

List of other related viruses which may be members of the genus *Hepevirus* but have not been approved as species

Rat hepatitis E virus	[GQ504009*]	(Rat HEV)
-----------------------	-------------	-----------

*Sequence does not comprise the complete genome.

A novel strain of hepevirus was detected from fecal samples of wild Norway rats (*Rattus norvegicus*) in Germany. Based on the available partial sequence, the rat hepevirus shares approximately 50–60% nucleotide sequence identity to human and avian strains, respectively. The rat hepevirus thus appears to be a new genotype in the genus *Hepevirus*.

List of unassigned species in the family *Hepeviridae*

Avian hepatitis E virus

Avian hepatitis E virus 1 (Australia)	[AM943647]	(avian HEV-1)
Avian hepatitis E virus 2 (USA)	[AY535004]	(avian HEV-2)
Avian hepatitis E virus 3 (Europe)	[AM943646]	(avian HEV-3)

Species names are in italic script; names of strains are in roman script. Sequence accession numbers [] and assigned abbreviations () are also listed.

Phylogenetic relationships within the family

Currently, hepatitis E virus, the only species in the genus *Hepevirus*, includes the four recognized major genotypes of mammalian hepeviruses: genotype 1 (Burmese-like Asian strains), genotype 2 (a single Mexican strain and some African strains), genotype 3 (strains from sporadic human cases in industrialized countries, and animal strains from pig, deer and mongoose), and genotype 4 (strains from sporadic human cases in Asia, and swine strains from pigs). A rabbit hepatitis E virus was recently identified from farmed rabbits in China. It shares 74%, 73%, 78–79% and 74–75% nucleotide sequence identity to genotypes 1, 2, 3, 4 of hepatitis E virus and 46–47% identity to avian hepatitis E virus and appears to be a distant variant of HEV genotype 3 (Figure 5A). The rat hepatitis E virus appears to be a new genotype within the genus *Hepevirus* (Figure 5B).

Avian hepatitis E virus is phylogenetically distinct from mammalian hepeviruses, and forms a distinct clade within the family *Hepeviridae* that may justify creation of a new genus. At least three genotypes of *Avian hepatitis E virus* have been identified from chickens worldwide (Figure 5A and 5B): genotype 1 from chickens in Australia, genotype 2 from chickens in the USA, and genotype 3 from chickens in Europe. The inter-genotype nucleotide sequence identity among the three genotypes is approximately 82%.

Similarity with other taxa

HEV is similar to members of the family *Caliciviridae* based on the superficial structural morphology as revealed by electron microscopy, and its genome organization. However, HEV does not share significant sequence homology with members of the family *Caliciviridae*. The Cap structure at the 5' end of the HEV genome is absent from caliciviruses. HEV shows highest, but limited, amino acid sequence similarity in its replicative enzymes with *Rubella virus* and alphaviruses of the family *Togaviridae* and with plant furoviruses (Figure 6). The capping enzyme of HEV has properties very similar to those of viruses within the "alphavirus-like supergroup".

Derivation of name

Hepe: from *hepatitis E virus*.

