

---

## トピックス II

### ロタウイルスワクチン

藤田医科大学 谷口 孝喜

2種のロタウイルスワクチン:ロタリックスとロタテックは、ともに2006年に開発されたが、現在では、100か国以上で認可され、93か国以上で定期接種されている。これまでの多くの調査で、これら2種のロタウイルスワクチンは、きわめて有効性が高いとの報告が蓄積されている。我が国においても、ロタウイルスワクチンの高い有効性が示されている。さらに、地方自治体による公費助成は2018年8月1日現在、310自治体におよび、2017年現在の推定接種率は72.1%に達している。一方、腸重積が、特に初回接種後、わずかに増加することも、我が国を含め世界で認められている。重症ロタウイルス胃腸炎の減少というベネフィットが圧倒的に高いことから、ロタウイルスワクチンの有用性について世界的に認められている。

ロタウイルスワクチンは定期接種化がわが国でも検討されており、本年6月28日には、第9回厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会が開催された。その小委員会で、「ロタウイルスワクチンの有効性について」、および、「ロタウイルスワクチンと腸重積症の関係性についての検討」と「腸重積ベースラインデータの整理」が報告されている。公開されている資料<sup>1)</sup>を参照していただくと、検討されている定期接種に向けた流れが理解される。

こうして、ロタウイルスワクチンの有効性、安全性に対する基本データが蓄積された現状において、ロタウイルスワクチンに絡んだトピックとして、「交叉免疫の基盤」と「遺伝子型の変遷」の2項目について、最近の論文を参照しながら、紹介したい。

ロタウイルス粒子はコア、内層、外層の三層構造をとり、内部に11本の分節遺伝子で構成されるゲノムを有する。粒子表面の2種の外層タンパク VP7 と VP4 は、中和抗原であり、感染防御抗原といえる。VP4 は、トリプシン様プロテアーゼにより VP8\* と VP5\* に開裂され、感染性の活性化につながる。VP7 と VP4 は、2種類の独立した遺伝子型 G タイプと P タイプを規定し、それぞれ G1 ~ G32、P[1] ~ P[47] と多数のタイプが存在する。最近では、他の9本の遺伝子のタイプも含めて、11本すべての遺伝子型 (VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-VP3-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-NSP5 に対して、G-P-I-R-C-M-A-N-T-E-H) を表記する。上述の G タイプと P タイプの多様性ととともに、残りの9遺伝子についても、1I ~ 24I、1R ~ 18R、1C ~ 17C、1M ~ 17M、1A ~ 28A、1N ~ 18N、1T ~ 19T、1E ~ 4E、および 1H ~ 19H が存在する。ロタウイルスが、サル、ウシ、ウマ、ブタ、ネコ、イヌ、シカ、マウス、ラット、ヤギ、ヒツジ、ニワトリなど、きわめて多数の哺乳動物種と鳥類を宿主とするゆえの多様性でもあるが、多くのヒトロ

タウイルスでは、Wa genogroup, DS-1 genogroup と AU-1 genogroup の 3 つに大別される。それぞれの遺伝子型は、G1-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1, G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2 と G3-P[9]-I3-R3-C3-M3-A3-N3-T3-E3-H3 である。Wa genogroup では、G1 の代わりに、G3, G4, G9, G12 など含まれる。こうした、ロタウイルスの遺伝子型の多様性の把握の上、「交叉免疫の基盤」と「遺伝子型の推移」を紹介したい。

## 1. 交叉免疫の基盤

ヒトロタウイルスでは主として G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] の遺伝子型が多いが、G8P[8], G12P[8] も検出される。ワクチンはこうした多様なウイルスに対して、遺伝子型特異的な免疫とともに交叉免疫を示し、交叉防御する必要がある。実際、2 種のワクチンは、これらの多様なヒトロタウイルスに対して十分に有効であることが示されている。

交叉免疫の機構として、VP7 上の交叉中和エピトープおよび VP4 (特に VP5\*) 上の交叉中和エピトープの存在による交叉中和反応、内部タンパクである VP6 に対する IgA による細胞内中和反応、さらには、その他の構造タンパク、非構造タンパクに対する免疫応答も実は、交叉免疫に関わっているようである。中和エピトープについて 2017 年に報告された Nair ら<sup>2)</sup> による論文は興味深い。

