

Title	麻疹ウイルスupdate : 分子ウイルス学と麻疹撲滅に向けて
Sub Title	
Author	藤野, 元子(Fujino, Motoko) 中山, 哲夫(Nakayama, Tetsuo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.241- 250
JaLC DOI	
Abstract	麻疹は、発熱、上気道のカタル症状、全身の発疹を主症状とする小児期の急性ウイルス感染症で、肺炎、脳炎を合併し低開発国では致命率の高い疾患である。麻疹はワクチン接種を拡大することで撲滅可能な疾患でアメリカでは既に撲滅され発症する麻疹は日本、中国、ヨーロッパ等からの輸入感染である。麻疹ウイルスの分子疫学調査から麻疹の伝播経路を知ることが可能となり、麻疹排除のためには世界中が歩調をそろえた麻疹対策が必要となる。日本以外の先進国では2回接種を行っており、我が国でも2006年から麻疹・風疹二混ワクチンの2回接種法に移行することになった。麻疹ウイルスが初めて分離されて50年たつが、その病原性、麻疹ワクチン弱毒化のメカニズム等未だ解明されていない事も多い。麻疹ウイルスRNAをcDNAに変換し感染性ウイルスを回収するreverse geneticsを確立し、分子生物学なアプローチによりウイルスの性状、病原性が解明されつつある。また、麻疹ワクチンウイルスの遺伝子の中に外来遺伝子を導入し、組換え麻疹ウイルスワクチンを作成し新規ワクチンの開発をめざしている。
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061200-0241

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

講 座

麻疹ウイルス Update

—分子ウイルス学と麻疹撲滅に向けて—

北里生命科学研究所 ウイルス感染制御 I

藤野元子, 中山哲夫

Key Words : 麻疹ウイルス, 分子疫学, 血清疫学, reverse genetics, 麻疹・風疹二混ワクチン

要 旨

麻疹は、発熱、上気道のカタル症状、全身の発疹を主症状とする小児期の急性ウイルス感染症で、肺炎、脳炎を合併し低開発国では致命率の高い疾患である。麻疹はワクチン接種を拡大することで撲滅可能な疾患でアメリカでは既に撲滅され発症する麻疹は日本、中国、ヨーロッパ等からの輸入感染である。麻疹ウイルスの分子疫学調査から麻疹の伝播経路を知ることが可能となり、麻疹排除のためには世界中が歩調をそろえた麻疹対策が必要となる。日本以外の先進国では2回接種を行っており、我が国でも2006年から麻疹・風疹二混ワクチンの2回接種法に移行することになった。麻疹ウイルスが初めて分離されて50年たつが、その病原性、麻疹ワクチン弱毒化のメカニズム等未だ解明されていない事も多い。麻疹ウイルス RNA を cDNA に変換し感染性ウイルスを回収する reverse genetics を確立し、分子生物学なアプローチによりウイルスの性状、病原性が解明されつつある。また、麻疹ワクチンウイルスの遺伝子の中に外来遺伝子を導入し、組換え麻疹ウイルスワクチンを作成し新規ワクチンの開発をめざしている。

1. はじめに

種痘接種を拡大することで天然痘は撲滅され、次のターゲットとしてポリオの撲滅は2005年を目標としてワクチン接種拡大計画を行ってきたが、ポリオ撲滅には至らず更なる努力が必要となってきた。ポリオ撲滅の次の目標は麻疹の撲滅であったが撲滅は困難であることから「麻疹排除」を目標として掲げている。低開発国にお

いては、慢性的低栄養に加えて麻疹感染後の一過性の免疫不全により細菌性肺炎を併発する他にも感染性下痢症の合併により致命率の高い疾患である。2000年にはウイルス学的に診断された麻疹患者数は817,161例と報告され、毎年世界中で約3,000万人の子供達が麻疹に罹患し、約80万人が毎年麻疹により死亡していると推定された¹⁾。1980年以前は世界の子供たちの麻疹ワクチン接種率は20%以下であったが、ワクチン接種により予防可能な疾病を撲滅するため子供達にワクチン接種を拡大する Expanded Programme on Immunization (EPI) が発足し1990年になって80%を超えるようになり麻疹は撲滅されるかに思われたが、その後は思うように接種率が増加することはなく、未だに撲滅には至っていない^{1,2)}。

ウイルスは細胞に感染し増殖する。その機能を解析するためにはウイルスを分離し大量のウイルスを精製しその性状を解析しようとしてきた。近年の分子生物学の進歩はめざましくウイルスのもつ生物活性の解析が分子レベルで行われるようになり、麻疹ウイルスのような RNA ウイルスも cDNA に変換し全長 cDNA から感染性ウイルスを回収する reverse genetics の技法が開発され「ウイルスは生物活性を持つ高分子集合体」と捉えられている。

我々の研究室では、「麻疹排除」をめざし、血清疫学調査、分離された麻疹ウイルスの分子疫学調査を継続し基礎データを集積してきた。また、当研究所で開発した麻疹ワクチン AIK-C 株の弱毒のメカニズムの解析と共に麻疹ウイルスの性状、病原性の解析を進めると共に遺伝子迅速診断へのアプローチをおこなっており、新たな知見について言及したい。