Further reading**Journals and books**

- Bilic, I., Jaskulska, B., Basic, A., Morrow, C.J. and Hess, M. (2009). Sequence analysis and comparison of avian hepatitis E viruses from Australia and Europe indicate the existence of different genotypes. *J. Gen. Virol.*, **90**, 863–873.
- Emerson, S.U. and Purcell, R.H. (2007). Hepatitis E virus. In: D.M. Knipe and P.M. Howley (Eds.), *Fields Virology* (pp. 3047–3058) (5th edn.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Haqshenas, G., Shivaprasad, H.L., Woolcock, P.R., Read, D.H. and Meng, X.J. (2001). Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J. Gen. Virol.*, **82**, 2449–2462.
- Graff, J., Torian, U., Nguyen, H. and Emerson, S.U. (2006). A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J. Virol.*, **80**, 5919–5926.
- Johns, R., Plenge-Bönig, A., Hess, M., Ulrich, R.G., Reetz, J. and Schielke, A. (2010). Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J. Gen. Virol.*, **91**, 750–758.
- Kalia, M., Chandra, V., Rahman, S.A., Sehgal, D. and Jameel, S. (2009). Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection. *J. Virol.*, **83**, 12714–12724.
- Koonin, E.V., Gorbalenya, A.E., Purdy, M.A., Rozanov, M.N., Reyes, G.R. and Bradley, D.W. (1992). Computer-assisted assignment of functional domains in the non-structural polyprotein of hepatitis E virus: Delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc. Natl Acad. Sci., U S A*, **89**, 8259–8263.
- Meng, X.J., Purcell, R.H., Halbur, P.G., Lehman, J.R., Webb, D.M., Tsareva, T.S., Haynes, J.S., Thacker, B.J. and Emerson, S.U. (1997). A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc. Natl Acad. Sci., U S A*, **94**, 9860–9865.
- Payne, C.J., Ellis, T.M., Plant, S.L., Gregory, A.R. and Wilcox, G.E. (1999). Sequence data suggests big liver and spleen disease virus (BLSV) is genetically related to hepatitis E virus. *Vet. Microbiol.*, **68**, 119–125.
- Zhao, C., Ma, Z., Harrison, T.J., Feng, R., Zhang, C., Qiao, Z., Fan, J., Ma, H., Li, M., Song, A. and Wang, Y. (2009). A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J. Med. Virol.*, **81**, 1371–1379.

Websites

VIPR Virus Pathogen Resource: <http://www.viprbrc.org>

Contributed by

Meng, X.J., Anderson, D.A., Arankalle, V.A., Emerson, S.U., Harrison, T.J., Jameel, S. and Okamoto, H.

V. E 型肝炎

E型肝炎ウイルスのウイルス学的特徴

Virological characteristics of hepatitis E virus

岡本宏明

Key words : E型肝炎ウイルス, 遺伝子構造, 遺伝子型, 感染培養系

はじめに

流行性肝炎の原因ウイルスとしてA型肝炎ウイルス(HAV)とは異なるウイルスの存在が証明されたのは約30年前の1983年のことである¹⁾。当時、そのウイルスは腸管伝播性非A非B型肝炎ウイルス(enterically transmitted non-A, non-B hepatitis virus)と呼ばれていたが、1990年にReyesら²⁾によって遺伝子RNAがクローン化され、E型肝炎ウイルス(HEV)と呼称されるようになった。また、抗体やウイルス核酸の検出による科学的根拠に基づいた診断が可能となり、HEVに起因する肝炎はE型肝炎と呼ばれるようになった。それ以降、HEVは発展途上国での流行性肝炎の主たる原因ウイルスであり、先進国では輸入肝炎の原因ウイルスの一つにすぎないという理解が長く続いていた。

しかし、1997年に米国で初めて海外渡航歴がない急性肝炎患者から新種のHEV(3型)が発見されたことが契機となって³⁾、HEVについての認識が大きく変わった。すなわち、HEVは熱帯・亜熱帯に位置する衛生状態が良好でない地域や国に分布するだけでなく、日欧米を含めた先進諸国にも広く分布しているウイルスであることが明らかになった。この10年間でE型肝炎の診断や疫学に関する研究が急速に進展し、先進国でのE型肝炎はブタやイノシシなどの動

物を宿主とする動物由来感染症であり、ブタや野生動物の肉・内臓の喫食を通じた感染例や輸血による感染例もあることが明らかになった。加えて、Balayanらによるウイルス同定以来、HEVの細胞培養系がないことがウイルス学的研究を展開するうえでの大きな障壁となっていたが、最近、糞便や血清などの臨床材料に由来するHEVの培養細胞での効率的な増殖や継代が可能となった^{4,5)}。

