


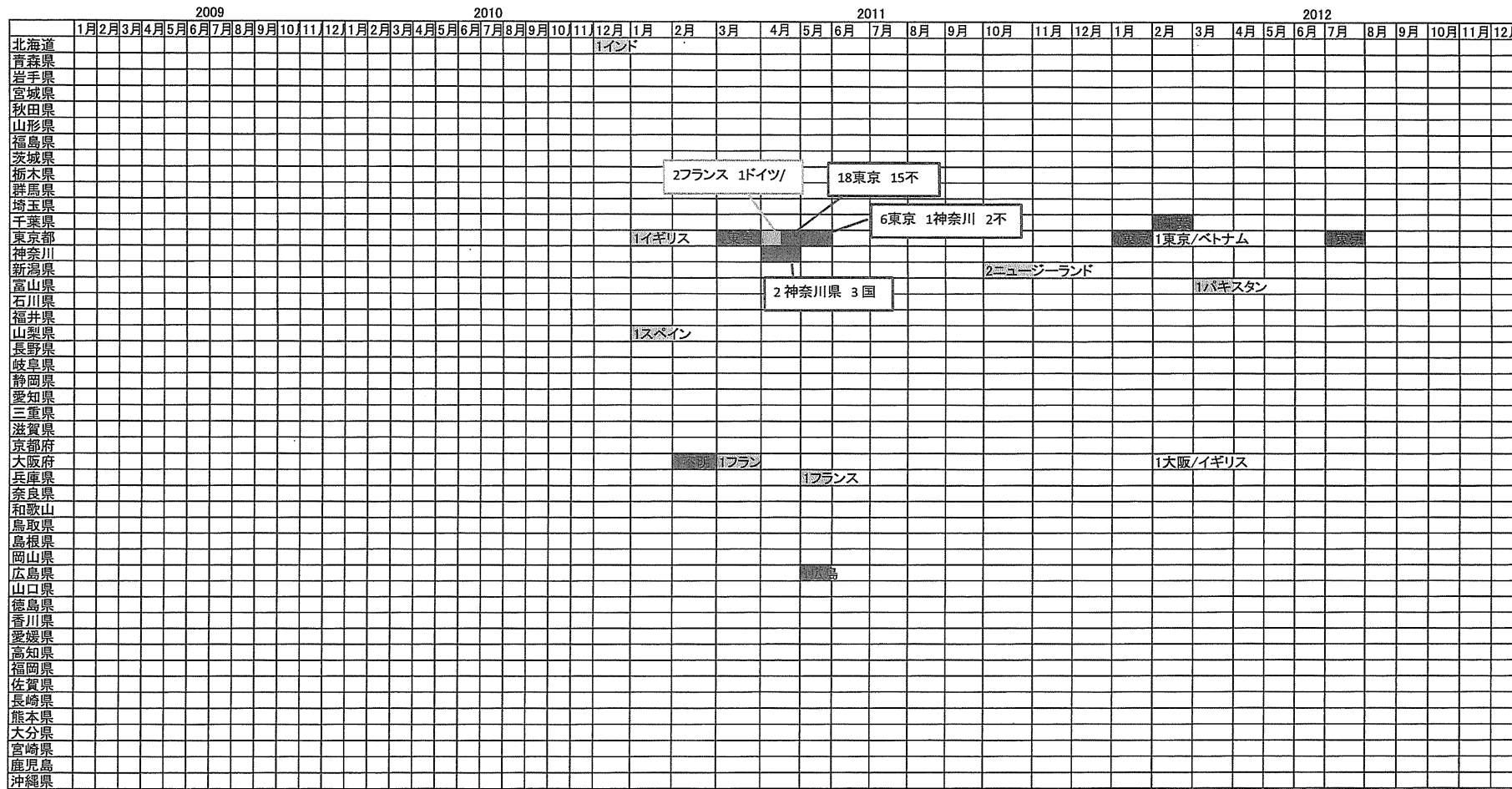


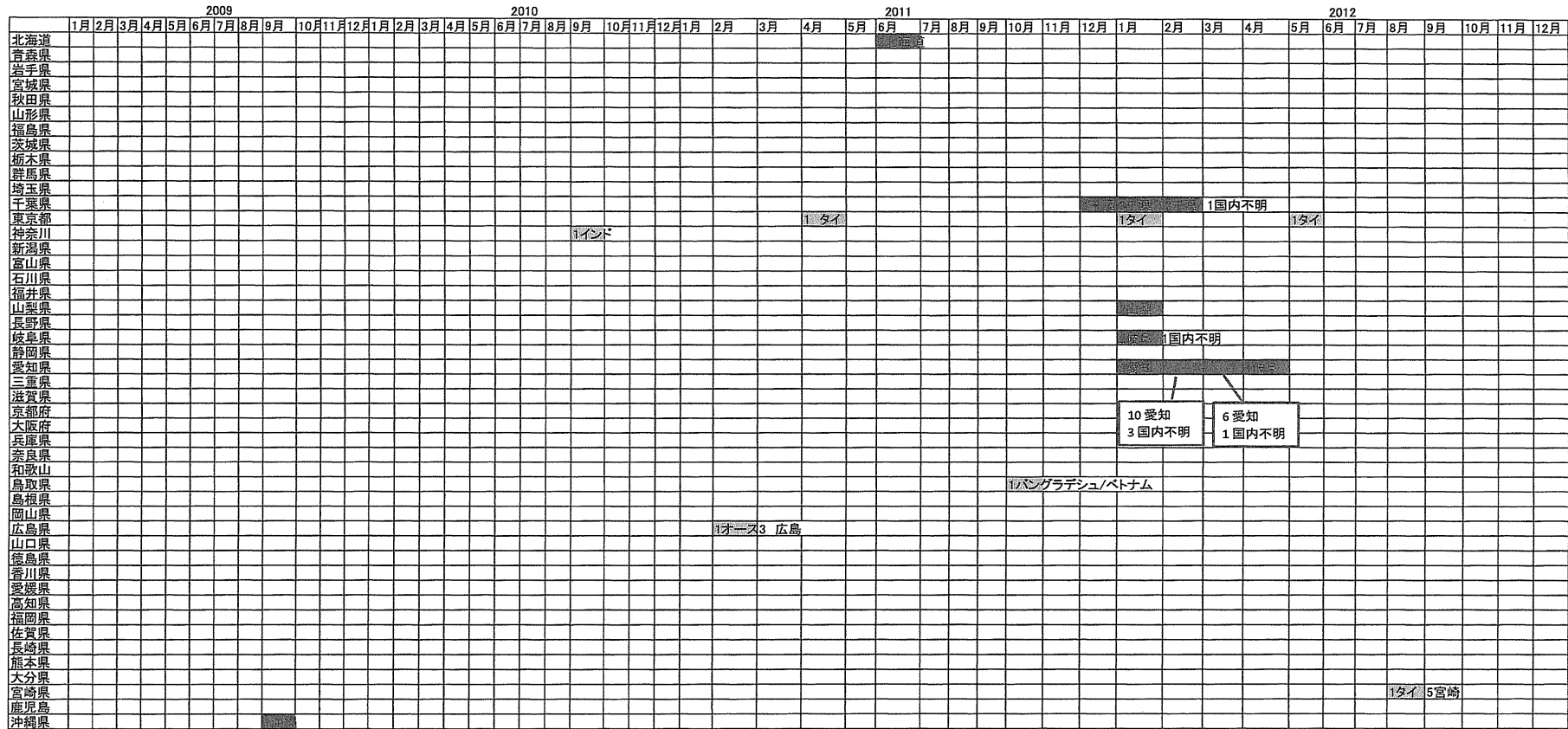
D4

-  国外感染例
-  国外感染例を発端とする症例
-  国内感染例



D8

- 国外感染例
- 国外感染例を発端とする症例
- 国内感染例

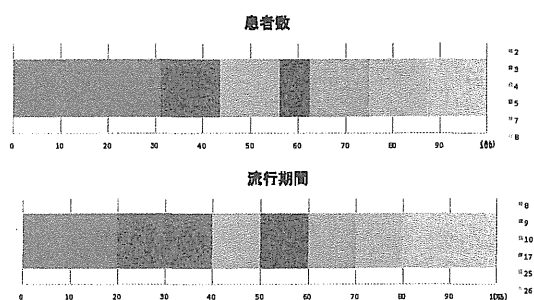


推定方法

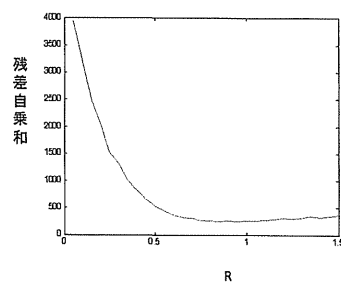
- Gay(2004:JID)と同じ手法
- 患者数と流行期間の分布が最も近いRを求める
- Rにはポアソン分布を仮定

データ

- 2010年以降の1162名の患者報告の内、2名以上の流行:全部で16回
- 患者数の分布
- 流行期間の分布



残差自乗和の推移



推定結果(暫定)

- 0.7365 [0.6836, 0.7894]

早期麻疹排除及び排除状態の維持に関する研究(H22-新興—一般-012)

平成 24 年度第二回班会議討論のまとめ(2013 年 1 月 10 日)

