

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ムンプスに関する重大なワクチンギャップを抜本的に解決するための研究
2. 研究開発代表者：木所 稔（国立感染症研究所ウイルス第三部第三室）
3. 研究開発の成果

当該研究では、現実的手法による短期間でのムンプスワクチン（MuVac）定期接種化実現によるワクチンギャップの早期解消と、長期的視点に立ったMuVacの抜本的改良を目標に、以下の4テーマについて研究を行った。

- (1) MuVacの評価系としてのマーモセットモデル系の確立
- (2) 安全性の高いJeryl-Lynn（JL）株と免疫原性の高い国産ワクチン（星野株、および鳥居株）の利点を生かした、相互補完免疫法の検討
- (3) 最新の技術と情報による、次世代MuVacの開発（miRNA制御MuVac、および組換えAIK-C二価ワクチン）
- (4) 臨床的側面からの国産ワクチンの再評価

(1)の目的は、(2)(3)の有効性と安全性を評価するための基盤となる評価系を確立することにある。当該研究によって、マーモセットは野外株（大館株）の経鼻感染によって、発熱を伴って、髄膜炎、脾炎、精巣炎などムンプス特有の感染病態を忠実に再現しうることを動物モデルで初めて示した。一連の実験から、病原性マーカーとして、血中アミラーゼと末梢血リンパ球数の関連を確定できた。また、マーモセットにおける細胞性免疫の評価系を構築した。加えて、マーモセットが麻疹ウイルスに対しても高い感受性を持つことを初めて明らかにした。

(2)の相互補完免疫法の有効性を評価するため、各群3頭のマーモセットに初回免疫をJL株で、追加免疫を国産ワクチン株（星野株、又は鳥居株）で行い、8週後に大館株で攻撃接種した。対照群として、JL+JL、星野+星野、および鳥居+鳥居群をおいた。その結果、JL+星野群では全頭で感染防御したが、JL+鳥居群では2/3で感染防御できなかった。対照群の結果からは、JL株に対する国産ワクチン株の免疫原性における優位性は認められず、従って相互補完免疫法の有効性は証明されなかった。また、感染防御した個体と、しなかった個体の中和抗体価を比較したところ、平均値に有意差は認められず、中和抗体価はMuVacの免疫誘導能を示すサロゲートマーカーになり得ない可能性が示唆された。

(3)の次世代MuVac候補として、ムンプスウイルス（MuV）の標的組織で特異的に発現するmiRNAの制御機構を利用した、標的組織でのみ増殖できないMuV（rOdate/miR）を作製した。rOdate/miRは新生ラットやマーモセットにおける中枢神経病原性が著しく減弱していた。一方、カニクイザルにおける抗体誘導能はJL株に比べて有意に高く、親株（大館株）と同等以上であり、有効性と安全性を高い次元で両立しうる株であることが示唆された。一方、麻疹ワクチン株AIK-CにMuVのFもしくはHN遺伝子を導入した組換え二価ワクチンウイルス（rAIK-C/F、およびrAIK-C/HN）をそれぞれマーモセットに4回皮下接種したところ、rAIK-C/HN接種群では全頭で、rAIK-C/F接種群では3頭中1頭で抗麻疹抗体が誘導された。しかし、抗ムンプス中和抗体はいずれの接種群においても誘導されなかった。しかし、コットンラットにおいては、いずれの組換えウイルスも2回接種によって、抗麻疹抗体、抗ムンプス抗体のいずれもが誘導された。

(4)では、ワクチン公費助成地域での、経年的疫学調査により、国産ムンプスワクチンは接種率が高くなると高い流行抑制効果を示すことを明らかにした。また、ワクチン接種後の耳下腺腫脹、および無菌性髄膜炎発症調査により、国産ワクチン株は、1歳児に接種すればJL株と同等の安全性があると推察された。小中高生を対象とした血清疫学調査によって、ワクチン2回接種の必要性を明らかにし、小学校就学前に2期を接種すると効果的な二次免疫応答が認められることを確認した。現行のデンカ生研製EIA-IgG抗体測定試薬は、判定保留域となる検体が多いため、改良が必要と思われた。