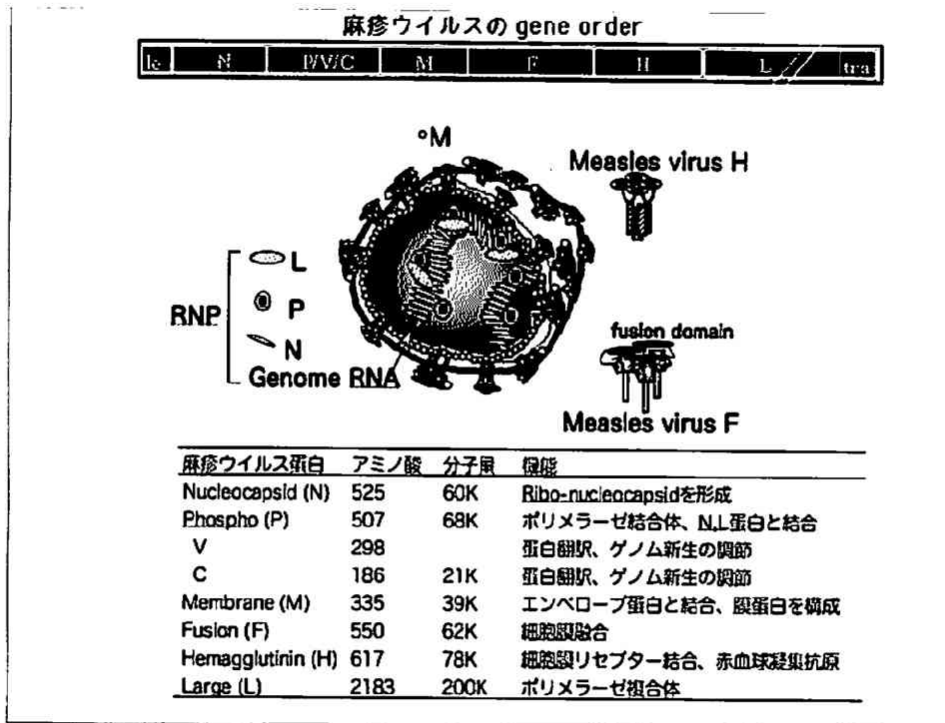


図1 麻疹ウイルスの模式図と構成タンパク質

2. 麻疹ウイルスの性状の解析

麻疹ウイルスは、ネガティブセンス・一本鎖 RNA ウィルスで15,894塩基よりなりゲノム RNA の構造は 3' 末端から leader 配列, N, P, M, F, H, L, trailer 配列の順に並んでいる。ウィルスの模式図と構成タンパクの機能をまとめて図1に示した。麻疹ウイルスは直径100-150 nm のウィルス粒子で、粒子の外殻には Hemagglutinin (H), Fusion (F) の2種類の糖タンパクが存在する。粒子内にはウィルスの転写・複製に必要な polymerase 複合体として Nucleocapsid (N), Phospho (P), Large (L) タンパクがゲノム RNA を取り巻き Ribonucleocapsid (RNP) を形成し、ウィルス粒子内膜を Membrane (M) タンパクが裏打ちしている³⁾。

麻疹ウイルスが感染するには、H タンパクが宿主細胞表面の麻疹ウイルスレセプターに結合する必要がある。レセプターと結合すると H タンパクの立体構造が変化し、隣接する F タンパクに作用して、F1 タンパクのアミノ末端に存在する疎水性タンパクが連なる Fusion domain が細胞の脂質二重膜に結合し、virus-cell fusion を起こし、ウィルス粒子内の麻疹ウイルス遺伝子が細胞内に流入して、感染の最初のステップが始まる^{3,4)}。感染したウィルス RNA から構成タンパクの転写・

翻訳がはじまり、次いでウィルス遺伝子の複製が始まる。我々は、麻疹ウイルスの細胞融合、転写・複製の生物活性を分子レベルで解明するためのシステムを構築し、模式的に図2に示した。細胞融合能を解析するための H, F タンパク発現実験、転写・複製機能を解析するための Mini-genome assay、さらに、ウィルス RNA から人工的に感染性ウィルスを合成する reverse genetics の手法を確立し、麻疹ワクチンをウィルスベクターとして利用する事が可能となった。

2-1) Cell fusion assay (細胞融合能の解析)

麻疹ウイルスの分離には Vero 細胞が用いられてきたが、最近では B95a 細胞を用いている⁵⁾。最近の麻疹ウイルスとワクチン株を含めた過去の流行株の性状の違いをまとめて表1に示した。麻疹ウイルスレセプターは CD46 と SLAM (CD150w) の存在が知られており、Vero 細胞には CD46、B95a 細胞には SLAM が発現されている^{6,7)}。最近分離株は SLAM を使って B95a 細胞に感染し細胞融合をおこし、Vero 細胞にも感染はするが細胞融合を起こさず、ウィルスの増殖は極めて低い。一方、1954年に世界で最初に分離された Edmonston 株や、この株に由来するワクチン株を含めた古い genotype の麻疹ウイルスは、Vero 細胞にも B95a 細胞にも

