

## 第 40 回日本小児感染症学会シンポジウム 2

## ロタウイルスワクチン—過去から現在, そして未来へ\*

谷 口 孝 喜\*\*

**要旨** 1973 年のヒトロタウイルスの発見以来, ロタウイルス研究において, ロタウイルスワクチンの開発はその目標であった. これまで, ワクチン候補としては, ウシロタウイルス株の利用に始まり, サルロタウイルス株, ヒト-サルロタウイルスのリアソータントと変遷しながら, 結局, 2006 年に弱毒生ヒトロタウイルスワクチン Rotarix とヒト-ウシロタウイルスのリアソータント RotaTeq の 2 種のワクチンがゴールに達した. これらのワクチンの成果がこの数年で明らかになるであろう. そして, 今後は, 第 2 世代のヒトロタウイルスワクチンへ向けて, さらに試行錯誤が続けられると思われる.

## はじめに

生後 6 カ月~2 歳をピークに, 5 歳までにほぼすべての乳幼児が, ロタウイルスに感染し胃腸炎を発症する. このロタウイルス感染により, 地球レベルでは, アジア, アフリカの開発途上国を中心に年間 50 万人もの乳幼児が死亡している. 先進国においては, 死亡数はわずかであるが, 重症ゆえ入院例が多く, 医療経済の面でも重視されている. 感染力は極めて高く, 衛生状態をいかに改善しても, その防御にはつながらない. したがって, ワクチンによる防御が望まれ, WHO をはじめとする諸団体は, ロタウイルスワクチンの優先的な開発を主張してきた.

開発途上国は, 上述のように, ロタウイルス感染による死亡例が多いという問題を有する他に, 地球レベルでのロタウイルスの生態, 進化に影響を与える場でもある. ロタウイルスのゲノムは,

11 本の分節した 2 本鎖 RNA で構成される. ロタウイルスはヒト以外に, サル, ウシ, ブタ, ウマ, ヒツジ, ヤギ, イヌ, ネコ, ウサギ, ラット, マウス, ニワトリ, シチメンチョウ, ハトなど, さまざまな哺乳動物そして鳥類からも検出される. 異なる動物種間でも, 多量のウイルスが経口より体内に入り込むと, いわゆる「種の壁」を越えて, 異種間感染が起こる. さらに, すでに 1 種のロタウイルスに感染しているヒトが, ある動物のロタウイルスに感染するか, 2 種以上のロタウイルスに同時に感染して, ヒト体内での一つの細胞に 2 種以上のロタウイルスが感染すると, 分節 RNA の交換が起こる. この現象をリアソートメントといい, その結果生じる遺伝子再集合体をリアソータントという. 開発途上国では, ヒトと動物 (特に, 家畜) と密に接して生活する場合があり, このようなりアソートメントが起こりやすいと考えられる. 最近開発された 2 種のワクチンの一つは,

\* Rotavirus vaccine—From past to present, and to future

**Key words** : 胃腸炎, RotaTeq, Rotarix

\*\* 藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座 Koki Taniguchi  
〔〒 470-1192 豊明市杣掛町田楽ヶ窪 1-98〕

このリアソートメントにより作製されたワクチンである。

2006年に、2種のヒトロタウイルスワクチンの大規模な臨床試験の良好な成績が同時に発表された。RotaTeqとRotarixである。ともに、経口生ワクチンで、TotaTeqは、ウシロタウイルスとヒトロタウイルスのリアソータントであり、Rotarixは、ヒトロタウイルスの弱毒ウイルスである。使用が開始されてから2年を経て、それらの安全性と防御効果が極めて高いことが確認されている。本総説では、ヒトロタウイルス開発の過去、現在、そして未来について概説してみたい。

### I. ロタウイルスの抗原系

ロタウイルスのゲノムは11本の分節した2本鎖RNAで構成され、それぞれの分節RNAは1個の蛋白質をコードしている。ロタウイルス粒子は3層構造からなり6種の構造蛋白質で構成される。最内層がVP1, VP2, VP3, 内層がVP6, そして外層が2種の感染防御抗原VP7とVP4からなる。VP7とVP4はそれぞれG血清型とP血清型を規定する。最近では、血清型と塩基配列との関連の基礎データをもとに、RT-PCRでの型別が一般的で、ここではGタイプ、Pタイプと呼ぶことにする。動物由来のロタウイルスを含めると、16のGタイプと27のPタイプが存在する<sup>1)</sup>。このうちヒトでは10種のGタイプと10種のPタイプが報告されている。ヒトでの主要なGタイプはG1~G4, G9で、PタイプはP[8], P[4]である。GタイプとPタイプはさまざまな組み合わせが可能であるが、P[8], P[4]とG1, G2, G3, G4の組み合わせで、約88%のロタウイルスがカバーできる。最も頻度が高いのは、G1P[8]である。

