解析を行い Rotarix 株と野生株を共に持ち、次世代シーケンズでさらに解析できた1人の子どもでは、11分節遺伝子のすべてで野生株が92.9%以上の占有率を示しました。このため、リアソータントの存在は否定的で、野生株と Rotarix 株が同時に腸管に存在する共感染であることが強く示唆されました。

(3) 社会的意義・今後の予定

接種率が約60%の頃の米国における同様の調査で、ロタウイルス胃腸炎罹患児の4.7%からロタウイルスワクチン株が検出されたとの報告があります。今回の日本における研究は、ワ

クチン導入移行期で接種率が約 50%と推定される段階で実施しました。日本でのワクチン株の検出率は 1.6%と比較的低いことが明らかになりました。

また、次世代シーケンスという新しい手法を用いて詳細な解析を行うことで、ワクチン接種直後で感染防御が成立する前に野生株に感染して急性胃腸炎を発症した、と考えられる興味深い例を見出すことができました。生ワクチンを投与することによるリスクのひとつと考えられていたリアソータントの発生は、今回の調査では見られませんでした。

ロタウイルスは非常に感染力が強く、中枢神経合併症としての急性脳症などにより、わが国においても死亡例が報告されています。その予防策としてのワクチンをだれもが安心して受けられるようにするため、国による定期接種化が望まれています。今回の研究で得られたデータは、定期接種化を検討する際の重要な資料となると考えられます。

今後は、ロタウイルスワクチン接種率上昇に伴い、ロタウイルス胃腸炎罹患児からのワクチン株 (RotaTeq を含めた) 検出率の増加や、水平感染事例の発生がないか、注意しながら研究を継続していく方針です。また、入院症例まで対象を拡大して解析することで、重症例、特に先天性免疫不全症との診断を受ける前に接種を受けた児からのロタウイルスワクチン株の検出など、多角的にロタウイルスワクチンの広がりを検討していく必要があります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「PLOS ONE」(9月13日オンライン版)

論文タイトル：Identification of vaccine-derived rotavirus strains in children with acute gastroenteritis in Japan, 2012-2015

著者： Mei Kaneko*, Sayaka Takanashi**, Aksara Thongprachum, Nozomu Hanaoka, Tsuguto Fujimoto, Koo Nagasawa, Hirokazu Kimura, Shoko Okitsu, Masashi Mizuguchi, Hiroshi Ushijima

*筆頭著者、**責任著者

DOI 番号：10.1371/journal.pone.0184067

アブストラクト URL：https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184067

6. 問い合わせ先：

【研究内容について】

高梨 さやか (たかなし さやか)

東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学専攻分野 助教

TEL：03-5841-3517 FAX：03-5841-3590

電子メール：sayat@m.u-tokyo.ac.jp

【広報について】

東京大学大学院医学系研究科・医学部 総務係

TEL：03-5841-3303 FAX：03-5841-8585

電子メール：ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) リアルタイム RT-PCR 法：

Polymerase chain reaction (PCR) による特定の遺伝子増幅産物の増加をリアルタイムでモニタリングし、遺伝子を定量的に解析することが可能な方法。本検討では、RNA ウイルスであるロタウイルスを対象としたため、RNA を cDNA 化する reverse transcription (RT) 反応も同時に行った。

(注2) 次世代シーケンス：

ランダムに切断された数千万～数億の DNA 断片の塩基配列を同時並行的に決定することができる方法。原因不明の感染症症例の病原微生物決定や、共感染する微生物の存在比の解釈等に威力を発揮する。

(注3) リアソータント：

ロタウイルスは分節状の遺伝子構造を持つために、2 つの異なるウイルス株が共感染することにより遺伝子分節の交換が容易に起こる。この結果生じるのがリアソータント（遺伝子分節再集合体）である。

(注4) マルチプレックス (RT-) PCR 法：

一つの PCR 反応系に複数のプライマー対を同時に使用することで、複数の遺伝子領域ターゲットを同時に増幅する方法。本検討では、A、B、C 群ロタウイルス、ノロウイルス genogroup I、II、アデノウイルス、アストロウイルス、アデノウイルス、サポウイルス、アイチウイルス、パレコウイルス、エンテロウイルスを対象とした。

(注5) 分節遺伝子：

ロタウイルスが持つ 2 本鎖 RNA が 11 分節に分かれて存在する遺伝子。