出席者(敬称略):竹田誠(感染研)、駒瀬勝啓(感染研)、森嘉生(感染研)、木村博一(感染研)、小澤邦壽(群馬)、調恒明(山口)、長野秀樹(北海道)、*青木洋子(山形)、小川知子(千葉)、堀田千恵美(千葉)、七種美和子(横浜)、児玉洋江(石川)、皆川洋子(愛知)、安井善宏(愛知)、加瀬哲男(大阪府)、濱岡修二(山口)、世良暢之(福岡)、平良勝也(沖縄)、田中智之(堺)、庵原俊昭(三重病院)、林志直(東京都)、*長谷川道弥(東京都)、灘岡陽子(東京都)、島田智恵(感染研)、*大日康史(感染研)、*佐藤弘(感染研)、*多屋馨子(感染研)、*多田有希(感染研)、*加納和彦(感染研)、*三崎貴子(感染研)、*涌井拓(感染研)、渡邊治雄(感染研)、梅木和宣(厚労省)、斉藤美香(群馬)【*マークの先生は、1月9日のみ御出席(討論には不参加)】。

平成 22-24 年の3年間でわが国の麻疹対策は、非常に大きく進展した。

- 患者数の大幅な減少(95%以上)。
- 自治体、地研などの連携による PCR 検査の普及、実践による実験室診断の向上
- 積極的なウイルス遺伝子解析による流行実態の解明(多数の輸入株の検出)
- 自治体、地研などの連携による疫学調査による流行実態(感染経路、規模など)の解明
- まとめると、3年間に麻疹の発生状況は劇的に改善され、加えてPCR検査が普及したことにより、ウイルスの伝播経路や流行実態の把握が可能になった。

麻疹排除の評価

「麻疹排除」とは、土着の株による感染の伝播がない状態である(注:輸入された株も、12ヶ月以上伝播が続けば土着の株と判断される)

- 日本の土着株であった D5、H1 遺伝子型のウイルス株は、D5 は 2010 年以降、H1 は 2008 年以降検出されていない。2010 年、2012 年に H1 遺伝子型ウイルスが検出されているが、疫学調査ならびにウイルス遺伝子解析から、全て輸入例あるいは輸入関連症例であることが明らかになっている。
- 疫学調査やウイルス遺伝子検査から多くの輸入例が確認された。それらの輸入麻疹を発端とした流行も全て規模が非常に小さい。
- 島田らが、現在、感染研で把握できる全ての麻疹症例について、検出された遺伝子型とともに解析を行った。遺伝子型の判明している症例は、全麻疹報告症例のうち～30%程度であり、今後は、(排除の証明のためには)80%以上の症例で遺伝子型を解明する努力をする必要がある。しかしながら、現在の島田らのデータからは、全ての流行がその都度、少数の症例で終息していること、また、特定の株が 12ヶ月以上にわたり伝播している(非排除状態である)可能性は極めて低いことを示唆した。
- 大日らの解析(2010年以降の1162名の患者報告のうち、2名以上の流行:全部で16回:について患者数の分布ならびに流行期間の分布をもとに Gayら(2004)の手法にて解析)により R 値が 1 未満である($R = 0.7365 [0.6836, 0.7894]$)ことが示された。すなわち R 値は信頼区間を考慮しても 1 未満となった。

すなわち、麻しんの伝播は持続していない状況(排除状態)であることを示唆した。

- 2012年、年間麻しん患者報告数は51週の時点(12月26日調査時点)で、292名(感染症発生動向調査)であり、100万人人口当たり1例未満とはなっていない。しかしながら、本研究班の研究活動の結果、麻しんと診断されたかなり多くの症例が、実際には麻しんではない可能性が示された。このような誤診が多くなっている原因のひとつは、現在わが国で汎用されているIgM ELISAキットの偽陽性によるものと考えられた。IgM ELISAの偽陽性の問題について、本研究班で科学的に検証し、問題点を指摘してきた。現在、IgM ELISA偽陽性について認識が浸透しつつあり、診断精度の向上に貢献している。すなわち、実際(真)の患者数は、292名よりも少ない可能性が高く、現在の真の麻しんの発生頻度の推定には、IgM ELISAの偽陽性の問題を考慮する必要がある。
- 以上の状況を全て考慮すると、証明のためには証拠が不十分ではあるが、わが国は実質的な排除状態にあると考えて妥当であると結論した(この判断に議論に参加した班員から異論なく、班のまとめとした)。

庵原先生からのコメント

- IgM ELISAの偽陽性の頻度や問題を指摘した上で(報告書に記載した上で)、現在、わが国が麻しん排除状態であるとの判断に賛成する。

小澤先生からのコメント(民間検査センターのIgM検査データの利用可能性について)

