

700500923 A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 三代 俊治

平成 18 年 (2006) 4 月

## 目次

---

I. 総括研究報告		頁
1. 班長報告：平成 17 年度のハイライト	(三代俊治)	5
2. 班友報告：沖縄県のブタ・イノシシ・マングースの調査	(中村正治)	15
3. 班友報告：兵庫県の野生イノシシの HEV 感染状況	(北嶋直人)	18
4. 班友報告：愛媛県におけるイノシシの感染状況に関する実態調査	(道亮浩二郎)	20
5. 班友報告：岩手県における E 型肝炎の最近の動向	(鈴木一幸)	22
6. 班友報告：HEV に対する T 細胞性免疫応答の検出	(垣見和宏)	26
II. 分担研究報告		
1. 沖縄に生息するマングースの E 型肝炎ウイルス抗体保有状況	(武田直和)	31
2. E 型肝炎ウイルスはいつ頃から日本に広がったか？	(溝上雅史)	33
3. 献血者集団における HEV 感染の実態解明	(金光公浩)	36
4. 輸血により感染発症した E 型急性肝炎症例の検討	(前久保博士)	41
5. E 型肝炎ウイルス感染の分子ウイルス学的研究	(岡本宏明)	44
6. 家畜に於ける HEV 及び HEV-like virus 感染の実態把握	(山口成夫)	47
7. 本邦の非 ABC 型肝炎に占める E 型肝炎の位置づけ	(矢野公士)	49
8. 我が国の劇症肝炎，LOHF における HEV 感染の実態	(持田智)	53
9. HEV キャプシド蛋白質を発現する形質転換植物の開発	(津田新哉)	55
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		61
IV. 研究成果の刊行物・別刷		69
	あとがき (三代俊治)	266

---

## I. 総括研究報告

## 班長からの報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

平成 17 年度

総括研究報告書

## 本邦に於ける E 型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究

主任研究者 三代 俊治 東芝病院研究部長

研究要旨：本研究班の平成 17 年度（三年計画の最終年）に於ける研究成果のハイライトは、以下の 4 点に在る。[I] HEV reservoir animal が今一種追加された（沖縄のマンガース）。[II] HEV が日本に土着化した経緯と上陸年代が分子時計法解析等により推定された（1900 年前後の動物の輸入）。[III] 本邦第一の HEV-endemic area である北海道に於ける献血者の HEV RNA 陽性頻度が判明した（約 10,000 人に 1 人）。[IV] Genotype の違いによる virulence の差が一層明確になった（genotype 4 > genotype 3）。

## ＜分担研究者（班員）＞ abc 順

今井光信 神奈川県衛生研究所所長  
 金光公浩 日本赤十字社血液事業部品質管理次長  
 前久保博士 手稲溪仁会病院名誉院長  
 溝上雅史 名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床分子情報医学教授  
 持田智 埼玉医科大学消化器肝臓内科教授  
 岡本宏明 自治医科大学感染免疫学講座ウイルス学部門教授  
 武田直和 国立感染症研究所ウイルス第二部室長  
 津田新哉 農業技術研究機構中央農業総合研究センター病害防除部ウイルス病害研究室主任研究官  
 山口成夫 農業技術研究機構動物衛生研究所感染症研究部部長  
 矢野公士 国立病院長崎医療センター臨床研究センター室長

相川達也 相川内科  
 新井雅裕 東芝病院  
 朝比奈靖浩 武蔵野赤十字病院  
 新敷吉成 富山医科薬科大学  
 茶山一彰 広島大学  
 原田英治 国立療養所東京病院  
 橋本直明 東京通信病院  
 堀垂希子 国保中央病院  
 市田隆文 順天堂大學  
 石川晶久 日立総合病院  
 伊藤敬義 昭和大学  
 垣見和宏 東京大学  
 狩野吉康 札幌厚生病院  
 加藤秀章 豊川市民病院  
 加藤将 北見赤十字病院  
 川上万里 鳥取大学  
 北村庸雄 順天堂浦安病院  
 北嶋直人 市立加西病院

## ＜班長研究協力者（班友）＞ abc 順

阿部敏紀 一心病院

正木尚彦 国際医療センター  
 松林圭二 北海道赤十字血液センター

松田裕之	鳥取日赤病院
道堯浩二郎	愛媛大学
三原弘	高岡市民病院
宮川浩	帝京大学溝口
宮地克彦	大阪医大
水尾仁志	勤醫協中央病院
中村正治	沖縄県中央食肉衛生検査所
西口修平	大阪市大
岡上武	京都府立醫大
岡田克夫	鳥取県立中央病院
齋藤英胤	慶應大学
佐久川廣	琉球大学
柴田実	NTT 東日本関東病院
鈴木一幸	岩手医大
高橋和明	東芝病院
田中純子	広島大学
津田文男	東芝病院
山田剛太郎	川崎医大
山際訓	新潟大学
山本和秀	岡山済生会病院
山中太郎	板橋中央総合病院
大和弘明	北見赤十字病院

A. 研究目的

今年度の研究目的は前年度と同様であったから此処に詳述しない（平成 16 年度報告書参照）。但し、前年度からの宿題として、未知の感染源及び感染経路の発掘と、輸血を介する感染リスクの評価に、特別の力点を置いた。

B. 研究方法

研究方法も前年度と同様であったから此処には詳述しない（平成 16 年度報告書参照）。

<倫理面への配慮>

行った全ての研究は、検体提供者個人情報

の保護を厳守しつつ行われた。

C. 研究結果及び考察

班員及び班友が分担して実施した研究の詳細は、夫々からの報告書（後出）を参照されたい。此処には、以下、本班今年度研究成果のうち特筆に値すると思われる部分のみを述べる。