本稿では、感染培養系に関する知見を含めたHEVのウイルス学的特徴について概述する。

1. HEVのウイルス学的分類と物理化学的特徴

HEVは、かつてカリシウイルス科に分類されていたが、塩基配列の解析結果からみると、むしろエンベロープウイルスであるトガウイルス科の風疹ウイルスにより近いとされていた。現在では、独立したウイルス科であるヘペウイルス科(family *Hepeviridae*)の唯一の属であるヘペウイルス属(genus *hepevirus*)に分類されている。‘hepe’の命名が‘hep’(hepatitis, 肝炎)と‘e’(E型)に由来することは容易に想像できる。

これまで胆汁中や糞便中のウイルス粒子を調べることによって、HEVは直径29–34 nm(平均30 nm)の小型球状粒子であり、エンベロープをもたないとされてきた。浮上密度は塩化セシ

V

E型肝炎

Hiroaki Okamoto: Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine 自治医科大学 感染・免疫学講座 ウイルス学部門

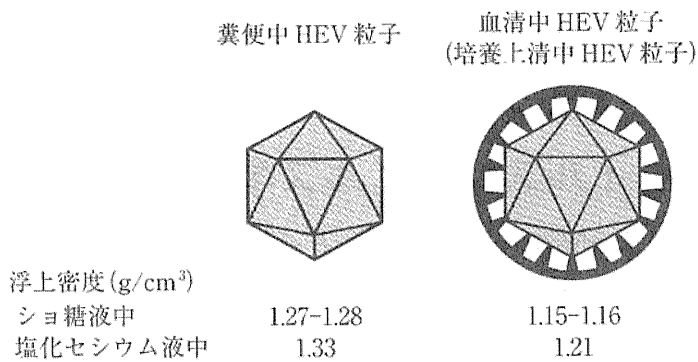


図1 HEV 粒子の模式図

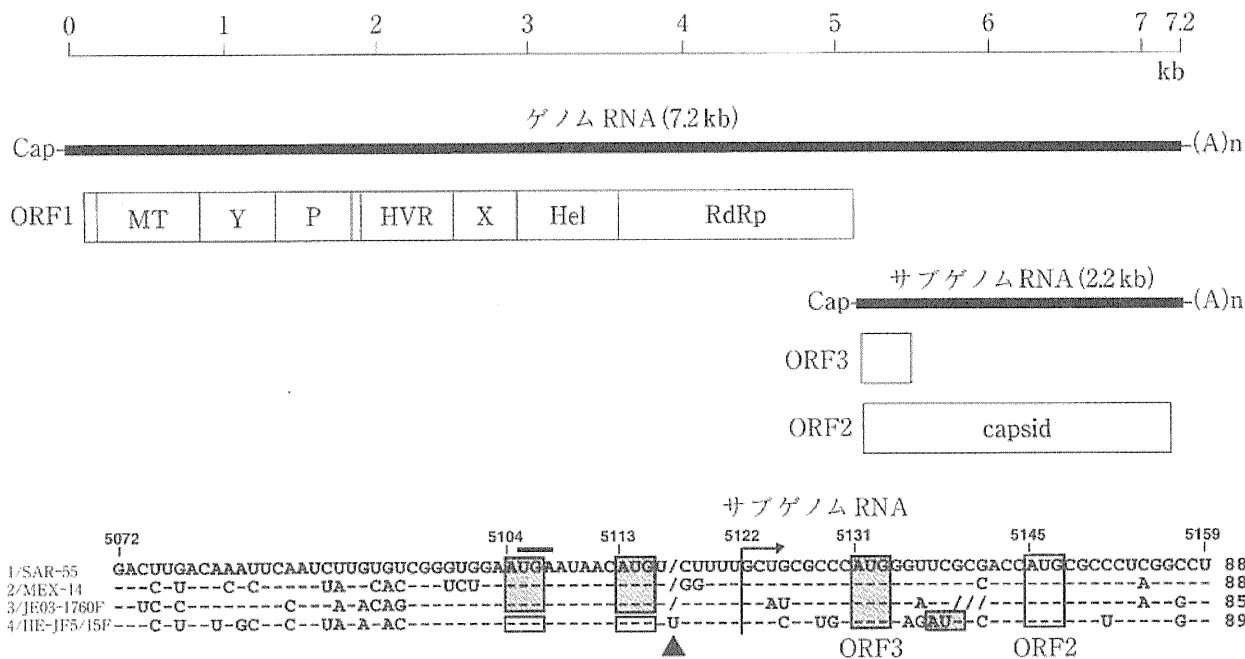


図2 HEV の遺伝子構造

MT: メチルトランスフェラーゼ, Y: Y-ドメイン, P: パパイン様プロテアーゼ, HVR: 超可変領域, X: X-ドメイン, Hel: ヘリカーゼ, RdRp: RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ.

ウム液中で 1.33g/cm³, ショ糖液中で 1.27-1.28 g/cm³である. それに対して, 後述するように, 血清中や培養上清中の HEV 粒子は浮上密度が塩化セシウム液中で 1.21g/cm³, ショ糖液中で 1.15-1.16g/cm³であり, 糞便中の HEV 粒子に比べて明らかに軽く, 細胞由来の膜成分に覆われていることが明らかになってきた(図1). すなわち, 生体内で膜に覆われた粒子と覆われていない粒子の2種類の形態の HEV 粒子が共存していることになる.

2. HEV 遺伝子の構造と機能