- 民間検査センターのIgM ELISAの検査成績(検査数や結果)をWHOのVerificationの土俵に挙げることができるか。
- (回答:竹田個人の意見) WHOは、従来はWHOの審査を受けた施設での検査結果しか(評価対象として)認めていなかったが、独自のクオリティーコントロール(QC)であっても信頼できるものであれば、その施設の検査結果は容認されるようになった。民間検査センターの検査内容は十分にQCされている。ただし、問題点は、検査対照の情報が入手できないことである。従って、(わが国では十分な検査が実施されていること)の参考資料としては提供できるし、すべきと考えているが、正規のデータにはできないと考えられる。正規のデータとしては公的機関(地研)のPCR検査の実績と結果を出す。ただ、その時の問題点は、依然としてWHOは、PCR検査を診断に用いることを容認していないことである。海外においては、地方の研究所の質が充分でない場合が多く、NCL(日本では感染研)以外でのPCRの実施を推奨していない。わが国の検査体制と技術は、発展途上国を含めた他国とは異なり、非常に高いレベルにある。そのことをはっきりと示し、わが国のやり方を認めてもらうためにも、今後は、地研のPCR技術高さをQCデータとともに示す必要があると思われる(QCのシステム構築と実践が必要になる可能性がある)。
- (調先生)地研のPCRのQCはレファレンスセンターが実施すればいいと考える。中国四国、山形などブロック毎の実績がある。
- (小澤先生)地研でのQCを行うのであれば「地域保健総合推進事業」を活用すればいい。必要であれば、実施する。

調先生からのコメント

- 地研のPCR検査数で検査数とすればいい。検査棄却率(2人以上/10万人)に固執する必要はない。

皆川先生からのコメント

- 愛知では、小規模な流行を経験している。最終的にはすべて終息させることはできているが、対策として、予防接種率をさらに上げる必要がある。わが国が排除状態にあるとの判断には賛成する。

調先生(ウイルス遺伝子の検査率について)

- 流行の80%について遺伝子検査が行われているのか。大都市では可能なのか。
- (回答:島田)東京では行われている。大都市で手が回らないということではない。
- (コメント:竹田)排除状態にある国においては、散发例でもoutbreakと判断することになった(outbreakの定義の変更)。そうすると、WHOによる排除の認定のためには、ほぼ全例でPCR検査を行う必要があると考えた方がよい。PCR検査を可能な限り実施するということは、指針の改訂に盛り込まれている。
- (コメント:平良先生)今後は一例一例を丁寧に解析していくことが大事。

皆川先生(Discarded caseのNESIDへの登録について)

- 9日に梅木課長補佐よりDiscard caseの把握には既存のスキームを用いる、との発言があり、NESIDを使うのか、との問に対して肯定的な回答が成されたことと記憶しているが、どのようなスキームで登録されると想定しているのか。麻疹を疑う(←臨床診断例としても差し支えない症例がかなり含まれる)として保健所に相談があり地研による検査結果に基づき麻疹が否定的となった場合、届出→取下げのステップをふまない(NESIDに登録しない)保健所が多い。昨日島田先生の発表にあった東京都と神奈川県のような対応をとっている自治体は多くない。Discarded case=NESID取り下げ例とするのなら、国から保健所に周知していただかないと地衛研での検査による否定例の多くが把握されない。
- 島田先生: NESID手続き 臨床診断で届け出らう。検査後、取り下げが可能。
- 梅木先生: 臨床診断の3要件をみたしたもののみがNESIDに登録される。すべての検査された症例をNESIDへ登録しない。臨床診断例で登録して、別の疾患だった場合に備考として記載。
- 皆川先生: それでは地衛研で実施した麻疹検査数をNESIDでは把握できない。また、それを行うには行政的に正式に連絡してほしい。
- 庵原先生: どの程度の疑いで麻疹疑い検体を地研に送って良いのか。WHOの基準(目標)にどの程度合わせていくのか国の方向性を示して欲しい。
- 調先生: NESIDに登録せず、検査が行われている例がたくさんある。
- 小澤先生: それらを確認するために、都道府県でデータを取っておく必要がある。地衛研で独自に検査数を把握していくのが現実的である。

田中先生(風疹の検査について)

- 風疹の検査体制は今回の指針では特にのべられていない。CRI(先天性風疹感染)の扱いをどうするのか。また TORCH 等先天性疾患のサーベイランスシステムも必要だと思う。

<H25 年度からの竹田班の申請／活動計画について>

- より検査／サーベイランスに重点を置くため(今回の班員であった)柳先生、前仲先生には、今回は御協力頂かないことにした。
- 「麻疹ならびに風疹排除およびその維持を科学的にサポートするための実験室検査に関する研究」と検査技術の向上や強化を目指している班であることが、より分かりやすい課題名とした。
- IgM 検査の評価、検査の QC 法、他の類似感染症との鑑別法の開発、(経費の軽減を含む)等を研究する研究班とする。

論文執筆(報告)のお願い

- 現在の日本の状況、ならびにこれまでの活動を和文ならびに英文でレビューする。このような欧文報告については、WHO 本部、WHO 西太平洋事務局、TAG メンバー(吉倉先生)等からも要望があるので、本班のまとめとして、あるいは H25 年度からの班の最初の重要な活動として、実施したい。できれば、各ブロックでの報告論文があり、加えて国全体の報告論文があるのが望ましいと思っている。
- 小澤先生:本研究班の報告書の英語版(概要版)を作ってもよいのではないか。それを WHO 等の国際機関に送ったら良いのでは。
- 皆川先生:各地で起きたアウトブレイクについては個別に論文を書く努力が必要。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
研究報告書

