

今週の話題：

<野生型ポリオウイルス封じ込めのための国の研究所目録の完成、WHO ヨーロッパ地域、2006年6月>

1999年5月、世界保健総会は世界的なポリオ根絶に対するWHOの役割を再確認し、加盟国に野生型ポリオウイルスの実験室封じ込めに向けたプロセスを指導するよう強く要請した。国の封じ込めプロセスはすべての生物医学施設の調査で始まる（第1相）。

1999年に、WHO ヨーロッパ地域事務所（EURO）は封じ込めプロセスを開始し、EUR ポリオ実験室ネットワークの37の国の実験室で野生型ポリオウイルス物質の予備目録を作成し、5ヶ国で合同予備調査を実施している。2000年1月、ヨーロッパ地域ポリオ根絶認定委員会（ERC）は、ヨーロッパ地域での野生型ポリオウイルス実験室封じ込めの行動計画を承認した。2000年2月、EUROは、52のEUR全加盟国に封じ込め計画を通達し、各国に国のポリオ実験室封じ込めに関する特別委員会、国のポリオ実験室封じ込め調整者を任命し、国の行動計画を準備することを要請した。2000年5月、EUROは野生型ポリオウイルスの実験室封じ込めの実施への指針を配布した。その後5年にわたり、EUROは日々の技術的指針を提供し、8小区域での第1相のポリオ実験室封じ込めのためのワークショップを開催している。

2006年6月までに、52のEUR参加国の55,748実験室が調査された。27ヶ国は野生型ポリオウイルス感染もしくは感染の可能性のある物質を保有する研究所がないと報告した。25ヶ国が164施設の265の実験室において、野生型ポリオウイルス（116実験室）と野生型ポリオウイルス感染可能性のある物質（149実験室）を報告した。野生型ポリオウイルス物質を保持する実験室の大部分はヨーロッパ西部に所在しており、英国（103）、フランス（56）、ドイツ（22）、スイス（13）であった。

国のポリオ実験室封じ込めに対する調査と目録の質の文書化は、野生型ポリオウイルス実験室封じ込め活動の第1相の質を記録するためのWHOの指針に従って作成され、EUROに提出された。2006年6月、EUR RCCはEUROの封じ込め報告を受け、第1相の完了宣言をした。

## \* 編集ノート：

WHO ヨーロッパ地域は、52ヶ国で、ポリオ実験室封じ込めの第1相を完了した最初の地域である。西太平洋地域では、2ヶ国（中国と日本）以外は第1相を完了した。アメリカ地域のゴールは2006年末までに、調査と目録を完成させることである。全体で、ポリオのないWHOの3地域（アメリカ地域、ヨーロッパ地域、西太平洋地域）の国の75%（100/135）で第1相が完了した。東南アジアと東地中海地域の2005年にポリオを報告していないすべての国が実験室封じ込め調査と目録を完成した。アフリカ地域での封じ込め活動は主に大陸の南部と東部に集中していて、7カ国が第1相の完了報告をした。2004年に世界ポリオ実験室封じ込め行動計画の第二版が発行され、WHOは野生型ポリオウイルスの流行が中断したとき、経口ポリオワクチン（OPV）の世界での定期的な使用をやめる目標を確立した。行動計画の第3版は現在開発中で、根絶後/OPV後時代のポリオウイルスのリスクを最小にする手立てといえる。第3版第II相では第1相の目録に基づいたWPV封じ込め後の（根絶後/OPV停止後）再発防止のための対策ガイダンスを提供している。

<H5N1型ウイルスの抗原的・遺伝的特徴および世界的流行前のワクチンとしての潜在的な使用に対するH5N1ワクチン候補ウイルス>

本報告は、新しいH5N1型ワクチン候補ウイルス開発の現状を提供し、世界的流行前のワクチン生産に関して生産国にガイダンスを提供することを目的とする。ワクチン候補ウイルスの開発には、ヒトに感染したH5N1型ウイルスの遺伝性と抗原性に注目される。製薬会社による新ワクチン生産前のパイロットテストは、以前開発されたワクチン（clade 1rg A/Vietnam/1194/2004とrg A/Vietnam 1203/2004）と新しいH5N1ワクチン候補ウイルスの比較、ワクチンの交差反応性と新しく出現するH5N1型ウイルスの関連性が研究され、定期的にWHOによって報告されるであろう。

## \* 最近のH5N1型ウイルスの遺伝子的特徴：

過去3年間家禽において流行したH5N1型ウイルスの大部分の赤血球凝集素（HA）配列が2つのphylogenetic clades（遺伝子群）に分離した。Clade1ウイルスは、2004年から2005年にカンボジア、タイ、ベトナムで流行し、ヒト感染の原因となった。Clade2ウイルスは、2003-2004年に中国とインドネシアの鳥に流行し、2005年後半-2006年中東、ヨーロッパ、アフリカの西方向に拡大した。この遺伝子群が2005-2006年のヒト感染の原因となっている。6つの準cladeが識別され、それらの準clade1、2、3は地域分布が異なり、主にインドネシア、中東の国、ヨーロッパ、アフリカ、中国でヒト症例の原因の大部分となっている。

## \* 最近のH5N1型ウイルスの抗原的特徴：

A/Indonesia/CDC625/2006に代表されるカコ群ウイルスを除き、赤血球凝集抑制（HI）テストの交差反応では、同一遺伝子 clade とは異なる clade で HAs の抗原類似性を示した。このウイルスは、A/Indonesia/5/2005とA/Indonesia/CDC357/2006（準clade1）によるヒト分離株と抗原的に区別され、

