

ラズ マーク アンソニー デベラ

## 論文内容の要旨

主 論 文

Dengue virus serotype-4 during the 2015-2017 epidemic:  
emergence of a novel genotype IIa of DENV-4 in the Philippines

(フィリピンにおけるデング 4 型ウイルスの疫学調査 (2015 年~2017 年) :

新遺伝子型 IIa の出現)

Mark Anthony de Vera Luz, Takeshi Nabeshima, Meng Ling Moi, Maria Terrese Alonzo  
Dimamay, Lady-Anne Suarez Pangilinan, Mark Pierre Sijo Dimamay, Ronald Roll Matias,  
Cynthia Abad Mapua, Corazon Cerilla Buerano, Ferdinand de Guzman, Edith Sangalang Tria,  
Filipinas Florendo Natividad, Maria Luisa de Guzman Daroy, Taichiro Takemura,  
Futoshi Hasebe, Kouichi Morita

(Japanese Journal of Infectious Diseases 2019 年 in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：森田公一教授)

### 諸 言

デング熱はフィリピンにおいて公衆衛生上の大きな問題となっている。デングウイルスは 4 つの血清型が存在する。フィリピンにおいてはいずれの血清型も流行を引き起こすが、このうちデングウイルス 4 型(DENV4)は、近年、流行が拡大傾向にある。デングウイルスの流行拡大要因はいまだに十分に明らかにされていないが、血清型および遺伝子型の入れ替わり、すなわちゲノタイプシフトが流行拡大に関与する可能性が考えられている。本研究では、537 デング熱症例 (678 検体) を用いてフィリピンにおけるデングウイルスの疫学調査 (2015 年~2017 年) を行い、フィリピンで分離した株を用いて、現地で流行している DENV4 の分子疫学解析を実施するとともに遺伝子型の入れ替わりと DENV4 の流行拡大の関連性を検証した。

## 対象と方法

フィリピン、および日本国内において倫理審査の承認を得たのち、フィリピンにおいて、2015年～2017年の熱性患者537人から採血をした。採取したサンプルをIgM捕捉ELISA法、間接IgG-ELISA法によりデングウイルス特異的IgM, IgG抗体を測定するとともに、C6/36細胞を用いウイルス分離を行った。ウイルス遺伝子配列はキャピラリーおよび次世代シーケンサーにて解読した。さらに、デングウイルスの遺伝子配列データを用いてEタンパク遺伝子領域の系統樹を作成した。フィリピン国内外で流行している4型ウイルスと比較するため、本研究にて分離した株の遺伝子配列に加え、世界で流行している1,683株の遺伝子配列も解析に加えた。系統樹解析はneighbor-joining法により解析を行った。分子時計は、BEASTおよびBeagleを用いてBayesian maximum clade credibility (MCC)により解析を行った。

## 結 果

1. フィリピンにおいて4型デングウイルス感染者は増加傾向にあり、2015年～2017年においては外来患者の23%であった。
2. 1956年～2016年のフィリピン国内で分離された82株、および本研究において分離した15株、計97株を用いて系統樹解析をしたところ、フィリピン株は二つ異なるグループ即ち、遺伝子型GIおよびGIIaに属していた。
3. 一方、遺伝子型GIIaは2000年代に初めてフィリピンで確認され、2013年以降、国内株すべての4型ウイルスが遺伝子型GIIaとなり、GI株による流行は確認できなかった。この遺伝子型の入れ替わりの時機は、4型の流行拡大時期と一致していた。
4. フィリピンで分離された株は、系統樹解析上、GIIa内において独立したグループを形成していた。

## 考 察

今回実施した分子疫学解析から、フィリピンでは2000年代から流行していたGIIaのDENV4が地域的に独自に進化（変化）しながら近年まで流行を繰り返していることが推測される。分子時計解析から、2000代のはじめにEast Timor等海外からDENV4GIIaがフィリピンに侵入し、フィリピン古来のGIと入れ替わり、優位の遺伝子型となったことが考えられる。GIIaが急速に拡大した理由は今のところ不明であるが、ウイルス増殖能の差異および中和エピトープの変異などの要因が考えられる。遺伝子型の入れ替え時期とともに、DENV4の流行拡大が見られたことから、今後はこの現象の詳細な解析および継続的なデングウイルス疫学調査が公衆衛生上、重要であると考えられる。