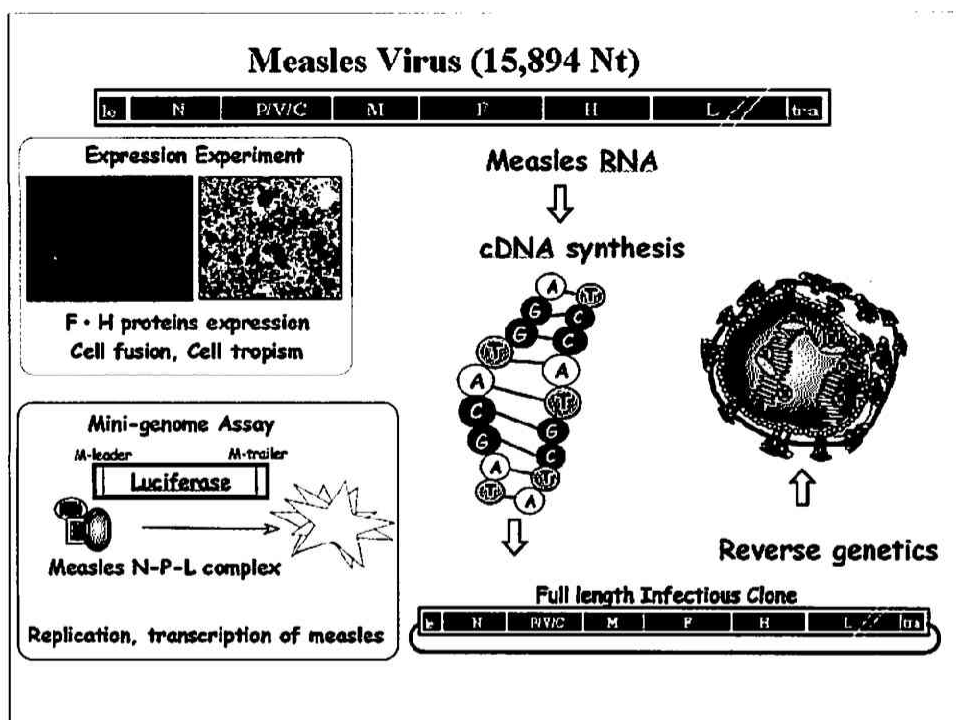


図2 麻疹ウイルスの性状を解析するシステム

- 2-1) cell fusion assay : F, H 発現プラスミドを構築し細胞融合を観察する。
- 2-2) Mini-genome assay : N, P, L 発現プラスミドを構築し麻疹ウイルス mini-genome RNA を細胞に co-transfection し Luciferase の発現を調べることで転写・複製能を定量化する。
- 2-3) Reverse genetics : 麻疹ウイルス RNA を cDNA に変換し感染性ウイルスを作製する。

第1表 麻疹ウイルス性状の変化

	最近分離株	ワクチン株, 以前の分離株
分離細胞	B95a 細胞	Vero 細胞
細胞 receptor	SLAM	CD46, SLAM
Genotype	Genotypes D3, D5, H1	Genotypes A, C1
CPE in B95a cells	+	+
CPE in Vero cells	-	+
HA 活性	-	+
HA 分子量	80-82K (genotypes D3, D5)	78K
39°Cの増殖能	+~+++	-~++

細胞融合をしめす。この細胞親和性の違いは感染の最初のステップ（吸着）に作用する H タンパクによると考えられ、481位もしくは546位のアミノ酸がレセプター結合に関与し、特に H タンパク481位が Tyr のワクチン株や古い麻疹ウイルスは Vero 細胞に親和性を示し、最近流行株では H タンパク481位は Asn で、SLAM を選択的に麻疹ウイルスレセプターとして使用し、B95a 細胞にのみ細胞融合を示すことが明らかとなった^{8,9,10)}。H タンパクは細胞膜の receptor binding に作用して立体構造に変化を起こし、この変化は隣接する F タンパ

クに立体構造の変化をもたらす事で一連のウイルス・細胞膜融合の反応が触媒される¹¹⁾。麻疹ウイルスの細胞融合を模式的に図3に示した。F タンパクは粗面小胞体で合成され、RRHKR の cleavage motif で宿主細胞内の protease により F1 と F2 に開裂し、疎水性アミノ酸が helix 構造の同一面に集まる heptad repeat (HR) A と HRB は分子内結合し F タンパクは 3 量体をとることで 6 helix bundle を形成している。F1 の N 末端には疎水性アミノ酸が並ぶ fusion domain を形成し、F タンパクの立体構造変化により fusion domain を細胞の脂質

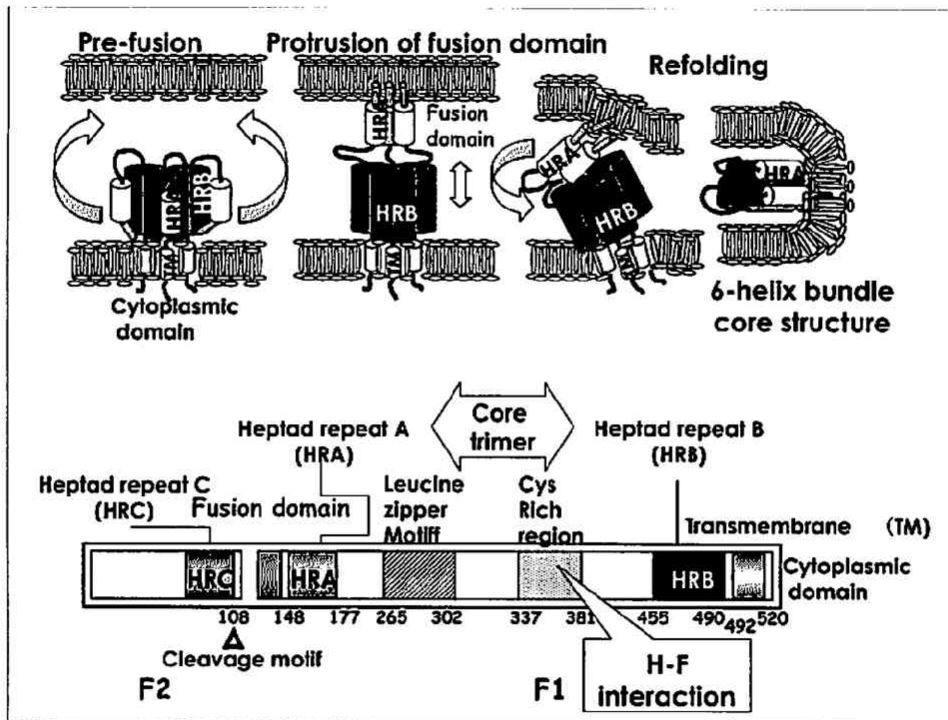


図3 麻疹ウイルスの細胞融合の模式図とFタンパクの機能ドメイン

二重膜に突き刺す。この立体構造の変化した状態は不安定であるために、安定した6 helix bundleの状態に戻ろうとして、脂質二重膜を引き寄せてくることで膜融合がおこる。FタンパクF1領域内のCysteine rich regionがF・H interactionに働く領域とされている¹¹⁾。

麻疹ウイルスの細胞融合能を解析するために、H, F発現プラスミドを作製し、T7 RNA polymeraseを発現する組換え Vaccinia virus を感染させた細胞にプラスミドを transfection して細胞融合を観察する。麻疹ワクチン AIK-C 株は Vero 細胞に small plaque を作り、感染の拡大が小さい性状を有しており、AIK-C 由来の Fタンパク発現プラスミドを用いた時には、AIK-C ワクチン株の親株の野生株 Edmonston 株由来の F 発現プラスミドを用いた plaque よりも小さな plaque を作ることから、Fタンパクが AIK-C の small plaque に関与している事があきらかとなった。組換え F 発現プラスミドを作製することで Fタンパク 278位の Leu が関与していることが明らかとなった¹²⁾。