[I] HEV reservoir animal が今一種追加された（沖縄のマンガース）

中村正治班友（沖縄県中央食肉衛生検査所）と高橋和明班友（東芝病院）等による共同研究で、沖縄県沖縄本島に棲息するマンガースに於ける HEV 感染の調査が実施された [ref-1]。

調査対象個体数は n=100。マンガースはネコ科に属する故、HEV 抗体のアッセイには抗ネコ IgG が用いられた。

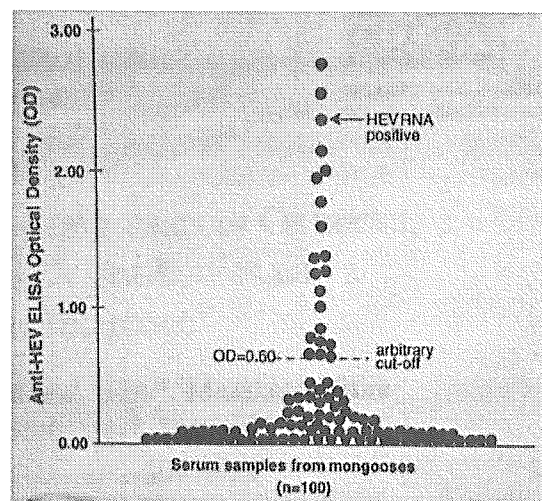


Figure 1. IgG anti-HEV in mongooses

Figure 1 に見る如く、相当数の個体が比較的高い ELISA OD 値を示し、仮にカットオフ値を 0.6 と定めた場合、n=21 (21%) が抗体陽性であった。

抗体陽性個体のうちの一頭は HEV RNA も陽性であり、ゲノム全長配列を決定し既報配列と比較したところ、其のマンガース由来 HEV 株 (JMNG-OkI02C) は genotype 3 内のユニークなストレインであることが判明したが、興味深いことに、既報株の中に 1 本だけ、JMNG-OkI02C に近似する配列を持つ株 (swJOK1-1) が存在した (Figure 2)。

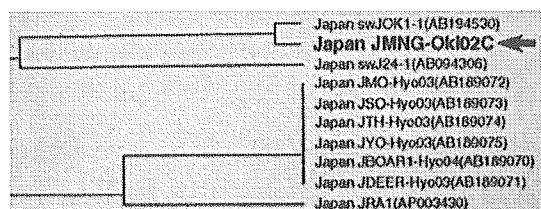


Figure 2. The mongoose-derived HEV, homologous to a swine isolate, both from Okinawa

其の swJOK1-1 とは、岡本宏明班員 (自治医大) 等が、沖縄本島の或る養豚場のブタから分離した株である。過去に、イノシシとシカとの間で『種の壁を超えた感染』が起こったことを示唆する証拠を我々は報告したが、今回の知見は、ブタとマンガースの間でもそれが起こった可能性を示唆する。「両者が相食することは考えられないが、野生動物であるマンガースは容易に養豚場へ侵入することから、糞便を介してマンガースからブタへ、あるいはブタからマンガースへの感染は十分に起こり得るものと思われた」と我々は考える (後出の中村正治班員の報告書参照)。

マンガースから HEV が採れたという見掛上些細な此の発見は、此のウイルスの宿主域に関する我々の知識を少しだけ増やしてくれたが、それに留まらぬ含蓄を有しているかもしれない (後述参照)。

附記：武田直和班員 (国立感染研) 等も、琉

球大学との共同研究で、沖縄本島のマンガースに HEV 抗体を検出した (但し、HEV RNA が検出された個体は皆無であった) (後出の同班員報告書参照)。

## 〔II〕 HEV が日本に土着化した経緯と上陸年代の分子時計法解析等による推定 (1900 年前後の動物の輸入)

詳細は溝上班員 (名古屋市大) からの報告書を御参照頂きたいが、要は、日本への HEV の土着化は 1900 年 (明治 33 年) 前後に起こったと分子時計法解析から算定され、しかも、少なくとも genotype 3 に関しては、外国からの動物の輸入が其の土着化を媒介したと推定し得たのである [ref-2]。1900 年に英国から輸入したブタ、あるいは 1910 年にインドから輸入したマンガース、あるいは両者が相前後して、日本に HEV genotype 3 を持ち込んだ可能性がある (Figure 3)。

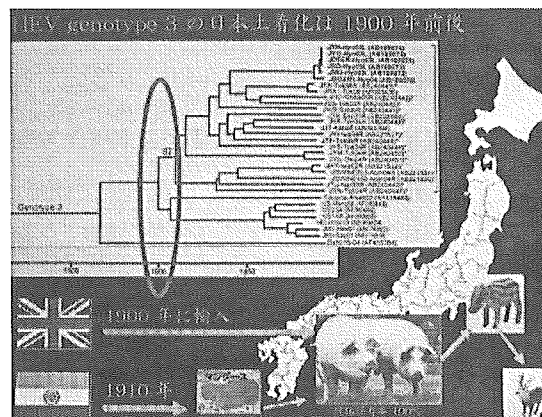


Figure 3. Suspected importation of HEV genotype 3 from abroad to Japan, around 1900

HEV genotype 3 は欧米と日本に存在するが、アジアの一国である日本が何故に欧米型の HEV を保有しているのか、これまでは全くの謎だったが、1900 年に英国から輸入されたブタが日本にそれを運んで来たとする