この論文において、人工ロタウイルス様粒子 (VP7, VP4 を有する VP2/VP6 VLP) に結合性を示す抗体レパートリー (ヒトモノクロン抗体) を、成人の腸管組織から B 細胞を分離し、抗体遺伝子のクローニングにより抗体を発現させることで得て、これら抗体の性状を明らかにした。その結果、VP5\* 抗体は交叉中和活性を示すものが多いこと、VP8\* 抗体は交叉反応性を示すものの、中和活性を示す抗体は少ないこと、さらに、VP7 抗体にも交叉中和活性を示す抗体が検出されることなどを示した。こうして、VP4, VP7 は明らかに交叉免疫を惹起することが示された。

先日行われたウイルス学会では、上述した VP8\* 抗体の中和活性について、新たな知見が示された<sup>3)</sup>。中和活性を調査する際、一般に使用されている MA-104 細胞 (サル腎臓由来) では、中和活性が確認されず、一方、HT-29 細胞や enteroid といったヒト腸管由来細胞で中和活性を測定すると、それらの抗体の多くは中和活性を示すことが判明した。つまり、ウイルス粒子に結合した VP8\* 抗体は、MA-104 細胞では、粒子に抗体が結合したまま、吸着、侵入が起き、その後のウイルスの増殖サイクルが阻害されることなく、ウイルスが増殖することを意味する。この解釈は、VP8\* が、細胞レセプターのリガンドであることから理解できる。その結果、これまでの中和抗体測定が、ワクチン評価においての中和試験も含めて、ほぼすべて MA-104 細胞で測定されてきたので、VP8\* に対する中和抗体活性は過小評価されてきた可能性があるというものである。今後の展開が興味深い。

## 2. 遺伝子型の推移

分布するヒトロタウイルスの遺伝子型は、年により、地域により、変遷する。ワクチン導入前においても、最も高頻度の遺伝子型は、G1P[8] から、G9P[8] へ、そして G3P[8] と変遷した。ワクチン導入後、ロタウイルス検出率は大きく減少したが、その減少したヒトロタウイルスの中での遺伝子型の相対頻度に顕著な変化がみられている。その象徴的な例として、2018 年の Roczo-Farkas ら<sup>4)</sup> の報告は興味深い。

オーストラリアにおいては、異なる州において、2 つのロタウイルスワクチンのどちらか一種のみを接種してきた。遺伝子型の推移について長年にわたり経年変化を観察してきた結果、一方のワクチン接種地域では、G2P[4] と DS-1-like G1P[8], DS-1-like G3P[8] の分布割合が上昇した。他方のワクチンの接種地域では、G12P[8] の分布が上昇した。DS-1 like G1P[8], DS-1 (equine) like G3P[8] とは、11 遺伝子の遺伝子型が、G1 あるいは G3-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2 を示し、Wa genogroup と DS-1 genogroup 間で遺伝子再集合 (リアソートメント) を起こした遺伝子再集合体 (リアソータント) である。また、G12P[8] は、1989 年にフィリピンで最初に検出された G12P[4] 由来であり、G12-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1 の遺伝子型を示す。この株もまたリアソータントである。

これらの顕著な遺伝子型の分布の違いがワクチンの種類に依存するのか、また、こうした遺伝子型の

変遷はワクチンによる選択圧として作用しているのか、疫学的にも関心が高い。また世界的な大きな変化として、G1P[8]の分布は大きく減少し、G3P[8], G9P[8]の増加がみられている。上述した通り、多数の哺乳動物由来のロタウイルスが存在し、種間伝播も起こる。その際、濃厚な感染があると、遺伝子再集合による分節遺伝子の交換が起こり、ゲノムの多様性が生じる。ヒトロタウイルス野生株間、ワクチン株と野生株間での分節遺伝子の交換についても、引き続き調査する意義がある。

さらに、VP7 および VP4 上の中和エピトープにおける、抗原領域を形成する個々のアミノ酸の変異が起こっているか、ワクチン株との相違はどうなっているかについて、検討も進められている。遺伝子型の変遷とともに、こうしたエピトープの変化についても、今後とも継続して監視し続けるべき課題である。

#### 参考文献

1. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000213473.html> 第9回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会, 2018 資料 4-1, 4-2, 4-3, 4-4
2. Nair N et al. VP4- and VP7-specific antibodies mediate heterotypic immunity to rotavirus in humans. *Sci Transl Med.*, 9, eaam5434, 2017
3. Greenberg HB. Rotavirus VP8\* specific neutralization in MA104 cells, human small bowel enteroids, and HT29 colon cancer cells. S2-02, 第66回日本ウイルス学会学術集会、2018
4. Roczo-Farkas S, et al. The impact of rotavirus vaccines on genotype diversity: a comprehensive analysis of 2 decades of Australian surveillance data. *J Infect Dis.*, 218:546-554, 2018