2-2) Mini-genome assay (転写・複製能の解析)

麻疹ウイルスは N, P, L タンパクが genome RNA と Ribonucleocapsid (RNP) を形成し転写・複製機能を担っている。ウイルスの転写・複製能は麻疹ウイルスの属す

る Paramyxovirus で共通しており N, P, L タンパクの結合状態が解明されてきた¹³⁾。N, P タンパクの functional domain と結合様式の模式図を図4に示した。P タンパクは coiled coil region で4量体を形成し、この部位でLタンパクと結合する。Nタンパクは合成されるとN core領域とPタンパクのN0 binding domain と結合し、更にゲノム RNA 6塩基を巻き取って結合し、Nタンパク同士で多量体を形成する。多量体形成したNタンパクのtail regionとN0 bindingしたPタンパクのX domainが結合して、N-P bindingをより強固なものとし、N-P-L複合体が巻きとったgenomeから転写・複製を開始する¹⁴⁾。

麻疹ウイルスが増殖するためにはゲノム RNA から mRNA を転写し自己のタンパクを翻訳・合成する。麻疹ウイルス遺伝子は(-)センスで、複製の過程ではまず(+)相補鎖が合成された後に、これを鋳型に(-)センス娘遺伝子が合成される。転写・複製活性を知るために、麻疹ウイルス遺伝子の3', 5'非翻訳領域の間のN-L遺伝子をレポーター遺伝子(Luciferase)に置換した麻疹ウイルス Mini-genome を作製した。Luciferase 発現量を測定することで麻疹ウイルスの転写・複製能を数値化できる。麻疹ウイルスの転写・複製にはN, P, Lタンパクが必要であり、細胞内にN, P, Lタンパク発現プラスミ

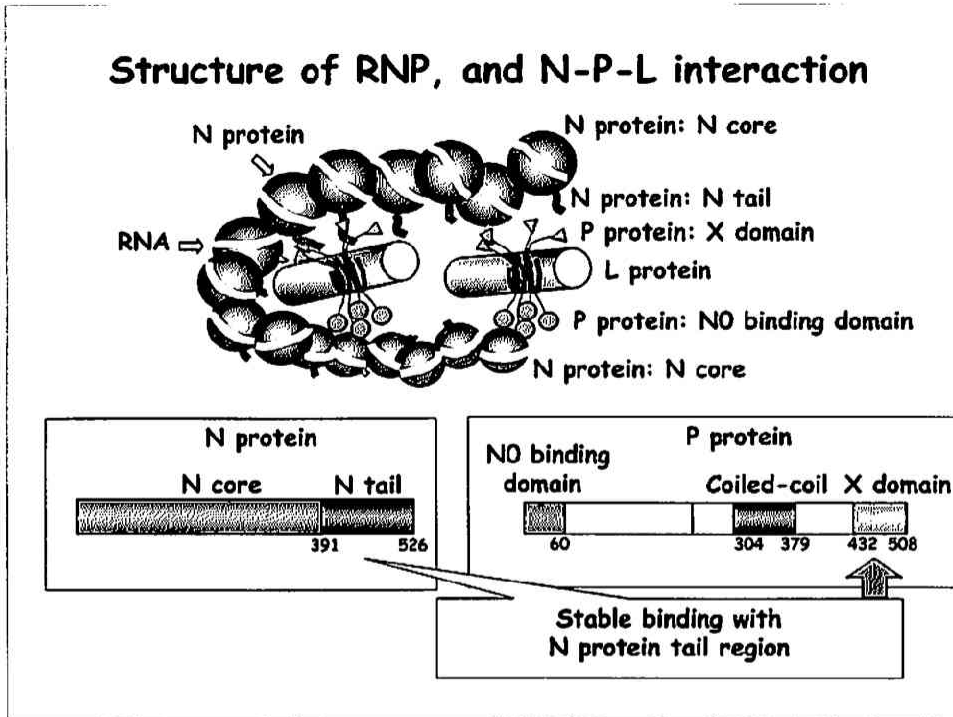


図4 N-P-Lタンパク複合体形成の模式図とN、Pタンパクの機能ドメイン

ドと共に Mini-genome RNA を co-transfection させ、T7 RNA polymerase を発現する組換え Vaccinia virus を感染させて、すべてのプラスミドが機能すれば、N、P、Lタンパクが合成され、N-P-L complex が Mini-genome RNA に結合して転写・複製が始まり、レポータータンパクの Luciferase が発現する。Luciferase 活性を測定することで麻疹ウイルスの転写・複製機能を定量的に評価するシステムである。

麻疹ワクチン AIK-C 株は、Edmonston 野生株を 32.5°C の低温条件下でヒツジ腎細胞、ニワトリ胎児胚細胞で継代弱毒化して樹立した株である。従って、39-40°C の高温では増殖しない温度感受性 (temperature sensitivity; ts) の性状を有しており、弱毒化のマーカーであるが、その分子基盤は不明であった。麻疹ワクチン AIK-C 株とその親株から N、P、L 発現プラスミドを作製し Mini-genome assay を行い、温度感受性は P タンパク 439 位のアミノ酸が Pro であることが ts の性状を担っている事が明らかとなった¹⁶⁾。

最近、流行野生株の中に 39-40°C の高温でも増殖するウイルスが存在し、これらのウイルスの N、P、L タンパクの転写・複製活性を解析している。N、P タンパク発現プラスミドを作製して Mini-genome assay を行い、P タンパクが重要である事が明らかとなってきた。また、

後述する麻疹ウイルスの genotype を決定する N タンパクの tail region は、P タンパクの X domain と結合し N-P binding をより強固なものとするが、この部位の結合性は genotype による結合性の差が認められる。

2-3) Reverse genetics (感染性ウイルスの人工合成)