HEV ゲノムは 5' 末端にキャップ構造, 3' 末端にポリ A 配列をもつ, 7.2kb の一本鎖(プラス鎖)RNA である(図2). 両末端に非翻訳領域があるが, 5' 末端は 25 塩基長(nucleotides: nt), 3' 末端は 65-74nt とともに短い(ポリ A 配列を除く). 中央部分に3つの翻訳領域(ORF1, ORF2, ORF3)がある. ORF1 は約 1,700 アミノ酸残基からなる非構造タンパクをコードしている. この ORF1 タンパクはゲノム RNA から翻訳され, メチルトランスフェラーゼ, ヘリカーゼ,

RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性などのドメインを保有し、HEV 遺伝子の複製や発現、粒子形成など、ウイルス複製に重要な役割を果たしている。

ORF2 と ORF3 はオーバーラップしており、ORF1 の終止コドンのすぐ下流領域での 1nt(T) の挿入の有無(遺伝子型の 4 型でのみ挿入がある)によって、ORF1 との相対的な位置関係が異なる。しかし、その挿入部位よりも 3' 側にある、5'-GC で始まる開始点から、2.2kb 長のサブゲノム RNA が転写され、そのサブゲノム RNA から ORF2 タンパクと ORF3 タンパクが翻訳されている。したがって、ORF2 タンパクと ORF3 タンパクの長さは遺伝子型の違いによらず、それぞれ 660 アミノ酸残基、113-114 アミノ酸残基とほぼ一定である。

ORF2 はキャプシドの形成にかかわる構造タンパクをコードしている。ORF2 タンパクは N 末端から 137, 310, 562 番目のアミノ酸の 3 カ所に糖鎖結合部位を有する。最近、N 末端が欠落した組換え ORF2 タンパクからなる中空粒子の 3 次元構造が明らかにされたが⁶⁾、native HEV 粒子を構築する ORF2 タンパクの末端配列は確定されていない。

ORF3 タンパクは、動物細胞での過剰発現系においてリン酸化され、ORF2 タンパクとの結合能を有するだけでなく、細胞内の cytoskeleton, α_1 -microglobulin/bikuninprecursor, src homology 3 domains などの種々のタンパクとも結合しうることが報告されているが、最近の著者らの研究によってウイルス粒子の放出に必須のタンパク質であることが明らかになっている⁷⁾。