なら、全てが説明可能になる。ヨーロッパと日本以外で genotype 3 が見つかった国は、米国とカナダとニュージーランドとアルゼンチンであり、前三者は言わずもがな『英国系』の国々であるが、アルゼンチンもまた英国との縁は深く、19世紀に英国人が多数入植した国である。かくて、HEV genotype 3 の発祥地をイギリスであると措定すれば、全てが上手く説明できる。曾てのイギリス(大英帝国)は全世界を睥睨する大貿易国だったから、HEV genotype 3 も(無論、故意ではなく)輸出していたのかもしれない。

一方、沖縄に棲息するマングースから HEV RNA が採取されたことは既に述べたが、その HEV は genotype 3 であった。マングースはインド原産の食肉目(ジャコウネコ科)の動物で、Indian Mongoose はコブラの天敵として名高かったから、沖縄の毒蛇ハブへの対策として(或る高名な東大教授の発案で)インドから沖縄に導入されたのであるが、それがまた偶然にも1910年のことであった。HEV genotype 3 は、1910年にインドからマングースを介して先ずは沖縄に上陸し、その後、本土に拡がって行った、という可能性もある。インドは HEV の蔓延国だから、非蔓延国である英国からの輸入よりは、こちらの方が考え易い。更に云えば、イギリスも元々はインドから HEV genotype 3 を輸入していたのではなかったか?(インドは長年大英帝国の傘下にあった国である。数多の文物と人物の往来が両国間には存在したから、HEV の往来も当然にして存在した筈である)。

Genotype 4 に関しては1900年より少し早く1870年頃に日本に土着化し、それは蓋し中国・台湾辺りから来たものと想像されるが、何故に北海道と沖縄イリオモチ島に

genotype 4 が離れて存在するのか等の謎を含め、解決すべき宿題が残されている。

[III] 北海道に於ける献血者の HEV RNA 陽性頻度が判明(約10,000人に1人)

前年度の研究で、ALT 高値献血者に於ける HEV RNA 陽性率の全国分布は既に判明(九州、中四国、近畿、中部北陸までは0.5%前後、関東甲信越は1.2%、東北2.1%、北海道4.6%)しており、本年度の課題は、ALT 正常値献血者に於けるそれがどうなのかを知ることであったが、金光公浩班員(日赤本社)と松林圭二班友(北海道赤十字血液センター)は、献血者全数 HEV NAT 検査という世界初の試みによって、少なくとも北海道に關しては其の答を出した。

即ち、2005年1月から12月まで北海道で献血された全ての血液約30万本のうち30本が HEV RNA 陽性であった!

此処に『!』を付した理由は、約10,000人に1人という此の陽性率が、現在施行中の NAT 検査で見つかる HBV DNA のその約5倍、HCV RNA のその10倍以上に相当する数字だったからである。HEV NAT screening を制度的に実施すべきか否かを決めるのは厚生労働省の仕事であるが、この数字は、その際の大きな判断基準になるであろう。

[IV] Genotype 間の virulence の差が一層明確化 (genotype 4 > genotype 3)

前年度の集計で、本邦の HEV 感染者に於ける genotype 4 の頻度が

不顯性感染	21% (6/29)
急性肝炎軽症型	38% (40/106)
急性肝炎重症型+劇症	76% (19/25)



の如く、肝炎の重症度が増すに連れて増加している、という刮目すべき知見が既に得られていたが、本年度に於いては、特に日赤による献血者調査が無症候性感染者の掘り起こしに大きく寄与した結果、

不顕性感染	14% (7/51)
急性肝炎軽症型	38% (46/119)
急性肝炎重症型+劇症	77% (23/30)

の如く、其の傾向 (=genotype 4 と重症化の相関) が一層明確になった。

Genotype 4 は genotypes 1, 2, & 3 と少しくゲノム構成が異なっているので、virulence や replication efficiency に然る可き差異を有している可能性は充分にある。そして、それを示唆する所見が、本年度に、輸血後 E 型肝炎例の自然経過を詳細に調べることによって得られた (手稲溪仁會病院の前久保班員と松林班友の研究成果)。

Figure 4 は、2004 年と 2005 年に北海道で発生した 2 例の輸血後 E 型肝炎例に於いて、血中の viral load を測定し、其の経時変化を両者間で比較した圖である。

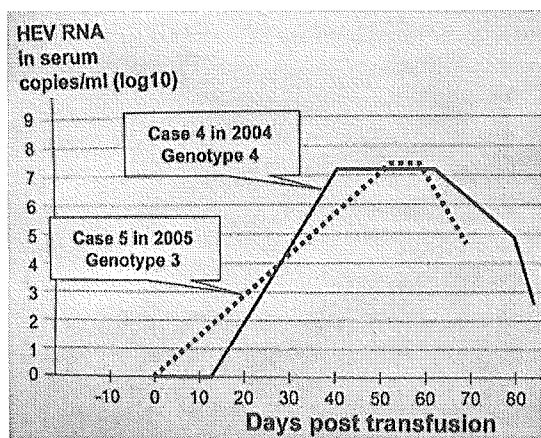


Figure 4. Changes in viral load, compared between two cases of posttransfusion hepatitis E, one infected with genotype 3 while another with genotype 4