麻疹ウイルスは 15,894 の遺伝子を持つ RNA ウイルスで、全長 RNA を cDNA に変換し感染性ウイルスを回収するシステムとして reverse genetics の系を確立し、fusion assay, mini-genome assay で明らかとなった重要なアミノ酸部位を cDNA に導入して組換え麻疹ウイルスを回収し、ウイルスとしての性状を解析できるようになった^{16,17)}。麻疹ウイルスは (-) センサー本鎖 RNA ウイルスで、Reverse genetics は RNA ウイルス遺伝子から cDNA を合成し感染性ウイルスを回収する分子生物学的手法で、我々の研究室で開発した Reverse genetics の方法を図 5 に示した。293T 細胞に T7 RNA polymerase を発現する組換え Vaccinia virus を感染させ、全長 cDNA を構築して N、P、L タンパク発現プラスミドと共に細胞に導入し、2 日後に麻疹ウイルスに感受性の高い B95a 細胞と混合培養を行う。T7 RNA polymerase のもとで N、P、L タンパクが発現し全長

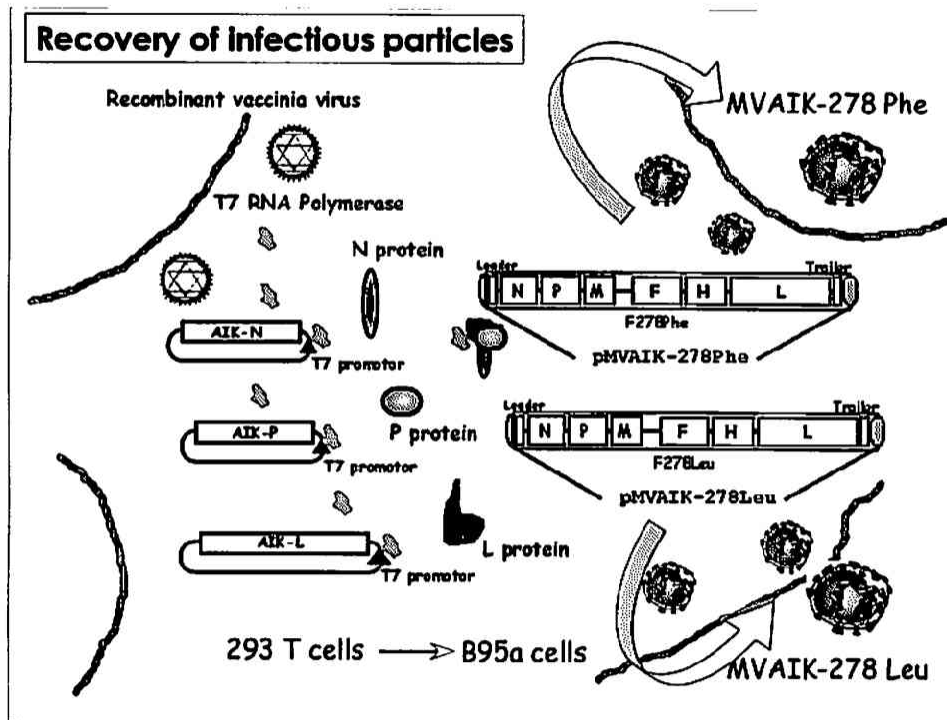


図5 Reverse genetics による感染性ウイルスの回収
293T 細胞に T7 RNA polymerase を発現する組み換え Vaccinia virus を感染させ、N, P, L 発現プラスミドと全長麻疹ウイルス cDNA を transfection し感染性ウイルスを人工的に作製する。

cDNA から感染性ウイルスを回収する事ができる。F, Hタンパク発現プラスミドを作製し細胞融合を解析したところ F278位のアミノ酸が Leu では細胞融合が小さく、Phe では大きな細胞融合を示した。この変異を全長 cDNA に導入し回収したウイルスは細胞融合能の解析結果と一致することや、mini-genome assay により P439位の Pro が麻疹ワクチン AIK-C 株の温度感受性に関与し、これを野生株型に変換し感染性ウイルスを回収すると、野生株と同じ性状を示すことが明らかとなった^{12,15)}。

麻疹ウイルスとしてその生物学的性状を解析するだけでなく、最近の麻疹ウイルスの細胞親和性や抗原性の差は麻疹ウイルス Hタンパクの変異によると考えられ、今のところ大きな抗原性の変異は認められないが、更に変異が蓄積される危険性がある。AIK-C ワクチン株の Hタンパク領域を野生株型に置換した組換え麻疹ワクチン株を合成し、さらなる変異にも対応出来ることを報告した^{18,19)}。麻疹 AIK-C 株の全長 cDNA に変異を導入し、遺伝子レベルで自由に麻疹ウイルスをデザインし、麻疹ワクチンウイルス cDNA の中に他の外来性ウイルス遺伝子を挿入し、外来性タンパクを発現する組み換え麻疹ウイルスを合成することも可能となり、新規ワクチンの

発想に展開できる可能性を持っている。

3. 麻疹ウイルスの遺伝子タイプの変化とウイルスの性状

アメリカにおいては、麻疹ワクチン (MMR) の普及により順調に麻疹患者発症数は減少してきた。しかし、1989年各年齢層に麻疹の流行が観察され MMR 2 回接種を強化することで土着のウイルスは撲滅され、発症する麻疹症例は外国からの輸入感染であると報告している^{20,21)}。世界の各地で流行している麻疹ウイルスの分子疫学情報を得ることは、麻疹伝播経路を知るうえで重要である。そして、麻疹の流行している各国の実情にあわせたワクチンプログラムを推進する事で、麻疹の撲滅に近づく。

現在、世界の麻疹ウイルスの genotype 分類は、変異率の最も高い N タンパクの C 末端約500塩基、H タンパクの塩基配列に基づき 8 群23の Genotype に分類されている²²⁾。我々は1984年から麻疹ウイルス分離を行い、その臨床分離株の genotype を調査してきた。麻疹ウイルスの Genotype 分類を世界の株と併せて検討し、その系統樹解析をおこない、我が国で流行した株と世界

