

腸内細菌叢とロタウイルスワクチン有効性との関係性、相関から因果関係へ

Vanessa C Harris

アムステルダム大学メディカルセンター オランダ

略歴

腸内微生物叢と宿主免疫との相互作用が、グローバルヘルスにおける感染症に対する脆弱性をどのように高めるかについて研究している。オランダのアムステルダム大学メディカルセンター感染症専門医、グローバルヘルス講座助教授を兼任している。

米国のアマースト大学にて *summa cum laude* (最優等) にて学士号を取得後、ハーバード大学メディカルスクールにて M.D. を取得した。2002-2003年、フルブライト奨学生。その後、オランダのアムステルダム大学にて、内科医としての研修、感染症フェローシップを修了し、博士号を取得した。

要約

ロタウイルスワクチンの導入により下痢による入院や死亡率が世界中で減少したことは言うまでもないが、ロタウイルス感染症の負荷が最も大きいアフリカやアジアの低中所得国では、ロタウイルスワクチンの有効性がかなり低いことが示されている。この防御効果の低下については、共投与される経口ポリオワクチンによる干渉や、組織血液型抗原の型、母親由来の抗体価が高いことによる二次的な免疫抑制など、多くの仮説がある。腸内微生物叢も、高所得層と低所得層におけるロタウイルスワクチンの有効性の違いを説明するのに役立つ可能性がある。本講演では、細菌およびウイルスといった腸内微生物叢が、ロタウイルスワクチンの免疫原性の決定に果たす潜在的な役割を評価するためのトランスレーショナルなアプローチを取り上げる。マウスを用いた研究は、微生物叢の組成とロタウイルス感染との関連を支持する。アフリカとアジアにおける後ろ向きケースコントロール疫学研究では、地域に依存するものの、腸内細菌叢の組成とロタウイルスワクチンの免疫原性が相関する。また、ガーナ農村部の低所得層では、ロタウイルスワクチンの免疫原性と真核生物ウイルス叢の組成が相関する。最後に、特定の微生物叢の前向きの制御により、抗ロタウイルス IgA の絶対量にはいずれの時点においても影響はないものの、ロタウイルスワクチンの初期の免疫原性が増強され、ロタウイルスワクチン由来の弱毒ウイルスの排出が促進されるという、オランダでの成人ボランティア研究からのエビデンスを紹介する。これらの知見は、低所得層においてロタウイルスワクチンの有効性が低い原因として、腸内微生物叢が見過ごされてきた可能性を示し、ロタウイルスワクチンの免疫原性の改善に向けた腸内微生物叢への介入を検討する根拠を与える。

The interaction of the intestinal microbiota and rotavirus vaccine performance, from correlation to causation

Vanessa C Harris

Amsterdam University Medical Center, Netherlands

Brief curriculum vitae

Dr. Vanessa Harris, MD PhD, studies how interactions between the intestinal microbiome and host immunity can drive vulnerabilities to infectious diseases in global health. She is both an infectious disease clinician and assistant professor of Global Health at the Amsterdam University Medical Centers in the Netherlands. She obtained her bachelor's degree *summa cum laude* at Amherst College in the United States and then obtained her M.D. from Harvard Medical School. She was a Fulbright Scholar from 2002-3. She subsequently completed her internal medicine residency, infectious disease fellowship, and PhD at the University of Amsterdam in the Netherlands.

Abstract

Despite the undisputed impact of rotavirus vaccine introductions on diarrheal hospitalizations and mortality across the globe, rotavirus vaccines demonstrate substantially lower effectiveness in low- and middle-income countries in Africa and Asia, where the burden of rotavirus disease is highest. Numerous hypotheses explain this diminished protection including interference with co-administered oral polio vaccine, histo-blood group antigen type, and immune suppression secondary to high maternal antibody titers. The intestinal microbiome may also help explain the gap in rotavirus vaccine effectiveness between high and low-income settings. This talk will take a translational approach to evaluating a potential role for the bacterial and viral intestinal microbiome in determining rotavirus vaccine immunogenicity. Murine studies support an interaction between microbiome composition and rotavirus infection. Retrospective case-control epidemiologic studies in Africa and Asia correlate intestinal bacterial microbiome composition and rotavirus vaccine immunogenicity, albeit in a geography-dependent manner. In parallel, rotavirus vaccine immunogenicity correlates with eukaryotic virome composition in a rural, low-income setting in Ghana. Finally, evidence will be presented from an adult-volunteer study in the Netherlands where targeted prospective microbiome modulation boosts early rotavirus vaccine immunogenicity and increases rotavirus vaccine shedding, but does not alter absolute anti-rotavirus IgA over time. Taken together, these findings suggest that the intestinal microbiome may be an under-appreciated cause of poor rotavirus vaccine performance in low-income settings and provide an evidence base for exploring microbiome-based interventions to improve rotavirus vaccine immunogenicity.