また準 clade 2 と H5N1 型ウイルスは抗原類似性が高い。準 clade 1 (A/Indonesia/5/2005) と準 clade 2 は、ポリメラーゼ、核タンパク質、マトリックスと非構造蛋白質遺伝子に基づく A/PR8/34 を使用することで混合ワクチンウイルスに選択された。

\* 世界的流行前 H5N1 ワクチン候補ウイルスの使用の推奨：

世界的流行前ワクチンは、clade 1 ウイルス (rg A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) と rg A/Vietnam/1203/2004 (CDCRG-1 と SJRG-161052)) を使用し生産され、clade 1 ワクチンの備蓄が数ヶ国で始まった。H5N1 型ウイルスはヒトとの 12 ヶ月の隔絶により抗原性で遺伝子の変容が生じ、H5N1 型ウイルスに続き goose/Qinghai/1A/2005-様ウイルス、A/Anhui/1/2005-様ウイルスが危惧される。その動向に伴い新ワクチン候補が A/Indonesia/5/2005-様ウイルス、A/Bar をもとに開発されている。これらのプロトタイプワクチン開発に興味がある機関は、ウェブサイトの whoinfluenza@who.int または WHO Global Influenza Programme に連絡すること。

表 1 インフルエンザ H5N1 型ウイルス赤血球凝集素抑制反応 (WER 参照)

### <日本脳炎ワクチン>

日本脳炎 (JE) は、毎年 50,000 症例 (大部分は 10 歳以下の子供) が罹患すると考えられる。うち、約 10,000 例が死亡し、15,000 例は神経精神的後遺症が残る。感染症は、動物、国内のブタや水鳥を媒介するウイルスより感染する。不顕性感染が多く、発症は 250 から 500 例のうち 1 例で特定のワクチンがない。現在使用される JE ワクチンは (i) 中山か北京株による JE ウイルス不活性化ワクチン (ii) 北京 P-3 種による細胞培養不活性 JE ワクチン (iii) SA 14-14-2 種による弱毒変異株ワクチンである。現在、大規模用途におけるこれらの公認された JE ワクチンの予防接種は地域の疫学的状況を考慮し実施されている。

\* 背景：

世界人口の約 30 億人が JE 特有地域に居住し、年間 7000 万人以上の子供が生まれ、年間発病率は 100,000 人につき 10 から 100 人の割合で、地域別罹患状況は予防接種未実施地域であるインド北部、インド中部・南部の一部地域、ネパール南部、カンボジアのベトナム北部では高い罹患率となる。温暖な場所の感染傾向時期は 4 月または 5 月に始まって、9 月または 10 月まで続く。熱帯で亜熱帯地域の媒介は季節変動を示すか、雨季で高い。JE 特有地域の大部分の人々が 15 歳前に感染しうち半数が 4 才以前の発症である。日本、韓国、中国の若干の地域で JE の発生率は、数十年の間に減少した。しかし、いまだ JE のおよそ 50,000-10,000 人が死亡し、生存者の約 15,000 人は何らかの後遺症を残すと推定される。

\* 病原性：

病原 JE ウイルスは主に、単鎖 RNA を持つフラビウイルスに属する。JE ウイルスの被膜であるグリコプロテインは、交差反応を起こし効力のないエピトープ同様の特性を持つ。遺伝子型は異なる地域分布をするが全ては同じ血清型に属している。病因診断は、脳脊髄液検査、または発症 7 日以内の血清抗体検査 (IgM 補足酵素抗体法) で特定 IgM が検出される。他の方法は JE に特有抗体 (ドットブロット IgM 分析評価と同様に) 増大を検出する抗体分析評価がある。

\* 感染防御レベル：

抗体血清中和抗体価比 1 : 10 以上で JE に対して有効である。(三タイプのワクチン保護免疫反応の詳細は WER 参照)

\* JE ワクチン開発状況：

ワクチン開発において SA14-14-2 株と 17-D 黄熱ワクチン株による組み換え型ウイルスが、Vero 細胞上で培養された。このワクチンのプロトタイプは、一回の服用を原則に 97%以上の血清転換率がある。Vero 細胞は北京 P-1 株に基づく不活性 JE ワクチンを開発するため、日本でも使用されているこのワクチンの防衛効果は短いと比較的安価である。5,500 万接種が行われ弱毒性生ワクチンに替えられつつある。ワクチン安全性に関する世界助言委員会はマウス脳ワクチン接種で急性脳脊髄炎発症リスクが増加するという明瞭な証拠はなくマウス脳ワクチン接種の枠を現段階で狭めることはないとしている。

\* JE ワクチンに関する一般的な WHO の見解

現在の広域な有効弱毒変異株ワクチンは SA14-14-2 培養による不活性ワクチンである。使用法は 4 週間隔の 2 度の接種で 1 年後に十分な免疫反応が獲得される。最近では毎年 5 千万接種以上が行われ安全性は良好である (1 万 3 千名以上の無作為抽出接種者 30 日間のモニタリングで脳髄膜炎の発症はなく、対象群と発熱の頻度には差がない)。マウス派生 JE ワクチンの生産中止にともない新世代 JE ワクチンへと徐々に変換される必要がある。ワクチン原産国か否かには関係なく、使用承認前に、ワクチンの安全と免疫原性は独立国家調整当局により評価されなければならない。WHO は JE サーベイランスによる他国の監視体制制度の必要性に呼応し、JE サーベイランスに関する特定の観察基準を開発した。

(山本昌樹、安藤啓司、田村由美)