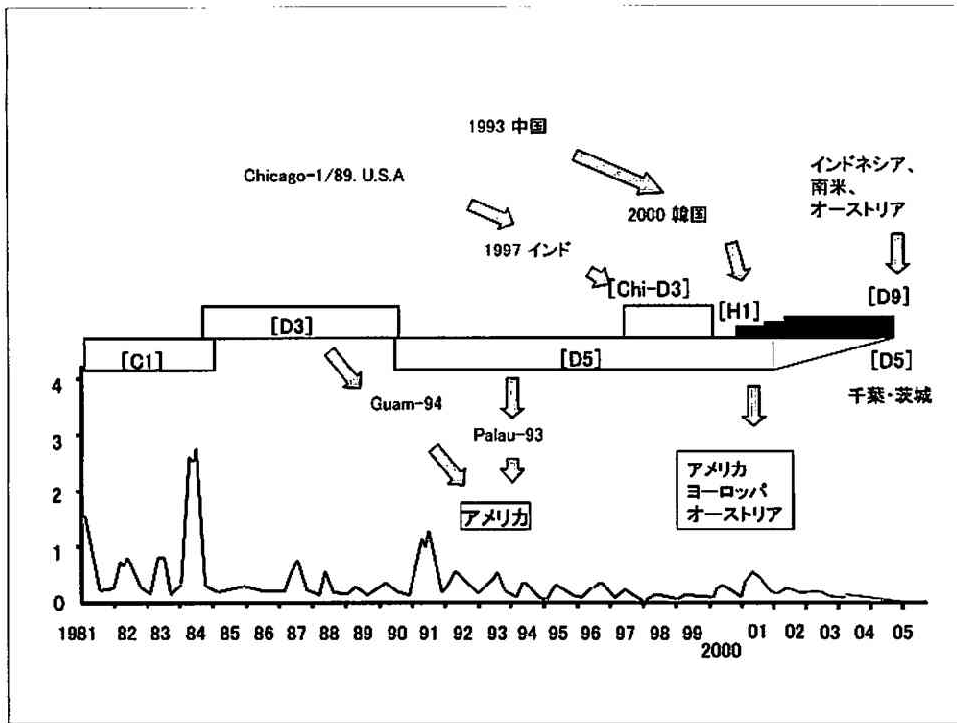


図6 麻疹流行状況と麻疹ウイルス genotype の変遷

の株との関連を模式的に図6に示した。我が国では麻疹の大きな流行は1984年、1987-88年、1990-93年、2001-02年に観察され、その流行毎に遺伝子タイプが変わっていた。1984年に分離された株はC1、1987-88年に分離された株はD3、1990年から1995年にはD5が流行してきた²³⁻²⁷⁾。この時代は、幼児連れで麻疹の潜伏期間に出国しグアム等に旅行して現地で麻疹を発症し、更にアメリカ本国まで流行を起し、「麻疹の輸出国」であると非難された時代である。1997年からは再びD3に戻ったが、1985-90年に分離されたD3とは異なり、1989年アメリカのChicagoで分離された株に近いウイルスであることが解った^{25,26)}。我々は、1995年からインドの麻疹ウイルスの調査を続けておりインド固有の株はD4に属するものであったが、1997年のインドの大流行ではChicago typeのD3が検出された。Chicago D3は1989年のアメリカの最後の土着ウイルスとして分離されたが、その後アメリカでは伝搬のchainが途絶えたと報告されている^{20,21)}。しかし、世界のどこかに伝搬してインドに大流行をおこし、同年の日本の流行株の中にChicago type D3が検出され、1985-90年に流行していたD3とは異なるクラスターに属していることから、1985-90年の流行株が変異を蓄積したと考えるよりもインドで流行して日本に持ち込まれたものと考えられ

た²⁷⁾。また2000年からは再びD5に戻っている。2000年の東京での散发流行時の成人麻疹患者から分離した株は、1993年に中国で分離された株H1に属するものであった。韓国でも2000年に麻疹の流行があり genotype H1が流行しており、日本固有の株が外国に輸出されるだけでなく、外国由来株がいつでも流入してくる危険性がある^{26,27)}。

2004年山形県内の429名が在学する中学校において麻疹の流行が観察され、28例が発症した。流行期間中に他校の中学生にも散发発症例を認めたが大きな流行にはならなかった。発症した28例中18例にはワクチン接種歴があり、ワクチンの有効率は84.7%と報告されている。流行したウイルスの遺伝子解析の結果から、今まで我が国では検出されなかったD9株が検出されている。伝播のルートは解明されていないがD9株はインドネシア、南米、オーストラリアで検出されており輸入感染と考えられる²⁸⁾。

2006年4月末には千葉県、茨城県南部の小中学生に麻疹の流行が認められ、多くはワクチン接種歴のあるSecondary Vaccine Failure (SVF)であった。分離されたウイルスはD5で、1990年代から検出され2000年になって中国由来株(H1)が流行する前まで我が国で流行していた株であった。麻疹の流行規模が小さくなっ

でもウイルスの伝播は細々と続いていると考えられるが、どのように伝播の chain が繋がっているか不明である。

現在、世界中で使用されている麻疹ワクチンは、1954年に分離された Edmonston 株から弱毒したものであり、流行野生株との抗原性に変異してくる可能性があるが、現在までのところ中和抗体でみると2管以内の変異で現行のワクチンで十分に効果があることが報告されている²⁶⁾。しかしながら、中和抗体価が1:4の低いレベルではすべての genotype のウイルスを中和することはできず、中和されずに残ったウイルスが増殖することから、流行ウイルスの抗原性は少しずつ変化している事が明らかとなった^{26,27)}。

遺伝子レベルで差が認められ、抗原性も少しずつ変化していることから、麻疹ウイルスの性状も従来と変わった性状のウイルスが分離されている。麻疹ウイルスは高温条件下で失活しやすく、39-40°Cでは増殖し難いが、最近分離された株の中には39-40°Cでも33-37°Cと同様に増殖する株が見つかった。39-40°Cでも増殖するウイルスと病原性の関連は明らかではないが、高温でよく増殖することは強毒のマーカーと考えられる。特に最近分離された Chicago-type D3, D5 は39-40°Cでよく増殖することが解った^{26,27)}。このように麻疹ウイルスが変化し、性状や抗原性にも変化があることから麻疹ウイルスの性状を解析し、特に P タンパクが高温での増殖性に関与していることがあきらかとなった。