麻疹ウイルスの抗原性に関する研究

研究代表者 竹田 誠 (国立感染症研究所ウイルス第三部)
研究協力者 田原舞乃 (国立感染症研究所ウイルス第三部)

研究要旨

麻疹排除計画は、麻疹ウイルスが単一血清型しか持たない病原体であり、今後も長期にわたり現在のワクチンが世界中全ての流行株に対して高い効果を発揮するという考えが前提となっている。しかしながら、その考えを裏付ける科学的根拠は充分には示されていない。本研究では、その考えが正しいか否かを科学的に明らかにし、わが国ならびに世界的な麻疹排除計画へ貢献することを目的とした。麻疹ウイルスの抗原性を決める主要ウイルス抗原は H タンパク質である。H タンパク質に対する7種のモノクローナル抗体とH タンパク質を組換えた異なる20数種の組換え麻疹ウイルス(感染を定量するためルシフェラーゼを発現する)、ならびに異なる麻疹ウイルス受容体 (SLAM、ネクチン4)をもつ細胞株2種を用いた詳細な中和解析、ならびにウイルスの表現型や生化学的解析、加えて構造生物学的検討を行った。その結果、H タンパク質上に少なくとも7種の抗原(中和)エピトープ (I、II、III、iv、v、vi、vii)が存在することが示された。そのうちの I、II、vi、vii が、主要な中和エピトープであり、II は、糖鎖修飾によって一部の流行株で覆い隠されているものの、他の I、vi、vii は保存性が高いことが明らかになった。vii は受容体結合部位そのものであり、Iも受容体結合部位に近いこと、そして vii は H タンパクの4量体形成ならびに F タンパクとの複合体構造形成に重要であることが示された。これらエピトープの構造を変化させると麻疹ウイルスは、受容体が使えなくなる、あるいは増殖能力が低下するなどの障害が発生し、エピトープ変異が非常に困難なウイルスであることが示された。以上の結果から、麻疹ウイルスワクチンは、今後も全ての株に対して高い中和能を維持できるであろうことが科学的に示された。

A. 研究目的

麻疹排除計画は、麻疹ウイルスが単一血清型しか持たない病原体であり、今後も長期にわたり現在のワクチンが世界中全ての流行株に対して高い効果を発揮するという考えが前提となっている。しかしながら、その考えを裏付ける科学的根拠は充分には示されていない。本研究では、その考えが正しいか否かを科学的に明らかにし、わが国ならびに世界的な麻疹排除計画へ貢献することを目的とした。

B. 研究方法

麻疹ウイルスの抗原性を決める主要ウイルス抗原は H タンパク質である。H タンパク質に対する7種のモノクローナル抗体と H タンパク質を組換えた異なる20数種の組換え麻疹ウイルス(感染を定量するためルシフェラーゼを発現する)、ならびに異なる麻疹ウイルス受容体(SLAM、ネクチン4)をもつ細胞株2種を用いた詳細な中和解析、ならびにウイルスの表現型や生化学的解析、加えて構造生物学的検討を行った。

用いた H タンパク質に対するモノクローナル抗体は B5、E81、E128、E185、E39、E103、2F4(計7種)で、競合 ELISA 法にて、それぞれ B5、E81 がエピトープ I を、E128 がエピトープ II を、E185、E39、E103、2F4 が、それぞれ異なる別のエピトープを認識することが明らかになり、E185、E39、E103、2F4 のそれぞれが認識するエピトープを iv、v、vi、vii とした。

用いた細胞株は、B95a 細胞と Vero/hSLAM

細胞(SLAM 陽性細胞)、ならびに H358 細胞と II-18 細胞(ネクチン4陽性細胞)である。

用いたウイルス株はワクチン株(遺伝子型 A)、ならびに野外流行株7種(遺伝子型 D3、D5、D8、H1、B3、D4、D9)である。H タンパク質以外のウイルスタンパク質や遺伝子領域の影響を排除するために、H 遺伝子(H タンパク質をコードする)だけを組換えた(すなわち他のゲノム領域が統一された)ウイルスを作製した。また、エスケープ変異を含む点変異導入組換えウイルスを12種類、さらに A 遺伝子型と D3 遺伝子型ウイルスの H 遺伝子キメラ度導入組換えウイルスを5種類作成して用いた。これら組換えウイルスの感染力や増殖力を正確且つ定量的に解析するために組換えウイルスにレポータータンパク質(ルシフェラーゼ)遺伝子を導入した。一部の組換えウイルスには、ルシフェラーゼではなく緑色蛍光タンパク(EGFP)遺伝子を導入することにより細胞変成効果(CPE)を蛍光顕微鏡下で、視覚的に比較解析した。ルシフェラーゼ発現ウイルスの中和解析は、各種モノクローナル抗体を2段階希釈していき、ウイルス感染(ルシフェラーゼ値)を50%以上阻止する最大希釈倍率を中和価として判定した。