しかし、GタイプとPタイプの分布は、年と場所できき異なり、最近ではG9P[8], G9P[6]が増加し、場所によってはG9P[8]がほとんどを占める場合もある。アフリカにおいては、G1P[8]の頻度が低く、本来ウシロタウイルスにみられるG8の比率が多く、また、P[6]がすべてのPタイプのうち約1/3を占めるなど、特異なタイプの分布を占める。スリランカでは、G12が過半を占めたり、ブラジルではG5が多いなど、特に開発途上

国におけるG, Pタイプの分布は多様である。そこで、多様なタイプに対して、交叉反応性を示す中和抗体を誘起するワクチンの開発が重要である。VP4は交叉中和エピトープが多く、抗体レスポンスの標的として重要である<sup>2)</sup>。VP7は、免疫原性は高いが、交叉中和エピトープは少なく、多くはGタイプ特異的である。

### II. ヒトロタウイルスワクチンの必要性

ロタウイルスは小腸絨毛上皮細胞を標的とし、高い組織特異性を示し、局所感染の代表的ウイルスとされてきた。しかし、2003年に、ロタウイルスの内部抗原であるVP6が、ロタウイルス感染急性期の血液中に多量に存在することが示された<sup>3)</sup>。こうした抗原血症が顕著にみられること、さらに、ウイルス血症も示されていることから、全身感染の存在を支持する<sup>4)</sup>。事実、ロタウイルス感染において、胃腸炎以外に、さまざまな胃腸炎以外の疾患との関連性が強く示唆されていた<sup>5)</sup>(表1)。肝炎、腎炎、肺炎、発疹、DIC(播種性血管内凝固症候群)、赤血球貪食性リンパ組織サイトーシスそして脳炎、脳症、小脳、けいれんなどの中枢神経疾患などである。腸管以外の組織でのウイルスRNAないし蛋白質の検出が髄液、血液、内皮細胞、中枢神経系、心臓でみられ、また肝臓、腎臓でも非構造蛋白質が検出された。こうして、ロタウイルスワクチンによる予防は胃腸炎以外の面からも極めて重要であるとの認識が高まっている。

### III. ヒトロタウイルスワクチンの原理

ロタウイルスの自然感染では、再感染はたびたび起こるが、再感染を起こすごとに症状が軽くなることが知られている。また、ロタウイルスの感染防御は初感染では一般にGタイプ特異的であるが、再感染すると交叉反応性が強くなる。ロタウイルスワクチンは、この自然感染にみられる免疫応答をねらったもので、自然感染を模して、弱毒生ワクチンの複数回投与により、その後の感染では、重篤な症状を起こすことなく、またより交叉反応性の高い免疫応答を期待したものである。こうして、ロタウイルスワクチンでは、感染そのものを防ぐことは期待せず、症状を和らげることを