4. 麻疹撲滅に向けて

2006年4月から麻疹・風疹ワクチンの2回接種が始まった。麻疹に罹患すると二度と罹患することはなく終生免疫を獲得すると考えられ、生ワクチン接種後の免疫能も長期にわたって維持されるものと考えられていたが、麻疹が流行していた時期にはワクチン接種後不顕性感染を繰り返すことで booster 効果により抗体が維持されていることが明らかになった^{29,30)}。ワクチンの普及により麻疹の流行は小さくなり、不顕性感染を受ける機会が減少することで、ワクチン接種後の免疫能が減衰し、ワクチン接種後数年たって麻疹に罹患する SVF が増加し、中・高校生や大学生に麻疹の流行が地域的に報告されている²⁹⁾。麻疹撲滅のためには、麻疹の感受性を減らすことが重要であり、そのためには高い免疫能をすべての年齢層で維持することが必要である^{1,2)}。1980年代から麻疹中和抗体の血清疫学調査を継続しており、流行が全くなければワクチン接種5年後から中和抗体陰性になる児が出現し、接種6~7年後には麻疹中和抗体陽性者

は90%ぐらいに低下する。2006年4月から麻疹・風疹二混生ワクチンの2回接種に移行したが、2回目の接種前に中和抗体が存在すれば、ワクチン接種が無駄になる可能性が考えられた。麻疹ワクチン接種歴、自然感染の既往歴を有する者に麻疹ワクチンを接種すると、麻疹中和抗体が1:32までの中和抗体を持っていてもワクチン接種後にブースター反応を示し、接種後1週の末梢リンパ球からは麻疹ワクチン株の遺伝子が検出され、中和抗体1:32以下の児では確実にブースター効果を認めることが明らかとなった。世界中の多くの国では麻疹ワクチンの2回目接種は小学入学前の児童が中心となっている。我が国でも初回接種は1~2歳、2回目接種は小学入学前1年となった。小学1年入学時の中和抗体の分布を調査すると、麻疹の流行が続いていた1996年、その後麻疹の流行がなかった2001年、2001年に流行を経験した翌年の2002年の抗体分布を比較すると、流行のなかった年には高い抗体価を保有する児童は少なく流行の次の年には高い抗体価を持つ児童が多い。いずれの年でも中和抗体32倍以下は50%以上を占めている。小学校入学前に麻疹ワクチンを接種することは免疫能増強に有効と考えられる。

麻疹ワクチン (MMR) 接種を拡大することで麻疹は撲滅できる疾患であると認識されている³¹⁾。日本やヨーロッパの先進工業国において国民総生産 (GNP) の高い国での麻疹ワクチン接種率が低く、ヨーロッパ EU 諸国は2007年、東ヨーロッパでは2010年を麻疹排除の目標年と定めている。麻疹の流行している各国の実情にあわせたワクチンプログラムを推進する事で、麻疹の排除に近づく。イギリスにおいては MMR と白閉症、腸管の慢性炎症性疾患との関連が取りざたされ³²⁾、ワクチンに対する誤解から接種率が低下し、麻疹の再流行が報告されている^{33,34)}。

麻疹ウイルスはヒトとともに移動し、社会経済の国際化に伴い麻疹ウイルスにも「国境」がなくなってきた。麻疹撲滅のためには、世界の情勢に歩調をあわせたワクチン政策をとり、同時に勧奨接種のワクチンとして勧奨した以上はワクチン接種率を高めていく責任がある。1歳代の麻疹ワクチン接種率は2004年には76%、2-3歳で93%に達し、2003年には8,285例の報告症例数も2004年は1,547例と減少し、2004年には過去最低の545例まで減少してきたが、地域的な散発流行を認め、まだまだ油断してはいけない状況である。コントロール期にはいると非定型麻疹の診断が困難であり、早期に麻疹対策を執る必要性からの迅速診断が必要となる。現在の日本のサーベイランスシステムは臨床診断のみで、ウイル

学的な診断は要求されていない。しかし、WHO 麻疹対策はウイルス学的に確認された Laboratory based surveillance を推奨している。麻疹の診断はウイルス分離、IgM 抗体の証明が主な検査法となっている。インフルエンザの迅速診断キットの出現がインフルエンザに対する考え方を変えたように、臨床現場で実施できる迅速診断キットの開発が望まれている。近年開発された DNA 増幅法である Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による麻疹ウイルス遺伝子の迅速診断法を開発した³⁵⁾。臨床検体から RNA 遺伝子を抽出し 1 時間以内に、また、従来の nested PCR に匹敵する、もしくはそれ以上の感度で診断が可能である。