H タンパクの生化学的を SDS-PAGE、免疫共沈降法などを用いて解析した。

得られたデータを H タンパク質と SLAM との共結晶構造や、H タンパク質とネクチン4との共結晶構造のデータをもとに検討し、それぞれのエピトープの機能や、それぞれのエピトープの認識する抗体の中和の分子機構を明らかにした。

C. 研究結果

【表 1、表 2】競合 ELISA 解析によって、B5、E81 がエピトープ I を、E128 がエピトープ II を、E185、E39、E103、2F4 が、それぞれ異なる別のエピトープを認識することが明らかになり、E185、E39、E103、2F4 のそれぞれが認識するエピトープを iv、v、vi、vii とした。

【表 3、表 4】ルシフェラーゼ発現ウイルスによる中和解析。エピトープ I、II、vi、vii が、効果的な中和エピトープであることが示された。エピトープ II は、遺伝子型 D3、D4、D5、D9 では、保存されていなかった。エピトープ I、vi、vii は、解析した全ての遺伝子型のウイルスで良く保存されていた。

【表 5、図 1】ルシフェラーゼ発現ウイルスによる中和解析。Q391R、Q311R の点変異で、それぞれエピトープ I を認識する中和抗体 (B4 ならびに E81)、エピトープ vi を認識する中和抗体 (E103) からウイルスがエスケープすることが示された。しかしながら、それらの変異によってウイルスの増殖性が低下することが示された。

【図 2、表 6】エピトープ II についての解析。ウイルス株によって H タンパクの電気泳動の移動度が異なる。A 遺伝子型と D3 遺伝子型ウイルスと、その H 遺伝子キメラ度導入組換えウイルス (β 12(N481Y)、H8、H9、H10、H11) のアミノ酸一次構造比較 (表 6)。A 遺伝子型と D3 遺伝子型ウイルスと、その H 遺伝子キメラ度導入組換えウイルス (β 12(N481Y)、H8、H9、H10、H11) の SDS-PAGE 移動度の比較 (図 2B)。エピトープ II を認識する中和抗体 (E128)

から D3 ならびに β 12(N481Y)、H9 ウイルスがエスケープすることが示された (図 2C)。H タンパクの移動度の違いが糖鎖修飾によるものであることが示された (図 2D)。上記の全てのデータから、糖鎖修飾部位は N416 であることが明らかになり、この N416 糖鎖によってエピトープ II が覆い隠されていることが示された。H タンパクのアミノ酸 473~477 (N416 糖鎖とは関係ない部位) をアラニンに置換するとエピトープ II を認識する中和抗体 (E128) からエスケープすることが示された (図 2E)。すなわちこの領域がエピトープ II と考えられる。

【図 3】A 遺伝子型と D3 遺伝子型ウイルスと、その H 遺伝子キメラ度導入組換えウイルス (β 12(N481Y)、H8) の中和解析。A 遺伝子型ウイルスならびに β 12(N481Y) は、エピトープ iv を認識する中和抗体 (E185) からエスケープすることが示された (A)。D3 遺伝子型ウイルスならびに H8 は、エピトープ v を認識する中和抗体 (E39) からエスケープすることが示された (B)。

【表 7】点変異導入組換えウイルスの中和解析。E235G ならびに G302R の点変異導入によって、それぞれエピトープ iv を認識する中和抗体 (E185)、そしてエピトープ v を認識する中和抗体 (E39) からエスケープすることが示された。

【図 4】エピトープ iv のアミノ酸一次構造。下段のーは、結晶構造解析で構造が解けていない部分。

【表 8、表 9】各モノクローナル抗体が認識する

エピトープと、SLAM-H 相互作用の阻止効果。エピトープ I、II、vii を認識する中和抗体 (B5、E81、E128、2F4) は、H タンパクと SLAM との相互作用を競合阻害するが、エピトープ vi を認識する中和抗体 (E103) にその効果はない。

【図 5】エピトープ vi を認識する中和抗体 (E103) による H-F 相互作用の阻害効果。エピトープ vi を認識する中和抗体 (E103) によって H タンパクとともに免疫沈降される F タンパクの量が減少する。

【図 6、表 10】点変異導入による中和抗体からのエスケープとウイルスの受容体結合能力の消失。F483A、Y543S、S544A/Y541A、R533A、D503S 等の点変異によってウイルスは、エピトープ vii を認識する中和抗体 (2F4) からエスケープする。しかしながら、これらの変異によってウイルスは、SLAM もしくはネクチン 4 の利用能力を無くし、結果、B95a 細胞 (SLAM 陽性細胞) もしくは II-18 細胞 (ネクチン 4 陽性細胞) での増殖力がなくなる。

【図 7】エピトープ I、II、iv、v、vi の H 二量体構造上の位置と糖鎖修飾との関係。

【図 8】H 四量体構造上のエピトープ iv、vi の位置。

【図 9】エピトープ I、II の周辺構造。

【図 10】エピトープ vii の立体構造上の位置と受容体結合部位との関係。

【表 11】既知のエピトープとそれを認識するモノクローナル抗体、ならびに本研究で用いたモノクローナル抗体とエピトープ I、II、iv、v、vi、vii との関係。