此の圖を見れば、genotype 4 の感染例の

方が、対数増殖期に於ける増殖速度が genotype 3 に較べて明らかに速い (将来、動物を用いた感染実験でこの知見が再現されるか否か、非常に興味がある)。

これらのデータから、我々が将来何を第一のターゲットとして選択すべきかが見えて来る。即ち、ワクチンにしる抗ウイルス剤にしる診断薬にしる、もし全ての genotypes に平等に有効なものが作り難いのであれば、先ずは genotype 4 に有効なものを開発すべきである。また、genotype 3 の蔓延地域よりは、genotype 4 の蔓延する地域の方を、疾病対策的には、より重視すべきである。

#### D. 結論

本年度研究の特筆すべき成果の結論を以下に箇条書きする。

- HEV の宿主動物として新たにマンガースが追加された
- マンガース・ブタ間の interspecies transmission が示唆された
- 海外からの動物輸入が HEV の土着化に関与したと推定された
- 北海道の献血者血液は、看過すべからざる頻度で HEV RNA が陽性であると判明した
- Genotype 4 の相対的病原性の強さが一層明確になった

附記：以上に述べた以外の本班本年度の研究成果が決して『紹介するに足りない』ものであった譯ではない (班員・班友夫々からの報告書を御読み頂ければそれが御分かり頂ける)。班長の獨断でハイライトを選択した結果が以上の如きであったことを、御詫びする。

## E. 健康危険情報

本年度は発信せず。

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

## 原著

- [1] Nakamura M, Takahashi K, Taira K, Taira M, Ohno A, Sakugawa H, Arai M, Mishiro S. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res* 2006; 34: 137-140.
- [2] Tanaka Y, Takahashi K, Orito E, Karino Y, Kang JH, Suzuki K, Matsui A, Hori A, Matsuda H, Sakugawa H, Asahina Y, Kitamura T, Mizokami M, Mishiro S. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. *J Gen Virol* 2006; 87: 949-54.
- [3] Surya IGP, Kornia K, Suwardewa TGA, Mulyanto, Tsuda F, Mishiro S. Serological markers of hepatitis B, C, and E viruses and human immunodeficiency virus type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *J Med Virol* 2005; 75: 499-503.
- [4] 高橋和明, 岡田克夫, 姜貞憲, 狩野吉康, 市田隆文, 松田裕之, 大西幸代, 豊田成司, 山際訓, 前久保博士, 安倍夏生, 三代俊治. 重症肝炎との関連性濃厚な E 型肝炎ウイルス genotype IV 内の広域分布型一系統 鳥取, 新潟, 札幌から得られた 3 本の完全長および 1 本の準完全長 HEV 塩基配列. *肝臓* 2005; 46: 389-90.
- [5] 織田聡, 新敷吉成, 清水幸裕, 岩本真也, 工藤浩, 平野克治, 矢田豊, 安村敏, 峯村正実, 高原照美, 高橋和明, 安倍夏生, 三代俊治, 杉山敏郎. 富山県からは初報告例となる散発性 E 型肝炎の 1 例. *肝臓* 2005; 46: 647-52.
- [6] 宮地克彦, 本合泰, 山田慶朋, 藤原新也, 有坂好史, 藤山徹, 小来田幸世, 田辺敏明, 福井秀雄, 福田彰, 勝健一, 高橋和明, 安倍夏生, 三代俊治. タイ出張後に発症し抗体陽転が遅延し且つ分離株塩基配列がギリシャ・スペイン株に近似していた日本人 E 型肝炎の 1 例. *肝臓* 2005; 46: 290-1.
- [7] 新井雅裕, 橋本直明, 宮川浩, 阿部敏紀, 山中太郎, 柴田実, 安倍夏生, 高橋和明, 三代俊治. 京浜地区 E 型肝炎国内感染例 10 例の疫学的特徴と HEV 分離株塩基配列. *肝臓* 2005; 46: 224-5.
- [8] 飯野四郎, 狩野吉康, 前久保博士, 姜貞憲, 三代俊治, 新井雅裕, 北嶋直人, 市田隆文, 岡本宏明. E 型肝炎の血清診断における IgA クラス抗 HEV 抗体測定用試薬「イムニス IgA anti-HEV EIA」の有用性の検討. *医学と薬学*

2005; 53: 461-9.

- [9] 中原徳弥, 新井雅裕, 岩田滉一郎, 中尾國明, 馬場清, 高橋和明, 三代俊治, 太田裕彦. 当院における原因不明の急性肝炎の中にみられた国内発症 E 型肝炎の検討. *医学と薬学* 2005; 53: 74-7.

## 総説・解説・啓蒙書等

- [10] 三代俊治. 【肝疾患の実地診療: エビデンスに基づいた最新の治療の進めかた】本邦における E 型肝炎の動向. *Medical Practice* 2006; 23: 113-4.
- [11] 田中靖人, 高橋和明, 三代俊治, 溝上雅史. 【本邦における E 型肝炎の実態】 E 型肝炎ウイルスの進化速度と本邦における拡散時期の推定. *消化器科* 2005; 41: 179-84.
- [12] 大西幸代, 姜貞憲, 前久保博士, 荒川智宏, 狩野吉康, 豊田成司, 高橋和明, 三代俊治. 【本邦における E 型肝炎の実態】 札幌地域における E 型肝炎. *消化器科* 2005; 41: 161-7.
- [13] 三代俊治. 新興・再興感染症-疾患の理解と新しい知見-疾患解説: E 型肝炎. *カレントレジャー* 2005; 23: 946-9.
- [14] 三代俊治. 【肝炎診療を見直す】人畜共通感染症としての E 型肝炎. *日本医師会雑誌* 2005; 134: 597-601.