表 1 ヒトにおけるロタウイルスの全身感染

器官	症例数	年齢	基礎疾患	入院時症状	所見
呼吸器	72	乳児	なし	急性胃腸炎	呼吸器症状
呼吸器	58	<4 歳	なし	肺炎	気管吸引液にロタウイルス抗原
呼吸器	89		なし	呼吸器疾患	呼吸器官にロタウイルス抗原
呼吸器	17	<2 歳	なし	細気管支炎	抗原血症, 下痢なし
腎臓	1	13 カ月	なし	急性胃腸炎	Hypovolemia, 急性腎不全
心臓	13	2~67 歳	心臓病	突然死	心筋層にロタウイルス抗原と RNA
脾臓	1	2 歳	なし	急性胃腸炎	脾炎, 低血糖に関連したけいれん
多臓器	3	1~2 歳	なし	急性胃腸炎, 死亡	脾臓, 心臓, 肺, 腎臓, 膀胱にロタウイルス抗原
中枢神経系	1	3 歳	なし	急性胃腸炎	けいれん
中枢神経系	2	1~3 歳	なし	急性胃腸炎	てんかん発作
中枢神経系	8	<2 歳	なし	急性胃腸炎	けいれん, 2 例で CNS にロタウイルス抗原
中枢神経系	2	2 歳	なし	急性胃腸炎	1 例に CNS にロタウイルス抗原
中枢神経系	2	3 歳	なし	急性胃腸炎	けいれん
中枢神経系	1	22 カ月	なし	急性胃腸炎	CNS にロタウイルス抗原
中枢神経系	2	12~18 カ月	なし	急性胃腸炎	
中枢神経系	2	31~54 カ月	なし	無熱性てんかん発作	小脳疾患
中枢神経系	520*	<2 歳	なし	急性胃腸炎	5.7%にけいれん
中枢神経系	1,936*	1~163 カ月	なし	急性胃腸炎とけいれん	3.5%に胃腸炎とけいれん, その 44%にロタウイルス胃腸炎とけいれん

\*検査数

(文献 5) より引用, 改変)

目的としている。

#### IV. ヒトロタウイルスワクチンの過去

ロタウイルスワクチン開発への取り組みは早かった。しかし、①ヒトロタウイルスの培養細胞での増殖率は 1981 年まで確立されなかったこと、②ウシロタウイルスに対する抗血清がヒトロタウイルスと交叉反応すること、そして、③親ウシの子宮内にウシロタウイルスを接種すると、そのウシから生まれた新生ウシは、ヘテロであるヒトロタウイルスの攻撃に対して抵抗性を示すことから、ワクチンとして、ヒトロタウイルスの代わりに動物ロタウイルスを用いる試みがなされた。ジェンナーが痘瘡予防に牛痘ウイルスを使用したことで、動物由来の病原体をヒトにワクチンとして使用することを「ジェンナー方式」と呼ぶが、その方式が、ロタウイルスワクチンに利用された。

##### 1. RIT4237 (G3P[1])

最初のヒトロタウイルスワクチン候補である。ウシロタウイルス NCDV 株由来で、ウシ初代腎臓細胞で継代培養し、その後サル初代腎臓細胞で

154 回継代して弱毒化したものである。フィンランドで臨床試験が行われ、感染そのものは阻止できないが、重症の下痢症には約 80%の防御効果を示した。また、副作用も少なかった。しかし、開発途上国であるルワンダ、ガンビアでは、防御効果が示されず、その後の投与試験が中止された。

##### 2. WC3 (G6P[5])

ウシロタウイルス由来である。米国、中国、中央アフリカ共和国での防御効果がばらばらで、特にアフリカでの効果が認められず、投与試験が中止された。

##### 3. MMU-18006 (G3P[3])

アカゲザル由来のウイルスである。米国、フィンランド、スウェーデン、ベネズエラを中心に大規模な投与試験が行われたが、発熱などの副作用が高頻度でみられ、防御能にばらつきがみられたこと、防御が G3 特異的であったことなどから、実用には至らなかった。

##### 4. RotaShield

そこで考えられたのが、MMU-18006 を基本として、VP7 遺伝子のみを G1, G2, G4 のヒトロタ

表 2 2つの新しいロタウイルスワクチンの比較

	Rotarix™	RotaTec™
ウイルス	ヒトロタウイルス 弱毒生ワクチン	ウシ-ヒトロタウイルスのリアソータント 5価生ワクチン
血清型	G1, P[8]	G1, G2, G3, G4, P[8]
製造会社	GlaxoSmithKline Biologicals	Merk and Company
第3相試験参加国	アルゼンチン, ブラジル, チリ, コロンビア, エルサルバドル, フィンランド, ホンジュラス, グアテマラ, メキシコ, ニカラグア, パナマ, ベネズエラ	米国, フィンランド, メキシコ, グアテマラ, コスタリカ, プエルトリコ, ジャマイカ, スウェーデン, イタリア, ドイツ, ベルギー, 台湾
対象数	63,225 例, ワクチン投与群: 31,673 例 プラセボ群: 31,552 例	70,301 例, ワクチン投与群: 34,035 例 プラセボ群: 34,003 例
投与回数	2 回	3 回
投与年齢	1 回: 生後 6~14 週, 2 回: 生後 14~24 週 (4週以上の間隔)	1 回: 生後 6~12 週, 2 回, 3 回: 生後 32 週まで (4~10 週の間隔)
腸重積の頻度	1.89 (ワクチン投与群) 対 2.21 (プラセボ群) / 10,000	2.03 (ワクチン投与群) 対 1.70 (プラセボ群) / 10,000
各 G タイプに対する防御効果		
G1	92	95
G2	41	88
G3	87	93
G4	少数例のため不明	89
G9	91	100
ロタウイルス胃腸炎に対する防御効果		
重篤例	85	95
入院例	85	96
胃腸炎全体に対する防御効果		
重篤例	40	
入院例	42	59