D. 考察

H タンパク質上に少なくとも 7 種の抗原 (中和エピトープ (I、II、III、iv、v、vi、vii) が存在することが示された。そのうちの I、II、vi、vii が、主要な中和エピトープであり、II は、糖鎖修飾によって一部の流行株で覆い隠されているものの、他の I、vi、vii は保存性が高いことが明らかになった。vii は受容体結合部位そのものであり、I も受容体結合部位に近いこと、そして vii は H タンパクの 4 量体形成ならびに F タンパクとの複合体構造形成に重要であることが示された。これらエピトープの構造を変化させると麻疹ウイルスは、受容体が使えなくなる、あるいは増殖能力が低下するなどの障害が発生し、エピトープ変異が非常に困難なウイルスであることが示された。

E. 結論

麻疹ウイルスワクチンは、今後も全ての株に対して高い中和能を維持できるであろうことが科学的に示された。

E. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tahara M, Ito Y, Brindley M, Ma X, He J, Xu S, Fukuhara H, Sakai K, Komase K, Rota P, Plemper R, Maenaka K, Takeda M. (2013) Functional and structural characterization of neutralizing epitopes of measles virus hemagglutinin protein. *J. Virol.* 87:666–75.
 2. Tahara M, Ohno S, Sakai K, Ito Y, Fukuhara H, Komase K, Brindley MA, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, Takeda M. The Receptor-binding Site of the Measles Virus Hemagglutinin Protein Itself Constitutes a Conserved Neutralizing Epitope. *J Virol.* 2013 Jan 2. [Epub ahead of print]
- 2.学会発表
1. Tahara M, Someya K, Seki F, Nakatsu Y, Fujii K, Yanagi Y, Takeda M, and Komase K. (2010 June 21–25. Brugge, Belgium) Antigenic variations among currently circulating wild-type measles virus strains. *Negative Strand Virus Meeting 2010.*
 2. Tahara M, Komase K, Ma XM, He JL, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA, and Takeda M. (2011 July 15. Mayo Clinic, Rochester, MN) Antigenic determinants of Measles Virus Hemagglutinin associated with single serotype. *2011 Measles Virus Mini-Symposium.*
 3. Tahara M, Komase K, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA, Takeda M. (2011 July 16–20. Minneapolis, Minnesota) Conserved and variable antigenic sites on the measles virus hemagglutinin protein. *30th Annual Meeting of American Society for Virology.*
 4. Tahara M, Komase K, Ma XM, He JL, Yanagi Y, Maenaka K, Rota PA, Takeda M. (2011 September 11–16. Sapporo, Japan) Identification of conserved neutralizing epitopes of the measles virus hemagglutinin protein located in proximity and distal to the receptor-binding site. *International Union of Microbiological Societies 2011 Congress.*
 5. Tahara M, Ma XM, He JL, Ito Y, Fukuhara H, Brindley MA, Sakai K, Yanagi Y, Komase K, Plemper RK, Rota PA, Maenaka K, Takeda M. (2011 December 2. University of Georgia, Atlanta, GA, USA) Measles virus escapes from neutralization at the cost of SLAM-binding activity. *Atlanta Area 5th Paramyxer.*
 6. Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Ma XM, He JL, Xu ST, Fukuhara H, Sakai K, Ohno S, Komase K, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, Takeda M. (2012 September 11–14. Awaji Island, Hyogo, Japan) A structural and biochemical basis for the single serotype nature of measles virus. *The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity.*
 7. Takeda M, Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Fukuhara H, Komase K, Yanagi Y, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K. (2012 October 16–19. Sapporo, Hokkaido) Structural and Functional Constraints on the Measles Virus Hemagglutinin Protein Prevent Escape from Neutralization. *The*

