

主論文の要旨

**Molecular Epidemiology of Enteric Viruses in Patients  
With Acute Gastroenteritis in Aichi Prefecture, Japan,  
2008/09–2013/14**

〔 愛知県における急性胃腸炎患者由来胃腸炎ウイルスの  
分子疫学的解析（2008/09～2013/14） 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
免疫不全統御学講座 免疫不全統御学分野

（指導：岩谷 靖雅 教授）

中村 範子

## 【緒言】

ウイルス性急性胃腸炎は、新興国において乳幼児の主要な死亡原因であり、先進国においても重要な疾患である。特にウイルス性下痢症は、世界全体の幼児（5歳以下）の死亡原因として第2位であり、年間死亡者数はおよそ150万人にも及ぶ。ウイルス性急性胃腸炎の主な原因ウイルスとして、ノロウイルス（NoV）やロタウイルス A（RVA）、サポウイルス（SaV）、ヒトアストロウイルス（HAstV）、腸管アデノウイルス（AdV）などが挙げられる。NoVはカリシウイルス科に属し、少なくとも5つの遺伝子群（GI～GV）に分類され、ヒトではGI、GII、GIVが検出される。NoV GIIはカプシド遺伝子の塩基配列に基づき、22遺伝子型に分類される。近年、世界的規模で流行しているNoV GII.4はさらに亜型分類される。ウイルス性急性胃腸炎患者から検出されるウイルスは集団感染の起因ウイルスにもなりうることから、ウイルスの特定及び動向把握は防疫対策上有用な情報である。本研究では、愛知県におけるウイルス性急性胃腸炎起因ウイルスの流行状況把握を目的として、NoVをはじめ、RVA、SaV、HAstV、AdVの遺伝子検出及び分子疫学的解析を実施した。

## 【方法と結果】

2008年9月～2014年8月の6シーズン（以下、前年9月～翌年8月の12か月の区切りを1シーズンと定義する）にサーベイランスの目的で採取された小児（年齢構成はTable 2に示す）のウイルス性急性胃腸炎患者の糞便1,644検体及び吐物227検体、計1,871検体を研究対象とした。10%糞便及び50%吐物乳剤からRNA及びDNAを抽出し、RT-PCRまたはPCR法でウイルス遺伝子を増幅し解析した。NoV、SaV、AdVについてはダイレクトシークエンス法にてPCR増幅産物の塩基配列を決定し、系統樹解析を行った。RVA及びHAstVでは、遺伝子型特異的プライマーを用いたPCR法で型別判定を行った。

糞便903検体及び吐物75検体、計978検体（978/1,871；52.3%）から1,100例の胃腸炎ウイルスを検出した（Table 1）。いずれのシーズンにおいても51.1～71.4%の検体から胃腸炎ウイルスが検出された。その内訳はNoV GII：670（60.9%）、RVA：255（23.2%）、AdV：90（8.2%）、SaV：40（3.6%）、HAstV：31（2.8%）、NoV GI：14（1.3%）であった。全シーズン及び全年齢層においてNoV GIIが最も多く検出された（Table 1, 2）。検出されたウイルスには季節性があり、冬季にはNoV GIIが、春季にはRVAが多く検出された（Figure 1）。RVAの検出は2010/11～2012/13の3シーズンに増加し、翌2013/14シーズンには減少に転じた。系統樹解析の結果、NoV GI陽性であった14例はGI.4：5、GI.7：5、GI.6：2、GI.1：1、GI.3：1に、NoV GII陽性であった670例はGII.4：397、GII.3：131、GII.2：47、GII.14：45、GII.6：39、GII.12：6、GII.13：4、GII.1：1にそれぞれ分類された（Table 3）。さらに、GII.4は4つの亜型（Den Haag\_2006b：202、Sydney\_2012：125、NewOrleans\_2009：52、Asia\_2003：18）に分類された（Figure 2）。2008/09～2010/11の3シーズンではDen Haag\_2006bが優勢であり、翌2011/12シーズンでは4つの亜型が混在し、その後2012/13～2013/14の2シー

ズンには Sydney\_2012 が優位であった。SaV 陽性となった 40 例は GI : 32、G II : 6、GV : 2 に、AdV 陽性であった 90 例は全て AdV41 に分類された。RVA 陽性の 255 例は、G 型別で、G1 : 163、G3 : 69、G2 : 12、G9 : 11 に分類された。HAstV 陽性である 31 例は 1 型 : 25、8 型 : 5、3 型 : 1 であった。

### 【考察】

52.3%の検体から胃腸炎ウイルスが検出された。このウイルス検出率は、同様の検査項目で胃腸炎ウイルス検出を行ったアルバニア共和国や香港からの既報の検出成績とほぼ一致する。今回の調査期間を通じて、検査対象ウイルスの中で最も高率に NoV G II が検出されたのに比べ、NoV GI の検出は低率であった。愛知県では同 6 シーズンの間に、下水検体から NoV GI を NoV G II とほぼ同等な頻度で検出している。ウイルス性急性胃腸炎症例と環境水からの NoV GI 検出率の差異を解明するためには、NoV GI 及び NoV G II のヒトにおける疫学的な伝播効率(不顕性感染を含む)に関する比較解析が必要であると考えられた。

NoV G II . 4 の系統樹解析の結果、6 シーズンの間に 4 種の亜型が検出された。愛知県では 2011 年 12 月に初めて Sydney\_2012 が検出された。翌シーズン以降、Sydney\_2012 は主要な亜型として、日本を含め世界的規模で大流行した。

本邦では、2 種のロタウイルスワクチン(ロタリックスとロタテック)が、それぞれ 2011 年 11 月と 2012 年 7 月に任意接種ワクチンとして認可された。愛知県において、RVA の検出は 2010/11~2012/13 シーズンで増加したが、2013/14 シーズンには減少に転じた。これは本邦全体での RVA 検出報告と類似した傾向であった。現在のところ、この増減がどのような疫学的機序によるものなのか特定できないが、ロタウイルスワクチンが 2013/14 シーズンの局所的流行を防いだことが一因として考えられる。

愛知県では 2010 年 1 月に、弁当由来の大規模な SaV による食中毒事件を経験している。しかし、その時期を含む 2009/10 シーズン以降、SaV の検出数が増加した傾向は認められなかった。

一般的に腸管 AdV 感染症は秋季から冬季にかけて、主に 2 歳以下の乳幼児で見られる。しかし、今回の研究では 6 歳以下の幼児でも検出され、季節性も認められなかった。多くの国で報告されているように、HAstV の検出数は少ないものの冬季に感染のピークがある傾向が認められた。

### 【結論】

愛知県において、6 シーズンを通じて多様な胃腸炎ウイルスが検出され、NoV G II が主要なウイルスであった。とりわけ、G II . 4 が主流の遺伝子型であり、2011/12 シーズンに新たな G II . 4 亜型(Sydney\_2012)が出現し、翌シーズンに認められた NoV 大流行の要因となった。急性胃腸炎起因ウイルスの流行監視は、防疫対策に向けて公衆衛生上重要である。今後も G II . 4 亜型の動向を監視するとともに NoV G II . 4 の分子進化の方向性について予測解析をしたい。