(O’Ryan M, Matson DM : J Pediatr 149 : 448-451, 2006 より引用, 改変)

ウイルス由来とした 3 種の単一遺伝子リアソータントと G3 である MMU-18006 を混合した四価ワクチンである。いわゆる「変法ジェンナー方式」である。米国, フィンランド, ベネズエラでの試験において, 下痢症全体で 48~68% の防御率であったが, 重症の下痢に対しては自然感染における防御能に匹敵する 70~100% の防御率を示した。ただ, 発熱の頻度は高かった。生後 2, 4, 6 カ月に 3 回投与で生後 6 週間および生後 7 カ月を超えては投与を開始せず, 生後 1 年以内に終了する投与スケジュールで定期接種に組み込まれ, 米国で 1998 年に 150 万ドーズ投与された。しかし, 腸重積という予想されなかった副作用が出現し, 翌年,

市場から撤退することとなった<sup>6)</sup>。

## V. ヒトロタウイルスワクチンの現在

最初のヒトロタウイルスワクチンが頓挫したことより, ロタウイルスワクチン開発に対して, かなり悲観的となったが, 開発研究は地道に進められた。そして, 腸重積に対する安全性の確認のために, 12 万人以上に及ぶ大規模な投与試験の結果, 2 種のワクチン, Rotarix と RotaTeq の高い安全性と高い防御効率が実証された (表 2)。腸重積については, 投与年齢を早めることが極めて重要であるとの, RotaShield での経験が大いに活かされることになった<sup>7)</sup>。

### 1. Rotarix<sup>8~10)</sup>

Rotarix とは、最も高頻度に存在する G1P[8] の血清型を有するヒトロタウイルス 89-12 株由来で、培養細胞での頻回継代により弱毒化したものである。ラテンアメリカとフィンランドの生後 2 カ月の乳児を対象とし、ワクチン投与群 31,673 人、プラセボ群 31,552 人の大規模な臨床試験の結果、重症 (Vesikari によるスコアリング: 1~20 において、11 以上のスコアを示す) のヒトロタウイルス胃腸炎はその罹患リスクが 85% 減少した。つまり、ワクチン有効率:  $(1 - \text{投与群罹患率} / \text{プラセボ群罹患率}) \times 100$  が 85% と極めて高率であった。さらにスコアが 19 ないし 20 の最も重篤な胃腸炎では 100% の有効率であった。Rotashield での経験を踏まえ腸重積には注意深い観察が行われたが、プラセボ群との差はみられず、腸重積のリスクは回避された。本ワクチンは単価ワクチンであり、交叉防御能が関心事である。G1P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8] には 87.3~91.8% と高い交叉防御能を示したが、G2P[4] には 41% の有効性であった。

### 2. RotaTeq<sup>11,12)</sup>

RotaTeq とは、Rotashield のウシロタウイルス版であり、ウシロタウイルスをベースとし、G1, G2, G3, G4 ヒトロタウイルスの各 VP7 遺伝子のみを組み込んだ単一遺伝子リアソータント 4 種、およびヒトロタウイルスに最も多い P[8] の VP4 遺伝子を含む単一遺伝子リアソータント 1 種、計 5 種の混合物で 5 価ワクチンである。ラテンアメリカ 11 カ国の生後 6~12 週齢の乳児に 4~10 週間隔で 3 回経口投与し、その成績を観察した。腸重積 (1 年以内) については、ワクチン投与群で 12 人、プラセボ群で 15 人と、両者間に差はなく、本ワクチンが腸重積を誘起するとは考えられなかった。3 回投与後 14 日以降の入院、救急外来は 94.5% の減少、ワクチン投与後最初のロタウイルスシーズンでのロタウイルス胃腸炎は 74% の減少、重篤な胃腸炎 (Rotarix で用いられた判定と異なるが、1~24 のスコアリングで 16 以上) においては、98% の減少があった。