- 34th Naito Conference: Infection, Immunity and their Control for Health: Mucosal Barrier, Pathogen and Vaccine.
8. 田原舞乃、駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、中津祐一郎、藤井薫、柳雄介、竹田誠、麻疹ウイルス主要表面抗原 H タンパク質の抗原性変化、第 58 回 日本ウイルス学会、2010 年 11 月、徳島
 9. 田原舞乃、駒瀬勝啓、染谷健二、關文緒、中津祐一郎、藤井薫、柳雄介、竹田誠、麻疹ウイルスの抗原性変化、第 14 回 日本ワクチン学会、2010 年 12 月、東京
 10. 田原舞乃、駒瀬勝啓、竹田誠、麻疹ウイルスの単一血清型の分子機構ならびにワクチン効果減弱の可能性について、第 15 回日本ワクチン学会、2011 年 12 月、東京
 11. 田原舞乃、駒瀬勝啓、柳雄介、前仲勝実、Paul A. Rota、竹田誠、麻疹ウイルスの単一血清型を説明する H タンパク質上のエピトープについて、First Negative Strand Virus-Japan Symposium、2012 年 1 月、長崎
 12. 田原 舞乃、Melinda A. Brindley、福原秀雄、酒井 宏治、大野 真治、駒瀬 勝啓、Paul A. Rota、Richard K. Plemper、前仲 勝実、竹田 誠、麻疹ウイルス単一血清型決定の分子基盤、第 60 回日本ウイルス学会、大阪、2012 年 11 月 13-15 日
 13. 田原舞乃、駒瀬勝啓、竹田誠、麻疹ウイルス H タンパク質全エピトープの詳細な解析、第 16 回日本ワクチン学会、Voyage and Challenge in Vaccine Development from Japan to the World、横浜、2012 年 11 月 17-18 日
 14. Takeda M. Measles virus escapes from neutralization at the cost of SLAM-binding activity. Atlanta, the US CDC, 2011 November 30- December 1. The Measles, Mumps, Rubella and Herpesviruses Laboratory Branch Meeting
 15. Takeda M. The virological, biochemical, and structural evidence for sustainability of the single serotype nature of measles virus. Osong, Korea, 2012 September 25-26. 2nd Osong Symposium on Infectious Diseases (OSID2012).

表1

TABLE 1 Summary of competitive binding ELISAs of anti-H protein MAbs

Unlabeled Ab ^a	Antigenic site	Antigenic site, peroxidase-labeled Ab ^b					
		I, B5 ^a	I, B69	I, B12	II, A2	II, A26	III, C146
B5	<i>I</i>	++	++	++	-	+	-
E81	<i>I</i>	++	++	++	-	-	-
E128	<i>II</i>	-	-	-	++	-	-
E185	<i>iv</i>	-	-	-	-	-	+
E39	<i>v</i>	-	-	+	-	-	-
E103	<i>vi</i>	-	-	-	-	-	-

^a MAbs used for neutralizing assays in the present study.

^b ++, complete inhibition; +, partial inhibition; -, no inhibition.

表2

TABLE 1 Summary of competitive binding ELISAs of anti-H protein MAbs

Unlabeled MAb	Antigenic site	Biotinylated MAb 2F4 (<i>vii</i>) inhibition ^a
E81	<i>I</i>	-
E128	<i>II</i>	+
E185	<i>iv</i>	-
E39	<i>v</i>	-
E103	<i>vi</i>	-
2F4	<i>vii</i>	++

^a ++, complete inhibition; +, partial inhibition; -, no inhibition.

表3

TABLE 2 Neutralizing titers against MV strains possessing H genes from different genotypes

Cell line	Genotype, year isolated	Neutralizing titer against recombinant MV strain ^a :					
		B5(I)	E81(I)	E128(II)	E185(iv)	E39(v)	E103(vi)
B95a	A, 1954	30,144	863	1,968	494	<27	2,558
	B3, 2009	60,288	1,727	1,968	987	<27	10,231
	D3, 1984	7,536	1,727	15	31	<27	10,231
	D4, 2009	30,144	1,727	31	62	<27	20,462
	D5, 2001	30,144	863	15	494	<27	10,231
	D8, 2009	60,288	1,727	1,968	987	<27	20,462
	D9, 2010	60,288	1,727	15	987	<27	20,462
	H1, 2009	30,144	1,727	1,968	494	<27	20,462
II-18	A, 1954	30,144	27,631	62,977	124	1,750	10,231
	B3, 2009	30,144	27,631	62,977	1,974	1,750	10,231
	D3, 1984	3,768	27,631	123	62	<27	20,462
	D4, 2009	30,144	27,631	31	<8	<27	10,231
	D5, 2001	30,144	27,631	<4	1,974	<27	20,462
	D8, 2009	60,288	27,631	62,977	987	<27	10,231
	D9, 2010	60,288	27,631	123	1,974	<27	10,231
	H1, 2009	15,072	13,815	62,977	494	1,750	10,231

^a Neutralizing titers for 1 mg/ml of Ig.

表4

TABLE 2 Neutralizing titers against MV strains possessing H genes from different genotypes

Cell line	Genotype, yr isolated	Neutralizing titer ^a	
		2F4 (vii)	E128 (II) ^b
B95a	A, 1954	22,141	1,968
	B3, 2009	11,070	1,968
	D3, 1984	22,141	15
	D4, 2009	22,141	31
	D5, 2001	11,070	15
	D8, 2009	44,281	1,968
	D9, 2010	11,070	15
	H1, 2009	22,141	1,968
II-18	A, 1954	11,070	62,977
	B3, 2009	11,070	62,977
	D3, 1984	11,070	123
	D4, 2009	11,070	31
	D5, 2001	22,141	<4
	D8, 2009	22,141	62,977
	D9, 2010	11,070	123
	H1, 2009	22,141	62,977

^a Data represent neutralizing titers for 1 mg/ml of immunoglobulin.

^b Data for E128 are taken from reference 12.