



| | |
|--------------|---|
| Title | おたふくかぜワクチン投与後鼻汁中に分泌される IgA 特異的抗ムンプスウイルス抗体の中和活性と再感染防御に関する研究 |
| Author(s) | 田中, 和子 |
| Citation | 大阪大学, 1990, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/37395 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | | | | |
|---------|--|---------|---------|--------|
| 氏名・(本籍) | た 田 | なか 中 | かず 和 | と 子 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 第 | 9362 | 号 | |
| 学位授与の日付 | 平成2年 | 10月 | 5日 | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 | | | |
| 学位論文題目 | おたふくかぜワクチン投与後鼻汁中に分泌されるIgA特異的抗ムンプスウイルス抗体の中和活性と再感染防御に関する研究 | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 | 岡田伸太郎 | | |
| | (副査) 教授 | 高橋 理明 | 教授 | 上田 重晴 |

論文内容の要旨

〔目的〕

おたふくかぜワクチン接種後の血清抗体価は、自然感染後のそれと比較して低く、ワクチン接種者での再感染の可能性が危惧されている。再感染防御に対しては血中抗体が重要な役割を果たすが、インフルエンザをはじめとする各種上気道感染症において、上気道粘膜局所の免疫が重要と考えられている。おたふくかぜワクチンの接種を受けた者で、再感染時の鼻汁中に分泌される抗体の働きについて十分に検討されたデータは少ない。本研究では、基礎疾患を有する小児に対するおたふくかぜワクチンの接種成績（臨床反応、抗体陽転率、罹患調査成績）を示すと共に、鼻汁抗体の測定法を開発し、半閉鎖集団の乳幼児施設でワクチン接種者がその後のムンプスの流行の際に、鼻汁中に分泌されるムンプスIgA抗体の中和活性の動態について検討し、ムンプス再感染防御機構の解明を試みた。

〔方法〕

- ① 昭和50年～63年に大阪大学小児科ワクチン外来に於ておたふくかぜワクチン（阪大微研占部-A M9株）を受けた種々の基礎疾患を有する小児及び健康小児1,128名を対象に、ワクチン後の臨床反応、抗体陽転率、罹患状況について調べた。
- ② 半閉鎖集団の乳幼児施設に収容されていた1～28カ月児の66名（そのうち15名はムンプス流行の4～11カ月前におたふくかぜワクチンをうけていた）を対象に、ワクチン接種前、接種1,4カ月後および、ムンプスが流行した際の血清、鼻汁（100倍に濃縮した）を採取し、ムンプス特異抗体価をNeutralizing test (peroxidase-anti-peroxidase) (NT (PAP)法)、Fluorescent

antibody to membrane antigen (FAMA法) で測定した。NT (PAP) 法は、 $2.5 \mu\text{l}$ の階段希釈した血清、鼻汁に等量のムンプスウイルス (占部株) 液 ($1.2 \times 10^6 \text{ pfu}/0.1 \text{ ml}$) を加え 37°C 、2 時間反応。その後 Vero cell に接種し 2 時間吸着。 0.1 ml の培養液を加え CO_2 incubator で 37°C 、48 時間培養後 PAP 染色した。FAMA 法は、 $5 \mu\text{l}$ の階段希釈した等量のウイルス感染 Vero 細胞浮遊液 (細胞数 8×10^5) を加え、 CO_2 incubator で 37°C 、1 時間反応。生食にて洗浄後、FITC conjugated 抗ヒト IgA ウサギ血清 $5 \mu\text{l}$ を加え、 CO_2 incubator で 37°C 、1 時間反応。同様に洗浄後、落射式倒立蛍光顕微鏡で観察した。NT、FAMA 法は 1 : 2 (希釈) 以上をムンプス抗体陽性とした。

[成績]