### 3. LLR ワクチン

中国において独自に、Lanzhou Institute of Biological Products (China) が LLR ワクチンを製造

している。これは、G10P[12] のヒツジ由来のウイルス株である。2000 年に認可され投与されていたが、最近その効果について報告されている。

### 4. ワクチン投与後の追跡

米国では、2006 年 2 月に RotaTeq の投与が推奨され、導入以来のワクチンの効果が明らかにされた<sup>13,14)</sup>。米国の全国呼吸器・腸管ウイルスサーベイランスシステムでの調査データでは、2007~2008 年にはロタウイルス感染症が 50% 以上減少し、ロタウイルスのシーズンが 2~4 カ月遅れた。2008 年の最初の 18 週では、検体の 6% のみがロタウイルス陽性であり、2006 年の 51%、2007 年の 54% と比較し、大きく減少していた。1991~2006 年の 15 年間の調査において最低を示した年よりもはるかに少ないロタウイルス胃腸炎の発生頻度であった。さらに、新ワクチン調査ネットワークでは重症のロタウイルス下痢症が 90% 減少したことを報告している。こうして、ロタウイルスワクチンの導入とロタウイルス感染症の減少が一致した。まだ解析が途中段階ではあるが、ロタウイルスの伝播が顕著に減少するほどに集団免疫ができてきつつあるともいえる。

また、Rotarix を定期接種として導入したラテンアメリカ諸国においても、その後 2 年間の調査で、重篤例では 80.5%、入院例では 83% の高い有効率と十分な安全性が確認されている (表 3)。血清型に関しては、G2P[4] に対しては、やはり 38.6% と低い有効率であったが、G1 以外の G3, G4, G9 については、77.5%~82.1% の有効率を示した<sup>15)</sup>。今後の推移を見守りたい。

### 5. 問題点

ワクチン導入がロタウイルスの生態に影響を与えるかどうか注目されていた。2006 年 3 月に Rotarix を定期接種で導入したブラジルにおいて、その後 G2 の分布が圧倒的に多くなった<sup>16)</sup>。Rotarix は、G1[P8] で、G2P[4] に対して防御能が弱いために、そうした G タイプの変化が現れたとの可能性を示した。しかし、年度により G タイプの変動は大きく、調査におけるサンプル数が少ないこと、期間が短いこと、ワクチンを導入していない周辺国であるエルサルバドル、グアテマラ、ホンジュラスでも G2P[4] の分布が 68~81% が高

表 3 Rotarix 投与後 2 年間の有効性

	Rotarix (N=7,205)	プラセボ (N=7,081)	有効率
ロタウイルス胃腸炎	No. (1 : 1,000)	No. (1 : 1,000)	
重篤例	32 (2.7)	161 (13.6)	80.5
入院例	22 (1.8)	127 (10.8)	83.0
血清型特異的ロタウイルス胃腸炎	No. (1 : 1,000)	No. (1 : 1,000)	
G1P[8]	10 (0.8)	55 (4.7)	82.1
G3P[8] か G4P[8] か G9P[8]	19 (1.6)	96 (8.1)	80.5
G2 か G3 か G4 か G9	24 (2.0)	105 (8.9)	77.5
G2P[4]	5 (0.4)	8 (0.7)	38.6

(文献 15) より引用, 改変)

表 4 開発国と開発途上国でみられるロタウイルスの疫学の相違

	開発国	開発途上国	開発途上国での考慮
初感染の年齢	6 カ月~2 歳	6 カ月未満	異なるスケジュール (新生児への投与)
母親由来抗体	高い	極めて高い	ワクチンの take に影響を与える
季節性	冬季	年中 (乾季)	投与時期の難しさ
致死率	極めて低い	高い	より高い重要性
混合感染	低頻度	一般的	ワクチンの有効性評価に限界
感染ウイルス量	少ない	多い	より高い免疫賦与が必要
血清型	G1, G2, G3, G4, G9	より多様性 G5, G8, G11, G12	より多くの G タイプを加える必要性
腸管における他の病原体の存在	10~30%	一般的 (10~30%)	投与量, 投与回数を増やす必要性

