

日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

ミニレクチャー

ここまで来た！RSウイルスワクチン

橋本浩一*

RSウイルス（RSV）は乳幼児にとって大敵です。2005年の推計では、全世界で5歳未満の3,400万人がRSVによる下気道炎に罹患し、その10%が入院加療を要し、66,000～199,000人が死亡していると報告があります¹⁾。さらに死亡の99%は発展途上国の子どもたちです。当然、感染症克服の最終目標である、ワクチンの開発が望まれています。RSV関連の最もホットな話題は“RSVワクチン”です。最近RSV関連の論文の約1/3がRSVワクチンに関する論文です。しかし、開発が熱望されいながら、いまだに臨床において使用可能

なワクチンはありません。

1960年代、米国にてホルマリン不活化RSV（FI-RSV）ワクチンの治験が施行され、結果はRSV初感染時の入院率が接種群で80%（2児死亡）、非接種群で2%と散々でした²⁾。ワクチン接種後のRSV初感染時の症状の増悪（enhanced disease）がRSVワクチン開発での克服しなければならない課題です。その後の研究で、①RSVのエンベロープ蛋白の一つであるG蛋白によるTh2への免疫誘導³⁾、②ホルマリン処理により生成されるカルボニル化蛋白のTh2への免疫誘導⁴⁾、さ

表 Key target populations for RSV vaccine

Target populations	Key consideration	Vaccine
0～6 months old infants	greatest potential benefit immature immune system residual maternal antibody risk for enhanced disease	live attenuated virus live chimeric virus vectored
6～24 months old children	less susceptible to severe RSV disease prevent transmission to younger children more mature immune system less maternal antibody risk for enhanced disease	live attenuated virus live chimeric virus vectored
Pregnant women or women of child-bearing age	maternal vaccine high titer maternal antibody provides protection from RSV mature immune system no risk for enhanced disease risk for the fetus	protein subunit
The elderly	immune senescence	protein subunit

* 福島県立医科大学医学部小児科学講座

らに、③ FI-RSV ワクチンによる抗体のアビディティの低さ⁵⁾が FI-RSV ワクチン接種後の病態に深く関与していると報告されました。一方、RSV ワクチンの開発の生体側の問題として、① 接種対象が新生児、あるいは乳幼児であり、② 免疫反応が年長児に比べ弱く、Th2 優位であり、③ 母親からの移行抗体が児の体内に存在していることなどがあげられます。これまで RSV ワクチンの候補として弱毒生ワクチン、サブユニット（ペプチド）ワクチン、ワクチンウイルスベクターを用いたワクチンが臨床試験で検討されてきました。いずれも接種対象、接種時期、アジュバント、移行抗体、免疫原性、安全性が問題となります⁶⁾。現在、約 20 の臨床試験が進行し、40 種を超える前臨床段階の RSV ワクチンがあります⁷⁾。すでに、乳幼児への弱毒生ワクチン⁸⁾、妊娠女性へのサブユニットワクチン（妊婦ワクチン）の臨床試験が進められています⁹⁾。遠くない未来に RSV ワクチンが登場するでしょう¹⁰⁾。

文 献

- 1) Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al : Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375 (9725) : 1545-1555, 2010
- 2) Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, et al : An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 89 : 405-421, 1969
- 3) Johnson TR, Graham BS : Contribution of respiratory syncytial virus G antigenicity to vaccine-enhanced illness and the implications for severe disease during primary respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 23 : S46-57, 2004
- 4) Moghaddam A, Olszewska W, Wang B, et al : A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines. *Nature Med* 12 : 905-907, 2006
- 5) Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC : Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nature Med* 15 (1) : 34-41, 2009
- 6) Anderson LJ : respiratory syncytial virus vaccine development. *Seminars in Immunology* 25 160-171, 2013
- 7) RSV vaccine technology landscape snapshot (<http://sites.path.org/vaccinedevelopment/files/2015/11/RSV-snapshot-Nov2015.pdf>)
- 8) Malkin E, Yogev R, Abughali N, et al : Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age. *PLoS One* 8 (10) : e77104, 2013
- 9) Glenn GM, Fries LF, Thomas DN, et al : A randomized, blinded, controlled, dose-ranging study of a respiratory syncytial virus recombinant fusion (F) nanoparticle vaccine in healthy women of childbearing age. *J Infect Dis*, 2015 (Epub ahead of print)
- 10) Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, et al : WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine*, 2015 (Epub ahead of print)