## 2. 学会発表 (要旨掲載誌を示す)

藤山洋一, 山岸由幸, 菊池真大, 下地頭一郎, 伊藤千尋, 齊藤英胤, 加藤眞三, 三代俊治, 日比紀文. 人工肝補助療法を施行し救命し得た E 型肝炎の 1 例. *肝臓* 2005; 46: 681-2.

前城達次, 青山肇, 宮城聡, 豊見山良作, 藤田次郎, 金城福則, 佐久川廣, 三代俊治. 沖縄県で発症した E 型肝炎急性例. *肝臓* 2005; 46(suppl.3): A545.

北嶋直人, 永久絵美子, 上田健博, 大原俊二, 井上喜文, 高島俊晴, 山谷利幸, 山邊裕, 安倍夏生, 高橋和明, 三代俊治. HEV 感染における Zoonosis の関与(野生鹿及び猪の実態調査). *肝臓* 2005; 46(suppl.2): A400.

姜貞憲, 安藤佐知子, 西森博幸, 辻邦彦, 宮本憲幸, 桜井康雄, 真口宏介, 吉田純一, 前久保博士, 進藤基博, 佐藤一也, 高後裕, 松林圭二, 加藤俊明, 坂田秀勝, 池田久實, 高橋和明, 三代俊治. ウイルス血症出現前から消失時まで詳細に経過を観察し得た輸血後 E 型肝炎の 1 例. *肝臓* 2005; 46(Suppl.1): A221.

井上学, 岡清仁, 布井弘明, 道堯浩二郎, 上田晃久, 堀池典生, 恩地森一, 高橋和明, 三代俊治. 四国でイノシシ肉摂取後に発症した E 型急

性肝炎患者とイノシシ肉から採取された HEV の遺伝子学的検討. 肝臓 2005; 46(Suppl.1): A220.

松林圭二, 坂田秀勝, 姜貞憲, 高橋和明, 進藤基博, 加藤将, 三代俊治, 佐藤進一郎, 加藤俊明, 池田久實. ALT 高値献血者を対象とした肝炎ウイルススクリーニングによって判明した輸血後 E 型肝炎の 1 症例. 日本輸血学会雑誌 2005; 51: 193.

落合敏広, 石川晶久, 近藤譲, 柿木信重, 岸本洋輔, 鴨志田敏郎, 平井信二, 岡裕爾, 三代俊

治. 当院で短期間に経験した急性 E 型肝炎の 2 例. 日本内科学会関東地方会 526 回(2005.05) 演題要旨 Page21.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし.
2. 実用新案登録：なし.
3. その他：なし.

班長研究協力者（班友）からの報告書

## 沖縄県のブタ、イノシシおよびマングースにおける HEV 調査

班友 中村正治 沖縄県中央食肉衛生検査所

研究要旨：沖縄県の動物における E 型肝炎ウイルス (HEV) の浸淫状況を把握するために、ブタ、イノシシおよびマングースからの HEV-RNA の検出を試みた。併せて、イノシシおよびマングースについては HEV-IgG 抗体を測定した。HEV-RNA はブタ 21.7%、イノシシ 4.9%、マングース 1% から検出された。マングースから分離された株は既報の沖縄ブタ由来株 (swJOK1-1) と極めて近似していた。HEV-IgG 抗体は、イノシシ 37.0%、マングース 21.0% が陽性であった。

### <共同研究者>

平良雅克：沖縄県中央食肉衛生検査所

平良勝也、仁平稔、大野惇：沖縄県衛生環境  
研究所

佐久川廣：琉球大学附属病院輸血部

高橋和明、三代俊治：東芝病院研究部

研究所の武田直和博士および李天成博士より  
分与されたウイルス様中空粒子を用いて、抗  
HEV-IgG 抗体を測定した。

### A. 研究目的

近年、多くの調査研究により多種の動物から HEV-RNA や抗 HEV 抗体が検出され、E 型肝炎が動物由来感染症であることが分ってきた。我が国の最南西端に位置し、亜熱帯気候に属し、他府県とは棲息する動物種や食文化の異なる沖縄県における HEV の浸淫状況を把握するために、ブタ、イノシシおよびマングースの調査を実施した。

### B. 研究方法

屠畜場に搬入された推定 2～3 カ月齢のブタ 60 頭の胆汁、狩猟あるいは有害鳥獣として捕獲されたリュウキュウイノシシ 102 頭（沖縄島 73 頭、西表島 29 頭）およびマングース 100 頭の血清について、HEV-RNA を検査した。陽性検体については塩基配列を決定し、系統解析を実施した。また、イノシシおよびマングースについては、国立感染症

### C. 研究結果

ブタは、60 頭（9 農場）中 13 頭（3 農場）から HEV-RNA が検出され、陽性率は 21.7% であった。同一農場内の塩基配列（ORF2 領域、412nt）相同性は 99% 以上であったが、各農場間の相同性は 90.0～93.9% であった。全てが genotype 3 に属していたが、既報の HEV 株に高い相同性を示す株は存在しなかった。

イノシシは、102 頭中 5 頭（4.9%）から HEV-RNA が検出された。地域別では沖縄島 2 頭（2.7%）、西表島 3 頭（10.3%）であった。系統解析において、沖縄島の 2 株は genotype 3 に、西表島の 2 株（3 株のうち 2 株について塩基配列解析を実施）は、genotype 4 に分類された。西表のイノシシ由来 HEV 株は、分子系統樹上で中国の HEV 株（T1、swCH25）とクラスターを形成した。