麻疹ウイルスの性状も徐々にあきらかになり、2006 年から麻疹ワクチン 2 回接種法に移行し 2012 年までに麻疹排除を目指している。

文 献

- 1) WHO : WHO-UNICEF joint statement on strategies to reduce measles mortality worldwide. *Wkly Epidemiol Rec* 77 : 224-228, 2002
- 2) WHO : Progress in reducing global measles deaths : 1999-2004. *Wkly Epidemiol Rec* 81 : 90-94, 2006
- 3) Griffin DE : Measles virus. *Fields Virology*, 4th ed. Edited by Knipe DM, Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001. pp.1401-1441
- 4) Wild TF, Malvoisin E, Buckland R : Measles virus : both the haemagglutinin and fusion glycoproteins are required for fusion. *J Gen Virol* 72 : 439-442, 1991
- 5) Kobune F, Sakata H, Sugiura A : Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J Virol* 64 : 700-705, 1990
- 6) Nanche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, Wild TF, Rossi B, Rabourdin-Combe C, Gerlier D : Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 67 : 6025-6032, 1993
- 7) Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y : SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 406 : 893-897, 2000
- 8) Yanagi Y, Ono N, Tatsuo H, Hashimoto K, Minagawa H : Minireview Measles virus receptor SLAM (CD150). *Virology* 299 : 155-161, 2002
- 9) Masse N, Ainouze M, Neel B, Wild TF, Buckland R, Langedijk JPM. Measles virus (MV) hemagglutinin : evidence that attachment sites for MV receptors SLAM and CD46 overlap on the globular head. *J Virol* 78 : 9051-9063, 2004
- 10) Santiago C, Bjorling E, Stehle T, Casasnovas JM : Distinct kinetics for binding of the CD46 and SLAM receptors to overlapping sites in the measles virus hemagglutinin protein. *J Biol Chem* 277 : 32294-32301, 2002
- 11) Morrison TG : Structure and function of a paramyxovirus fusion protein. *Biochimica et Biophysica Acta* 1614 : 73-84, 2003
- 12) Nakayama T, Komase K, Uzuka R, Hoshi A, Okafuji T : Leucine at position 278 of the AIK-C measles virus vaccine strain fusion protein is responsible for reduced syncytium formation. *J Gen Virol* 82 : 2143-2150, 2001
- 13) Bourhis JM, Canard B, Longhi S : Structural disorder within the replicative complex of measles virus : functional implications. *Virology* 344 : 94-110, 2006
- 14) Johansson K, Bourhis JM, Campanacci V, Cambillau C, Canard B, Longhi S : Crystal structure of the measles virus phosphoprotein domain responsible for induced folding of the C-terminal domain of the nucleoprotein. *J Biol Chem* 278 : 44567-44573, 2003
- 15) Komase K, Nakayama T, Iijima M, Miki K, Kawanishi R, Uejima H : The phosphoprotein of attenuated measles AIK-C vaccine strain contributes to its temperature-sensitive phenotype. *Vaccine* 24 : 826-834, 2006
- 16) Sidhu MS, Chan J, Kaelin K, Spielhofer P, Radecke F, Schneider H, Masarekar M, Dowling PC : Rescue of synthetic measles virus minireplicons : measles genomic termini direct efficient expression and propagation of a reporter gene. *Virology* 208 : 800-807, 1995
- 17) Conzelmann KK : Nonsegmented negative-strand RNA viruses : genetics and manipulation of viral genomes. *Annu Rev Genet* 32 : 123-62, 1998
- 18) Kumada A, Komase K, Nakayama T : Recombinant measles AIK-C strain expressing current wild-type hemagglutinin protein. *Vaccine* 22 : 309-316, 2004
- 19) Uejima H, Komase K, Nakayama T : Passage in Vero cells alters the characteristics of measles AIK-C vaccine strain. *Vaccine* 24 : 931-936, 2006
- 20) Rota PA, Liffick SL, Rota JS, Katz RS, Redd S, Papania M, Bellini WJ : Molecular epidemiology of measles viruses in the United States, 1997-2001. *Emerg Infect Dis* 8 : 902-908, 2002
- 21) Riddell MA, Rota JS, Rota PA : Review of the temporal and geographical distribution of measles virus genotypes in the prevaccine and postvaccine eras. *Virology J* 2 : 87-95, 2005
- 22) WHO. New genotype of measles virus and update on global distribution of measles genotypes. *Wkly Epidemiol Rec* 80 : 347-351, 2005
- 23) Nakayama T, Mori T, Yamaguchi S, Sonoda S, Asamura S, Yamashita R, Takeuchi Y, Urano T : Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. *Virus Research* 35 : 1-16, 1995

- 24) Yamaguchi S : Identification of three lineages of wild measles virus by nucleotide sequence analysis of N, P, M, F and L genes in Japan. *J Med Virol* 52 : 113-120, 1997
- 25) Takahashi M, Nakayama T, Kashiwagi Y, Takami T, Sonoda S, Yamanaka T, Ochiai H, Ihara T, Tajima T : A single genotype of measles virus is dominant whereas several genotypes of mumps virus are co-circulating. *J Med Virol* 62 : 278-285, 2000
- 26) Zhou J, Fujino M, Inou Y, Kumada A, Aoki Y, Iwata S, Nakayama T : H1 genotype of measles virus was detected in outbreaks in Japan after 2000. *J Med Virol* 70 : 642-648, 2003
- 27) Nakayama T, Fujino M, Yoshida : Molecular epidemiology of measles virus in Japan. *Pediatric Int* 46 : 214-223, 2004
- 28) Mizuta K, Abiko C, Murata T, Yamada K, Ahiko T, Sakamoto M, Tsuchida S, Matsuzaki Y, Hongo S, Sunagawa T, Kudo K : An outbreak of measles virus infection due to genotype D9 at a junior high school in Yamagata, Japan in 2004. *Jpn J Infect Dis* 58 : 98-100, 2005
- 29) Sonoda S, Nakayama T : Detection of measles virus genome in lymphocytes from asymptomatic healthy children. *J Med Virol* 65 : 381-387, 2001
- 30) Sonoda S, Kitahara M, Nakayama T : Detection of measles virus genome in bone-marrow aspirates from adults. *J Gen Virol* 83 : 2485-2488, 2002
- 31) Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL : Measles eradication : is it our future? *Amer J Pub Health* 90 : 1521-1525, 2000
- 32) Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA : Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351 : 637-641, 1998
- 33) Atkinson P, Cullinan C, Jones J, Fraser G, Maquire H : Large outbreak of measles in London : reversal of health inequalities. *Arch Dis Child* 90 : 424-425, 2005
- 34) Zandotti C, Jeantet D, Lambert F, Waku-Kouomou D, Wild F, Freymuth F, Harle JR, de Lamballeria X, Charrel RN : Re-emergence of measles among young adults in Marseilles, France. *Eur J Epidemiology* 19 : 891-893, 2004
- 35) Fujino M, Yoshida N, Yamaguchi S, Hosaka N, Ota Y, Notomi T, Nakayama T : A simple method for the detection of measles virus genome by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *J Med Virol* 76 : 406-413, 2005