3. HEV の遺伝子型

HEV の血清型は 1 種類であるが、遺伝子配列の多様性が顕著で、E 型肝炎患者から分離される HEV は 1 型から 4 型までの 4 種類の遺伝子型に大別されている⁸⁾。異なる遺伝子型の HEV 株間で、全塩基配列は 23.6-27.7% 異なっている。遺伝子型の分布には地域特異性があり、1 型はアジア・アフリカ諸国の E 型肝炎流行地域に分

布し、2 型はメキシコおよびナイジェリア、ナミビア、エジプト、チャド、中央アフリカ共和国などのアフリカ諸国に分布している。3 型はアフリカを除き、世界に広く分布しているのに対して、4 型は中国、台湾、ベトナム、インド、インドネシアなどのアジア地域に限局している。1 型と 2 型がヒトのみに感染し流行性肝炎の原因となっているのに対して、3 型と 4 型はヒトのみならずブタやイノシシなどの動物にも感染し、ヒトでの動物由来感染症としての散発性 E 型肝炎の原因となっている。3 型 HEV は世界各地のブタやイノシシ、シカ以外に、沖縄のマングースや中国のウサギからも分離されている。

動物への感染実験によって、1 型-4 型 HEV は遺伝子型の違いによらず、どれもサルに感染しうるが、ブタに感染するのは 3 型と 4 型のみであることが示されている。これらの結果はヒトやブタでの、遺伝子型別の実際の HEV の感染状況と合致するものであり、1 型と 2 型の HEV はヒトを自然宿主とし、3 型と 4 型の HEV は本来、ブタなどの動物を自然宿主としていと考えられている。HEV 抗体が様々な動物種から検出され、HEV が広い宿主域を有することが示唆されているが、ニワトリとラットからそれぞれ種特異的と考えられる avian HEV と rat HEV が同定されている。全塩基配列の一致率はヒト HEV と rat HEV 間で約 60%、ヒト HEV と avian HEV 間および rat HEV と avian HEV 間でそれぞれ約 50% である(図 3)。avian HEV はオーストラリアや米国、カナダ、スペイン、中国などの国々でニワトリから分離され、1 型から 3 型までの 3 種類の遺伝子型に分類されているが、我が国ではまだほとんど調査が行われておらず、国内のニワトリでの avian HEV の浸淫状況や遺伝子型などはまだわかっていない。rat HEV については昨年(2010 年)に分離同定され、報告されたばかりであり、現在までのところドイツからの報告のみである。

我が国においては、中国やインド、ネパールなどの流行地で感染し帰国後に発症した‘輸入’E 型肝炎の患者から 1 型(あるいは、中国への旅行に際しては 1 型のみならず中国の 4 型)HEV