マングースは、100 頭中 1 頭から HEV-RNA が検出され、genotype 3 に属していた。ゲノム全長塩基配列（AB236320）を決定し

得たこの株は、ORF2 領域 412nt において、既報の沖縄ブタ由来株 swJOK1-1 と 99.5% の高い相同性を示した。

抗体検査において、イノシシの HEV-IgG 抗体陽性率は 37.0%，マンガースは 21.0% であった。

#### D. 考察

今回の調査結果から沖縄県のブタ、イノシシ、マンガースも HEV に感染していることが判明した。ブタについては、これまでの報告と同様に 2～3 カ月齢のブタから高率 (21.7%) に HEV-RNA が検出された。所謂「豚の丸焼き」として食用に供される、このような低月齢ブタは、ウイルス血症がほぼ消失するとされる 6～7 カ月齢のブタよりも食肉処理過程における取り扱いには注意を要し、また十分な加熱調理は感染防止対策上重要である。検出された HEV 株は農場ごとに異なっていた。また既知の HEV 株の中に高い相同性を示す株がないことから、地域固有株であると思われた。

イノシシの抗 HEV 抗体陽性率は 37%、HEV-RNA 陽性率は 4.9% であり、HEV 高感受性動物であることが再確認された。RNA が検出されたイノシシの推定年齢は 7 カ月～5 歳で、ブタより遙かに年齢が高かった。これは、単独もしくは母子単位で棲息する野生イノシシと群飼育されるブタにおける HEV 曝露機会の差によるものと思われるが、このことから、狩猟されたイノシシ肉の生食は市販豚肉より感染の危険性が高いことが推察される。西表島の 2 株は genotype 4 に属し中国の HEV 株 (T1, swCH25) とクラスターを形成し、我が国の他の地域で検出されたイノシシ由来株やイノシシ肉やレバーの摂食によ

り発症したヒト由来株とは異なっていた。南西諸島の最南西部に位置する西表島の地理的背景は、日本株よりは寧ろ中国株に近い独特な株が其処に存在する理由の一つかもしれない。

調査したマンガースの 21% から抗 HEV 抗体が検出され、其の内の 1 頭から HEV-RNA が検出されたことは、沖縄県に棲息するマンガースが HEV reservoir の一つであることを示していた。さらに、このマンガース由来 HEV 株は既報の沖縄ブタ由来株 (swJOK1-1) と 99.5% の相同性 (ORF2 領域の一部) を有し極めて近似していた。両者が相食することは考えられないが、野生動物であるマンガースは容易に養豚場へ侵入することから、糞便を介してマンガースからブタへ、あるいはブタからマンガースへの感染は十分に起こり得るものと思われた。

残念ながら、今回調査した動物から検出された HEV 株の中に、沖縄県の患者から採れた HEV 株に近似する株はなかったため、ヒト感染例の感染ルートを解明するには至らなかったが、今後さらに調査を継続していきたい。

#### E. 結論

- (1) 沖縄県のブタ、イノシシ、マンガースにおける HEV 感染が確認された。
- (2) 検出された HEV 株は、沖縄県特有の株であると思われた。
- (3) マンガースとブタ間では、種の壁を超えた感染が起こっていることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- [1] Nakamura M, Takahashi K, Taira K,

Taira M, Ohno A, Sakugawa H, Arai M, Mishiro S. Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: Demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepato Res* 2006; 34: 137-140.

[2] 中村正治, 平良勝也, 大野 惇, 平良雅克, 高橋和明, 三代俊治. 西表 (イリオモテ) の野生リュウキュウイノシシから検出された genotype 4 HEV. 肝臓 (in press)

## 2. 学会発表

[1] 平良雅克, 中村正治, 宮城国太郎, 平良

勝也, 徳嶺光男, 高橋和明. 沖縄県におけるブタ, マンブース, イノシシの E 型肝炎ウイルス保有状況とその特徴. 平成 17 年度日本獣医公衆衛生学会 2006 年 3 月 つくば市.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし.
2. 実用新案登録: なし.
3. その他: なし.

## 兵庫県における HEV 感染状況に関する実態調査

班友 北嶋直人 市立加西病院

研究要旨：兵庫県の野生猪における E 型肝炎ウイルス (HEV) の感染状況を明らかにする目的で、この 3 年間の実態調査の結果を総括する。平成 15 - 16 年度の調査では、猪に高率に HEV が感染していること、平成 15 年に我々が経験した集団感染の原因となった鹿が捕獲された地域では他の地域に比べて猪の HEV 抗体保有率が傑出して高いこと、その感染率の高い地域内においても互いに隣接する二つの町でそれぞれ異なる HEV が流行していることなどが判明した。この endemic に広がっている HEV 感染がその後どのような経過を辿るのかを検討する目的で平成 17 年度に同様の調査を行ったところ、猪 33 頭において血液中の HEV RNA はすべて陰性であった。完全に終息したか否かは抗体検査を待つ必要があるが、これまでの endemic area での積極的な狩猟が HEV 感染の終息に貢献した可能性がある。

### <共同研究者>

高橋和明：東芝病院研究部

三代俊治：東芝病院研究部

### A. 研究目的

本邦の HEV 感染においては、その感染連鎖の中に動物が関与していること (zoonosis) の重要性が指摘されている。鳥取県及び長崎県から、猪の肉や肝臓を食べて E 型肝炎を発症した事例が相次いで報告され、最近その生息数が増加している野生猪が HEV の reservoir であるとするれば重要な感染源になり得ることが危惧されたため、兵庫県の野生猪における HEV 感染状況に関する実態調査を実施した。