- ① ワクチン外来でのワクチン後の臨床反応は 1% 以下、抗体陽転率は 96.9% (中和法)、罹患状況は 0.8% (6 / 758) であった。
- ② 半閉鎖集団でのムンプス流行の際、ワクチン非接種者 51 名中 14 名の 27.5% が発症した。一方、ワクチン歴のある 15 名は全員発症せず、ワクチンによる感染防御率は、100% であった。発症者 (N = 14) の血清、鼻汁のムンプス NT 抗体価 ($\log_2 \text{ GMT}$) は、6.6、4.0 で、ムンプス特異的 IgA 抗体価は、6.5、4.6 であった。ワクチン接種後の鼻汁の NT 価のピークは 1 カ月後 (1.5) にあり 4 カ月後 (0.3) にはすでに低下し、IgA 価も同様の傾向がみられたが、NT 価に比べ相対的に高値であった。一方、血清の NT 価のピークは 1 カ月後 (2.5) よりも 4 カ月後 (3.8) にあり IgA 価とは逆の動態を示し、IgA 価は 4 カ月後には 4.3 から 3.3 まで低下していた。ワクチン接種後 4 ~ 11 カ月を経過してムンプスの流行に暴露された時、血清の抗体価の上昇は NT 価 (4.1) よりも IgA 価 (6.5) の方が顕著であった。一方、鼻汁抗体の 2 次応答は、NT、IgA 価とも著明であったが、IgA 価 (4.5) は NT 価 (2.2) に比べ、より高値であった。

[総括]

おたふくかぜワクチン後の臨床反応は軽微で、種々の基礎疾患を有する小児に於ても殆ど問題なく、抗体陽転率も良好で、罹患率も 1% 以下とワクチンの感染防御効果は非常に優れていた。鼻汁中に分泌されるムンプス特異抗体を測定する手技を確立し、ワクチン接種後も低値ではあるが、自然感染後と同様に鼻汁中に中和性を有するムンプス特異的 IgA 抗体が産生されること、そのレベルは短期間に低下するが、数カ月後のムンプス流行時には鼻汁中の NT 抗体、IgA 抗体の 2 次応答がみられることが明らかになった。再感染による booster 効果の程度は血清よりも鼻汁中の抗体で顕著であり、NT 価よりも IgA 価の方がはるかに著明であった。これらの事実は、上気道粘膜局所にワクチンによって獲得したムンプスウイルスに対する免疫記憶機構が存在することを示唆しており、これが再感染防御に役立つものと思われる。

論文審査の結果の要旨

基礎疾患を有する小児に対するおたふくかぜワクチンの接種成績を示すと共に、鼻汁中に分泌されるムンプス抗体の測定法を開発し、おたふくかぜワクチン既往者の局所免疫（鼻汁抗体）がその後の再感染の防止にどのように働くかについて検討した。その結果、おたふくかぜワクチン後の臨床反応は軽微で、種々の基礎疾患を有する小児に於ても殆ど問題なく、抗体陽転率も良好で、罹患率も1%以下とワクチンの感染防御効果は非常に優れていた。鼻汁中に分泌されるムンプス特異抗体を測定する手技を確立し

(Neutralizing test (peroxidase-anti-peroxidase) (NT(PAP)法, Fluorescent antibody to membrane antigen (FAMA法)で測定)、ワクチン接種後も低値ではあるが、自然感染後と同様に鼻汁中に中和活性を有するムンプス特異的IgA抗体が産生されること、そのレベルは短期間に低下するが、数カ月後のムンプス流行時には鼻汁中のNT抗体、IgA-FAMA抗体の2次応答がみられることが明らかになった。再感染によるbooster効果の程度は血清よりも鼻汁中の抗体で顕著であり、NT価よりもIgA-FAMA価の方がはるかに著明であった。これらの事実は、上気道粘膜局所にワクチンによって獲得したムンプスウイルスに対する免疫記憶機構が存在することを示唆しており、これが再感染防御に役立つものと思われる。