E
型
肝
炎

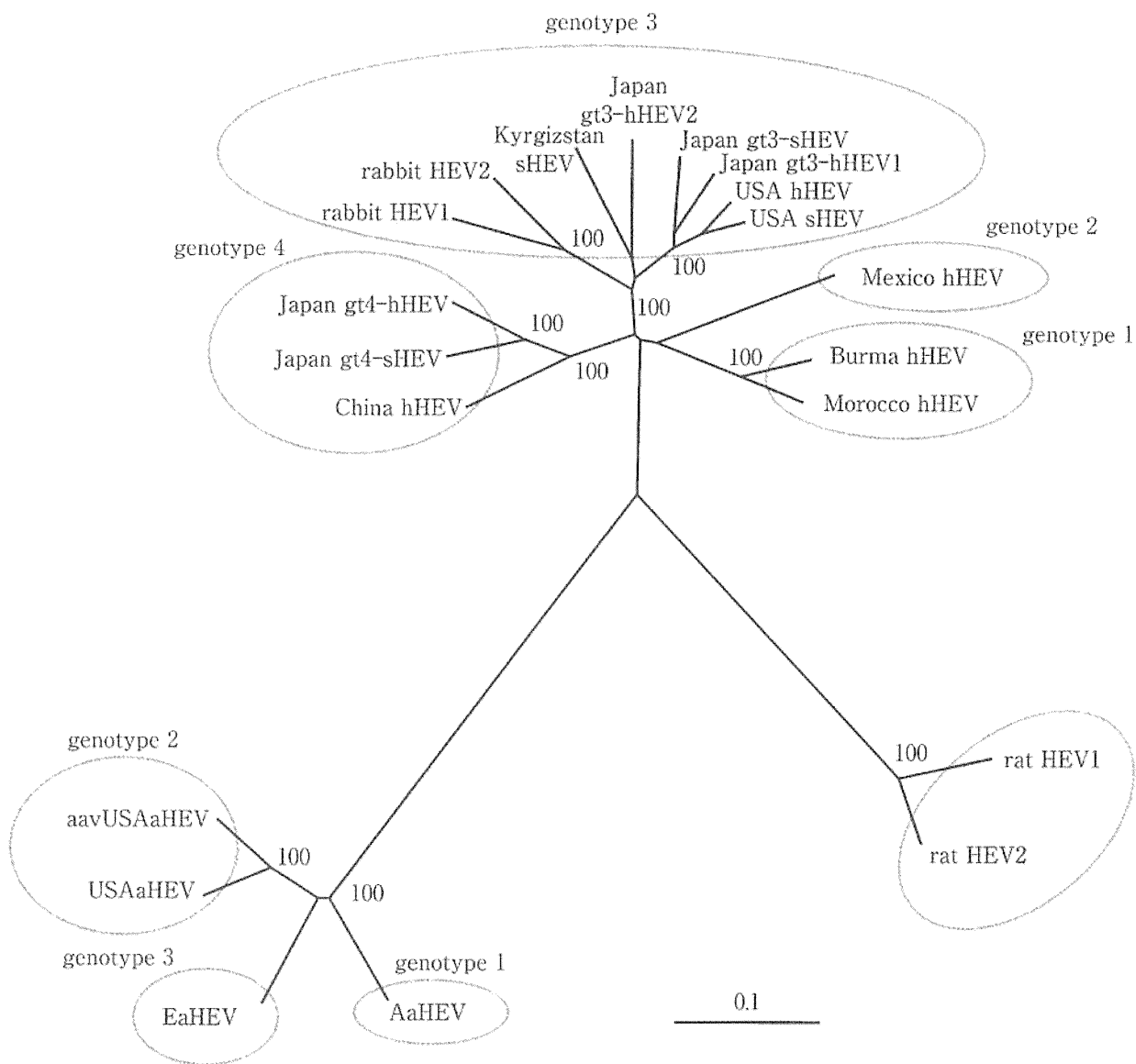


図3 Avian HEV および rat HEV を含む HEV の分子系統樹

が分離されているが、渡航歴がなく国内で感染したと見なされる E 型肝炎患者からは日本土着株の 3 型ないし 4 型の HEV が分離されている⁸⁾。加えて、ヒトから分離された 3 型 HEV、4 型 HEV のそれぞれと類似性の高い HEV がブタや野生イノシシから分離されている。

最近の興味深い知見として、高橋らは 2009 年に静岡県で捕獲された野生イノシシから新たな遺伝子型 (5 型) に属すると想定される HEV 株 (JBOAR135-Shiz09) を分離し、その ORF1 領域の 326nt の配列を公表した⁹⁾。著者らも、野生イノシシにおける HEV 感染の全国調査を行う過程で 19 頭の HEV RNA 陽性イノシシのうち、

1 頭 (2006 年に岡山県で捕獲された 1 頭) から既知の 1-4 型のいずれの HEV とも類似性の乏しい HEV 株 (wbJOY_06) を分離し、その全塩基配列を決定した¹⁰⁾。wbJOY_06 は 7,246nt (ポリ A 配列を除く) からなり、1 型 HEV (n=20) とは 73.2-74.3% の一致率にすぎず、同様に 2 型 HEV (n=1) と 72.9%、3 型 HEV と 72.3-74.8%、4 型 HEV と 76.3-77.4% の低い一致率であることが判明している。既知の 4 種類の遺伝子型の中では、どちらかというとも 4 型に近く、4 型と同様、ORF1 の終止コドンのすぐ下流に 1nt (T) の挿入を有していたが、図 4 に示すように、全塩基配列に基づく分子系統樹は wbJOY_06 の独