### B. 研究方法

兵庫県在住のハンターの協力を得て、兵庫県中部に位置する多可郡及びその近隣の地域において捕獲された野生の猪から肝臓と血液

をサンプリングした。東芝病院研究部で血清 HEV-IgG 抗体を測定し、HEV RNA の検出を試みた。また、検出された HEV RNA の塩基配列を決定し、既知のものと比較した。HEV 感染状況の経年的変化を明らかにする目的で、前半の平成 15-16 年度と後半の平成 17 年度に分けて解析した。

### C. 研究結果

#### <平成 15-16 年度>

猪は 141 頭のうち 33 頭 (23.4%) が HEV-IgG 抗体陽性であり、そのうち 11 頭は血液中から HEV RNA を検出した。地域別に抗体陽性率を比較してみると、集団感染の原因となった鹿が捕獲された多可郡では猪の 62 頭中 26 頭 (41.9%) が陽性であり、他の地域での 79 頭中 7 頭 (8.9%) と比べて有意に抗体陽性率が高かった。HEV RNA が検出された 11 頭の猪はすべて多可郡で捕獲されており、その塩基配列を解析してみると、



同じ多可郡内でも互いに隣接する黒田庄町と中町とではまったく別の mini-cluster を形成しており、それぞれの町で捕獲された猪同士では互いに HEV RNA の塩基配列が 100% 一致していた。

<平成 17 年度>

猪 39 頭中 13 頭が IgG anti-HEV 陽性であったが、HEV RNA はすべて陰性であった。

#### D. 考察

平成 15 - 16 年度の調査では、猪が HEV の主要な reservoir であることが判明した。集団感染の原因となった鹿が捕獲された地域では他の地域に比べて猪の HEV 抗体保有率が傑出して高いこと、その感染率の高い地域内においても互いに隣接する二つの町でそれぞれ異なる HEV が流行していることは、この地域に棲息する野生猪集団においては HEV 感染が endemic であることを強く示唆している。

この endemic に拮がっている HEV 感染がさらに拡大していくのか、終息に向かうのか今後の感染対策上の重大な問題であり、平成 17 年度に同様の調査を継続して行ったところ、猪 39 頭において血液中の HEV RNA はすべて陰性であった。完全に終息したか否かは今後数年間にわたる同様の調査の結果を見てから判定する必要があるが、これまでの endemic area での積極的な狩猟が HEV 感染の

拡大阻止（あるいは終息）に貢献した可能性があり、最も感染率の高い集団をターゲットにして狩猟を行うことの重要性が示唆された。

#### E. 結論

今回対象とした地域では、猪が HEV の主要な reservoir であり感染源になり得ることが推測された。最も濃厚に感染している集団をターゲットにして積極的な狩猟を行えば、HEV 感染の終息が齎される可能性も示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

[1] 北嶋直人、永久絵美子、上田健博、大原俊二、井上喜文、高島俊晴、山谷利幸、山邊裕、安倍夏生、高橋和明、三代俊治. HEV 感染における Zoonosis の関与（野生鹿及び猪の実態調査）. DDW-Japan 2005（神戸国際会議場）、6 October, 2005.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし。

2. 実用新案登録：なし。

3. その他：なし。

## 愛媛県におけるイノシシの感染状況に関する実態調査

班友 道堯浩二郎 愛媛大学光学医療診療部

研究要旨：愛媛県のイノシシにおける E 型肝炎ウイルス(HEV)の感染状況を明らかにする目的で、捕獲された野生イノシシと飼育イノシシを対象に、HEV 抗体と HEV-RNA を検討した。HEV 抗体は野生イノシシ 392 頭中 100 頭(25.5%)、飼育イノシシでは 14 頭中 10 頭(71.4%)に陽性であった。HEV-RNA は野生イノシシ 12 頭(3.1%)に検出され、ゲノタイプはすべて III 型であった。以上より、野生イノシシの 2 割以上が HEV の感染を受けており、HEV-RNA 陽性のイノシシも 3%にみられたから、愛媛のイノシシには HEV が広く侵淫していることが明らかとなった。

### <共同研究者>

堀池典生：愛媛大学第3内科  
 恩地森一：愛媛大学第3内科  
 高橋和明：東芝病院研究部  
 三代俊治：東芝病院研究部

### A. 研究目的

E 型急性肝炎例において、野生イノシシ肉の生食後に発症した例の報告が散見される。しかしながら日本の野生イノシシにおける E 型肝炎ウイルス(HEV)の感染状況に関してはまだ充分明らかではない。本研究は、愛媛県のイノシシにおける HEV の感染の頻度を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

2001 年から 2004 年に愛媛県で捕獲された野生イノシシ 392 頭と飼育イノシシ 14 頭、計 406 頭を対象とした。血清中の IgG 型 HEV 抗体、と HEV-RNA を測定した。HEV-RNA 陽性検体についてはゲノタイプと HEV 塩基配列を検討した。