(文献 18) より引用, 改変)

いなど, Rotarix 投与との関連がない可能性も否定できない<sup>17)</sup>。さらに数年の, 他国も含めてより規模の大きい調査により経過を観察する必要がある。

一方, 開発途上国でのワクチンの効果はいまだ不明である。Rotarix については, 南アフリカ共和国, マラウィ, バングラデシュで, RotaTeq については, バングラデシュ, ベトナム, ケニア, マリ, ガーナで臨床試験が進行中である。Rotarix はバングラデシュでは免疫応答が不十分であり, 第 3 相試験は中止されている。アフリカ, アジアでの効果判定には, さらに数年を必要とされている。開発途上国では, 先進国とはロタウイルスの疫学像が異なる<sup>18)</sup>(表 4)。母親由来の中和抗体価が高く, ワクチンの増殖がよくないのではないかとされている。特に, 生後早期に投与が必要なワクチンであるので, 母親由来の抗体の影響を受けやすい。また, 栄養不良による免疫能の低下がみられること, G タイプの分布がかなり異なっている

こと, 腸内細菌叢, 腸内ウイルスなどとの干渉があり, ワクチンがよく増殖しないなどの可能性も考えられている。

生ワクチンが抗原血症やウイルス血症を起こすかどうか。もし起こすとすれば, どういった影響が現れるであろうか。また, 混合感染の結果, 生ワクチンと野生株とのリアソータントの生成, より強毒なウイルスの誕生の可能性, その生態に及ぼす影響なども考慮すべきである。

## VI. ヒトロタウイルスワクチンの未来

Rotarix と RotaTeq は, 極めて有効なワクチンであることが確立しつつある。しかし, さらによいワクチンを求めて, すでに臨床試験が進行中のワクチンが存在する<sup>19)</sup>(表 5)。RotaTeq と類似した, ウシロタウイルスをベースとして VP7 遺伝子のみがヒトロタウイルス由来の 4 種のリアソータントからなる四価ワクチンが米国 NIH を中心に開発され, 中国, インドでの製造を支援している。また,

表 5 開発途上のヒトロタウイルスワクチン

ワクチン株	製造元	ウイルス組成	現状	備考
新生児ヒトロタウイルス RV3	メルボルン大学 (オーストラリア) と BioFarma (インドネシア)	新生児ヒトロタウイルス RV3 (G3P[6]) 単価	第II相試験中	ウイルス価を高めた. AGMK cells ⇒ Vero cells 6×10 <sup>5</sup> ffu/ml ⇒ 1×10 <sup>7</sup> ffu/ml
UK-ヒトロタウイルス リアソータント	NIH (米国)	UK-ヒトロタウイルス リアソータント: UKxWa, UKxDS!, UKxP, UKxST3 四価	中国, インドでの製造を支援	フィンランドで良好な成績
新生児由来ヒトロタウイルス株	Bharat Biotech (インド)	新生児ヒトロタウイルス 116E (G9P[11]), I321 (G10P[11])	第I相試験中	

(文献 19) より引用, 改変)

新生児ではロタウイルス感染が無症候性であることから, 新生児ヒトロタウイルスの利用が考えられ, RV3 株についてはメルボルン大学と BioFarma の共同で, 本来ウシにみられる 116E 株 (G9P[11]) と I321 株 (G10P[11]) についてはインドで試験中である. これまで述べたのはすべて弱毒経口生ワクチンであるが, 不活化ワクチンの有利性も指摘され, その研究も進んでいる<sup>20)</sup>.

さらに第2世代のワクチンとして, 以下のような成分ワクチンの研究も進んでいる.

### 1. 発現蛋白質

VP2, VP6, VP7, VP4 など, 大腸菌や培養細胞で発現し, それら発現蛋白質の接種も検討されている. さらに, 植物 (じゃがいも, トマト, バナナなど) での発現が試みられており, これらを食べるワクチン (edible vaccine) として利用することが考えられている.

### 2. 人工空粒子

バキュロウイルス発現系で, VP2/VP6, VP2/VP6/VP7 あるいは VP2/VP6/VP7/VP4 の人工空粒子の免疫原性, 防御能がマウスで確認されている. 特に, 粘膜アジュバントとしてコレラトキシンや, 毒性をなくし, アジュバント活性を保持した変異型 CT や変異型 LT の利用による経鼻接種が効果的である.