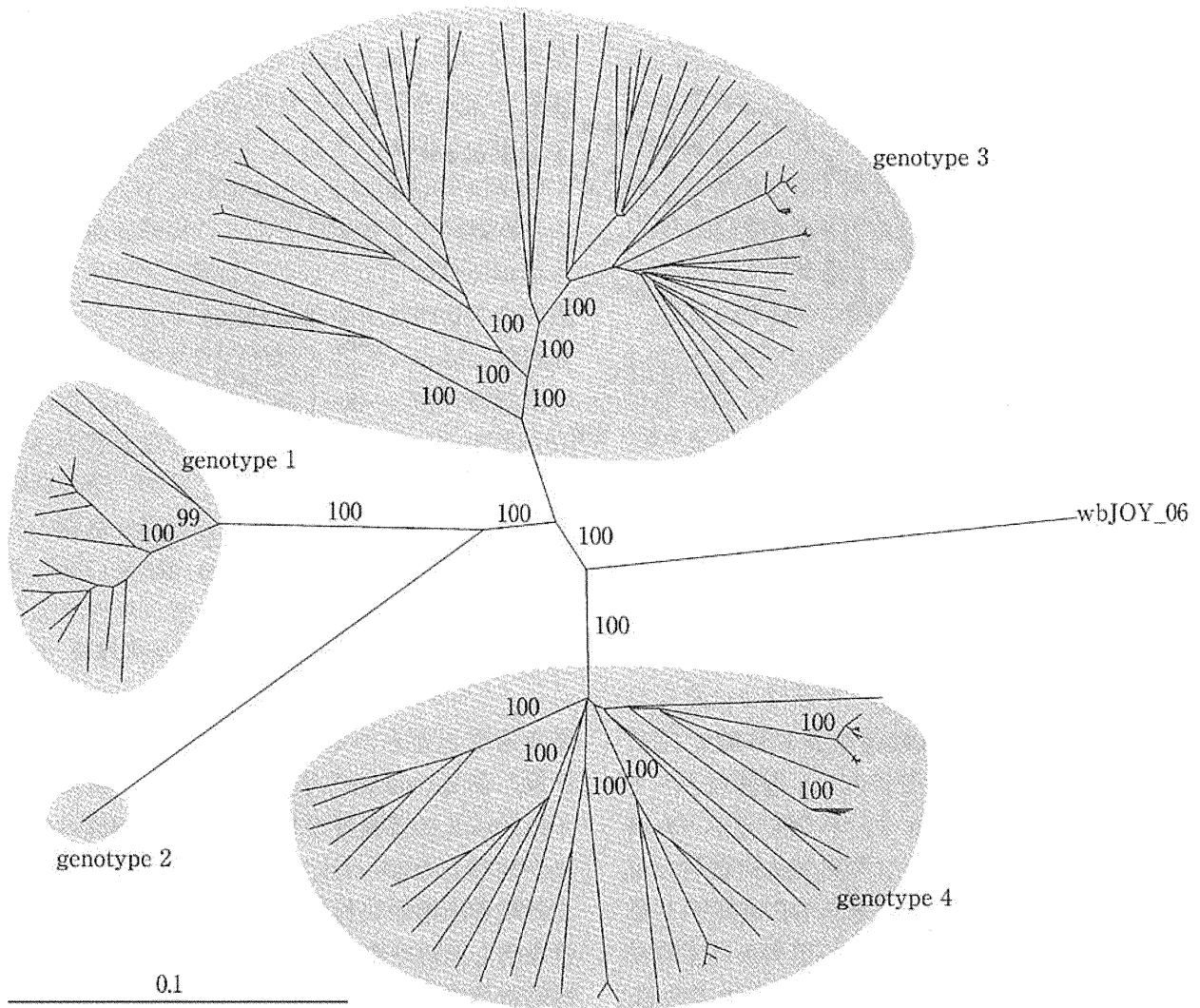


図4 野生イノシシから分離された新規 HEV 株(wbJOY_06)と既知 1-4 型 HEV 株を含む全塩基配列に基づく分子系統樹

V

E 型肝炎

立性を支持している。rat HEV(n=2)や avian HEV(n=5)との一致率もそれぞれ 53.8-54.0%, 46.9-47.5%にすぎない。5 型の候補として報告された高橋らの JBOAR135-Shiz09 とは公表されている ORF1 領域の 326nt での比較において 79.4% の一致率であり、それぞれ異なる遺伝子型に属する可能性が高いが、JBOAR135-Shiz09 の全塩基配列が公表されるまで結論はお預けである。

いずれにしても、HEV は現在わかっている以上に多様性に富むウイルスであり、今後も更に新たな HEV 株がイノシシ以外にもヒトや他の動物から分離される可能性は高いと推測される。