### C. 研究結果

HEV 抗体は野生イノシシ 392 頭中 100 頭(25.5%)に陽性であった。陽性率に性差はなかった。年齢別の HEV 抗体陽性率を調べると、1 歳未満では 62 頭中 4 頭(6.4%)であったのに対し、1-2 歳では 65 頭中 21 頭(32.3%)、2-3 歳では 130 頭中 44 頭(33.8%)、3 歳以上では 41 頭中 14 頭(34.1%)であり、1 歳未満では低率であった。捕獲された地区別、年度別に陽性率を調べると、2001 年、2002 年、2004 年の順に、県東部で捕獲されたイノシシでは、それぞれ 38 頭中 1 頭(2.6%)、15 頭中 2 頭(13.3%)、21 頭中 4 頭(19.0%)、42 頭中 5 頭(11.9%)、県中部ではそれぞれ 30 頭中 10 頭(33.3%)、50 頭中 3 頭(6.0%)、44 頭中 24 頭(54.5%)、64 頭中 38 頭(59.4%)、県西南部ではそれぞれ 27 頭中 3 頭(11.1%)、27 頭中 1 頭(3.7%)、3 頭中 0 頭(0%)、15 頭中 7 頭(46.7%)であり、地域、年度によりその陽性率に差がみられた。

一方、飼育イノシシでは、14 頭中 10 頭が陽性であり、野生イノシシより陽性率は有意に高かった( $p < 0.001$ )。

HEV-RNA は野生イノシシの 12 頭(3.1%)に検出された。HEV-RNA の塩基配列の検討が可能であった 10 頭でのゲノタイプはいずれも III 型であった。今回の対象イノシシからの HEV-RNA 塩基配列は、日本の E 型肝炎患者や日本のシカやイノシシから分離されたゲノタイプ III の HEV と類似していた。また、県中部から採取された HEV の 8 株は分子系統樹上 cluster を形成したのに対し、県東部と県南西部から採取された 2 株の HEV は、県中部の 8 株とは分子系統樹上離れた部位に位置していた。

#### D. 考察

野生イノシシの約 25%に HEV 抗体、約 3%に HEV-RNA が陽性であり、県下のいずれの地域にも HEV マーカー陽性イノシシがみられ、HEV ゲノタイプはいずれも III 型であったことから、愛媛県地域にゲノタイプ III の HEV が侵淫、拡散していることが明らかになった。地域、年別の HEV 抗体陽性率に差異がみられたことより、狭い範囲の地域でイノシシにおいて E 型肝炎の小流行がおこっていることが示唆された。また飼育イノシシでは明らかに野生イノシシより HEV 抗体陽性率が高く、飼育された環境ではイノシシ相互間で HEV に感染しやすいことが推察され

た。

#### E. 結論

愛媛県の野生イノシシの約 25.5%は HEV 抗体が陽性であり、また HEV-RNA 陽性イノシシは 3.1%にみられた。HEV マーカー陽性イノシシは県下全域にみられた。以上より、HEV は愛媛の野生イノシシに高度に侵淫していることが明らかとなった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

[1] 道堯浩二郎、堀池典生. 人獣共通感染症としての E 型肝炎 - イノシシにおける E 型肝炎ウイルス感染. 臨床消化器内科、印刷中

##### 2. 学会発表

[1] 井上学、岡清仁、布井弘明、他. 四国でイノシシ肉摂取後に発症した E 型急性肝炎患者とイノシシ肉から採取された HEV の遺伝子学的検討. 第 41 回日本肝臓学会総会. 大阪, June 16-17, 2005.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし。
2. 実用新案登録：なし。
3. その他：なし。

## 岩手県における E 型肝炎の最近の動向

班友 鈴木一幸 岩手医科大学第一内科 教授

研究要旨：2003 年から 2005 年の過去 3 年間に当科で経験した急性 E 型肝炎 6 例について、感染経路との関わりを調査し、臨床像について検討した。症例は男性 4 例、女性 2 例、年齢は 39～73 歳、職業は様々であったが、1 例は酪農従事者であった。感染経路との関わりでは牛飼育（清掃・糞尿処理）の関わり 1 例、生肉（牛、鹿）の摂取が 2 例、生肉との接触が 1 例、2 例は不明であった。遺伝子型は全例 III 型であった。重症型 1 例を含む 5 例は軽快したが、1 例は薬剤アレルギーによる薬剤過敏症候群を合併し多臓器不全で死亡した。急性 E 型肝炎は少数ながら毎年散发性に発生しており、その確実な血清学的診断法の普及と感染源の解明が急務である。

### 共同研究者

滝川康裕 岩手医科大学第一内科  
助教授  
阿部弘一 岩手医科大学第一内科  
講師  
熊谷一郎 岩手医科大学第一内科  
助手

HEV による急性 E 型肝炎は 2000 年より 2002 年頃に多数報告されたが、その後の発生頻度は多発地域である北海道でも減少してきているとの報告がある。そこで、過去 3 年間(2003-2005 年)における当科における E-AH の発生状況と感染源との関わりを調査し、臨床像について検討した。

### A. 研究目的

近年、海外渡航歴を有しない一般住民に E 型肝炎ウイルス(HEV)による急性 E 型肝炎(E-AH)が発生することが広く認識されてきており、HEV 感染が人畜共通感染症(Zoonosis)として位置づけられることが証明された。さらに、輸血後 E 型肝炎の報告もなされてきており、E 型肝炎ウイルス(HEV)の血清学的診断法の確立、感染経路の同定や病態解明がさらに求められている。

### B. 研究方法

2003 年より 2005 年 12 月までに岩手医科大学第一内科において入院加療を受けた急性肝障害患者のうち血清学的に E-AH と診断(血中 HEV-RNA 陽性)をされた 6 例を対象とした。

これら対象について、感染経路との関わり、臨床像の特徴を検討した。

HEV の確定診断は血中 HEV-RNA の陽性をもって行い、同時に遺伝子