### 3. DNA ワクチン

VP6, VP7 あるいは VP4 の DNA ワクチンの筋

注, あるいは経口投与での防御効果がマウスでの感染実験で示されている.

### 4. 抗原モザイクロタウイルス

最近開発されたリバースジェネティクス系を利用して, 複数の異なる P タイプ VP4 のモザイクを有するロタウイルスが調製された<sup>21,22)</sup>. 今後, こうした人工ウイルスの作出も可能となろう.

### おわりに

ヒトロタウイルス発見から 30 年余で, 紆余曲折を経て, 世界各国で認可される, 安全かつ効果的な 2 つのヒトロタウイルスワクチンが開発された. その陰には, さまざまな研究の成果のバックアップがある. 残念ながら, 市場から撤退することになった RotaShield の臨床試験の経験, 副作用としての腸重積の経験, これらは, 現在の 2 種のワクチンの開発に大きく寄与している. その意味で, RotaShield の開発者 Kapikian 博士の業績は大きい. 現在, Kapikian 博士のグループは, 新たなロタウイルスワクチンの臨床試験に力を注いでいる.

ヒトロタウイルスワクチンは実用化された. しかし, このゴールは最終のゴールではなく, 今後も果てしないレースのなかで, 次々と新しいゴールが設定されていくであろう. そして, さらに理想に近づくワクチンが開発され続けていくのではないだろうか? こうした現状のなかであって,

わが国は、これらのロタウイルスワクチンに対して、どう向き合っていくことになるのであろうか。

## 文 献

- 1) Santos N, Hoshino Y : Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 15 : 29-56, 2005
- 2) Taniguchi K, et al : Identification of cross-reactive and serotype 2-specific neutralization epitopes on VP3 of human rotavirus. *J Virol* 62 : 2421-2426, 1988
- 3) Blutt SE, et al : Rotavirus antigenaemia and viraemia : a common event? *Lancet* 362 : 1445-1449, 2003
- 4) Blutt SE, et al : Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *Plos Med* 4 : 1-9, 2007
- 5) Ramig RF : Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5 : 591-612, 2007
- 6) Murphy TV, et al : Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 344 : 564-572, 2001
- 7) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases : Prevention of rotavirus diseases : guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 119 : 171-181, 2007
- 8) Ruiz-Palacios GM, et al : Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 354 : 11-22, 2006
- 9) O’Ryan M : Rotarix™ (RIX4414) : an oral human rotavirus vaccine. *Expert Rev Vaccines* 6 : 11-19, 2007
- 10) Bernstein DI : Live attenuated human rotavirus vaccine, Rotarix™. *Semin Pediatr Infect Dis* 17 : 188-194, 2006
- 11) Vesikari T, et al : Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354 : 23-33, 2006
- 12) Matson DO : The pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq™. *Semin Pediatr Infect Dis* 17 : 195-199, 2006
- 13) Centers for Disease Control and Prevention : Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity : United States, November 2007-May 2008. *MMWR* 57 : 697-700, 2008
- 14) Centers for Disease Control : Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq™ vaccination—United States, February 1, 2006~February 15, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 56 : 218-222, 2007
- 15) Linhares AC, et al : Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 371 : 1181-1189, 2008
- 16) Gurgel RG, et al : Predominance of rotavirus P[4] G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis* 13 : 1571-1573, 2007
- 17) Patel MM, et al : Rotavirus P[4] G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis* 16 : 864, 2008
- 18) Bresee JS, et al : Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis* 24 : 947-952, 2005
- 19) Glass RI, et al : Rotavirus vaccines : targeting the developing world. *J Infect Dis* 192 (Suppl 1) : S160-166, 2005
- 20) Ward RL, et al : Why does the world need another rotavirus vaccine? *Ther Clin Risk Manag* 4 : 49-63, 2008
- 21) Komoto S, et al : Reverse genetics system for introduction of site-specific mutations into the double-stranded RNA genome of infectious rotavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 4646-4651, 2006
- 22) Komoto S, et al : Generation of recombinant rotavirus with an antigenic mosaic of cross-reactive neutralization epitopes on VP4. *J Virol* 82 : 6753-6757, 2008