

Tran Thi Nguyen Hoa 論文内容の要旨

主 論 文

Molecular epidemiology of noroviruses associated with acute sporadic gastroenteritis in children: global distribution of genogroups, genotypes and GII.4 variants

小児の急性胃腸炎の原因としてのノロウイルスの分子疫学：
ゲノグループ、ゲノタイプ GII.4 変異株の世界的分布

T.N. Hoa Tran, Eamonn Trainor, 中込とよ子、Nigel A. Cunliffe, 中込 治

Journal of Clinical Virology, 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：中込 治 教授)

緒 言

ノロウイルスはカリシウイルス科に所属するプラス鎖1本鎖RNAウイルスであり、ゲノムが非常に大きな多様性を示すことが知られている。また、ノロウイルスは世界各地で急性胃腸炎の原因として医学上重要なウイルスである。ノロウイルス胃腸炎は疫学的にみると以下の4つの類型に分けられる。(1)食中毒を含め、主として成人における急性胃腸炎の集団発生。(2)医療関連施設における主として高齢者の急性胃腸炎の集団発生。(3)乳幼児における散発性急性胃腸炎。(4)成人における散発性急性胃腸炎。このうち(3)の乳幼児の散発性急性胃腸炎の原因としてはロタウイルスが最も重要なものとされ、二つのワクチンが開発され世界中でその予防に使用されるようになった。ノロウイルスは近年ロタウイルスに次いで重要なことが明らかにされてきたが、健康成人における集団発生例とは異なり、どのような遺伝子型のウイルスが病気の原因になっているかということについての全体像は全く不明の現状である。そこで本研究ではノロウイルスの遺伝子解析が広く行われるようになった2004年以降の研究論文を対象にシステマティックレビューを行うことにより、小児における散発性急性胃腸炎のゲノグループ、ゲノタイプの世界における分布の全体像を明らかにし、今後の疫学研究、ワクチンによる予防戦略策定の基盤とすることを目的とした。

対象と方法

2004年～2012年に発表された文献のシステマティックレビューは、「胃腸炎およびノロウイルス」、「genogroup, genotype, GII.4 variants」をキーワードとして、PubMedおよびGoogle Scholarを用いて検索し、非英語論文は除外した上で、次の基準を満たした研究論文を解析対象にした。(1)12ヶ月以上の期間に渡る研究。(2)18歳以下の小児における散発性胃腸炎の研究。(3)2004年～2012年に発表された研究。

ノロウイルスのゲノタイプについては2010年に再定義された分類に統一するため、Dそれぞれの論文で報告されているウイルス株について、DNAデータベースにさかのぼり、ダウンロードした塩基配列を独自に再解析した上で評価した

結 果

ノロウイルスにはGIとGIIの2つのゲノグループがあるが、小児の散発性胃腸炎の原因としてのGIIが96%と主体を占めた。このうち、GII.4はカプシド領域のゲノタイプの約70%及びポリメラーゼ領域のゲノタイプの約60%を占める最も重要なゲノタイプであった。GII.4に次ぐゲノタイプはカプシド領域ではGII.3(16%)、ポリメラーゼ領域ではGII.5(14%)であった。また、ノロウイルスはポリメラーゼ領域を含むORF1領域とカプシドタンパク質をコードするOR2との接続領域でリコンビネーションを起こすことが知られているが、その頻度が26%に及んでいることがわかった。リコンビナントの構成は、ポリメラーゼ領域がGII.6、GII.12あるいはGII.4をもつものと、カプシドゲノタイプがGII.3のノロウイルスであることが示された。最も重要なカプシドおよびポリメラーゼ領域のゲノタイプであるGII.4をもつノロウイルスは、ほとんどが非リコンビナント株であったが、カプシド領域に次々と変異を生じ、GII.4/2002、GII.4/2004、GII.4/2006b、およびGII.4/2008などの変異株が2~3年おきに大流行を起こしながら出現し、なかでもGII.4/2006bは今日に至るまで大きな流行を起こしている、きわめてヒト集団に馴化した株であることが分かった。

考 察

ノロウイルスはRNAウイルスであり、RNAウイルスの特徴としてゲノムが非常に大きな変異性をもっている。また細胞培養での分離や実験動物に感染せず、生物学的性状が明らかにできないという問題を抱えてきた。そこでノロウイルスの分類は最もよく保存されていると推定されたRNAポリメラーゼ領域の型別によって行われてきた。一方、ゲノムの解明が進むにつれカプシド領域を使った型別も、ウイルスの抗原性を反映すると推定されることから広く行われるようになった。1本鎖のRNAであるためゲノムのどこをとって型別をしても同じ結果が出ることが一般的であれば問題はないが、ノロウイルスにはリコンビネーションが約2割に起こっていることが本研究により示された。そこで本研究では既存の論文について、詳細に分析し、ゲノムのどの部分を解析し、どのような型別を行っているかを明確にした上で、ノロウイルスのゲノタイプ分布の現状を明らかにするとともに、あいまいである現状に対して、カプシドゲノタイプとポリメラーゼゲノタイプの2つを明確に区別して表記するよう提案した。またロタウイルスワクチンの普及により小児の重症下痢症が減少することが期待され、ノロウイルスの小児期における重症下痢症の原因としての相対的役割が増大すると想定される。従って、ノロウイルスに対する防御免疫の形成の上から重要と思われるカプシドゲノタイプの上からするとGII.4とGII.3が3/4以上を占めることを明らかにした意義は大きい。すなわちワクチンを開発するとすれば、これら2つのゲノタイプによる感染を予防できるワクチンを開発すべきであると提案する。本研究は小児期の散発性胃腸炎の原因となるノロウイルスのゲノタイプの世界における分布の現状を世界で初めて示したものであり、ノロウイルス研究における重要な研究基盤情報を提供するものである。