4. HEV の感染培養系の確立

1980 年代中頃から約 30 年にわたって培養系確立の試みが不成功に終わっていた。それがなぜ最近になって突如成功に転じたのかということについて明確にいえることは、細胞培養に適した活発な増殖能を有するウイルス株を偶然見いだすことができ、それを接種材料として用いることができたことである。

接種するウイルス株の提供者となった患者は 67 歳の男性で、重症急性中耳炎の診断のもと、耳鼻科に緊急入院した。高度の腎障害と胸水貯留が認められ、血液透析の導入がすぐにも必要な慢性腎不全の状態にあった。入院時に ALT 108IU/L、AST 164IU/L の軽度肝機能異常も

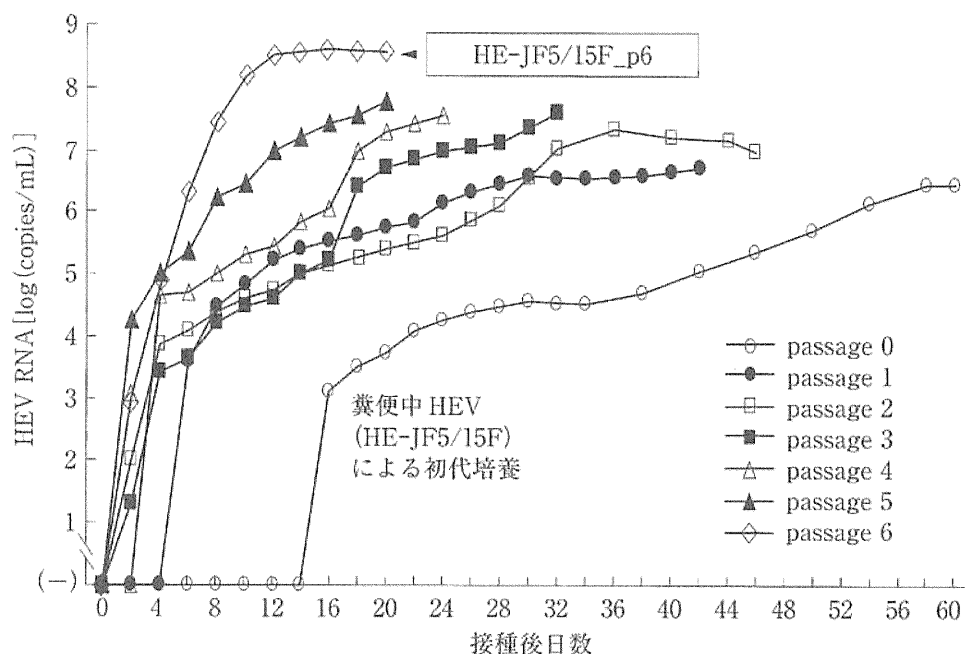


図5 4型HEV株の初代培養および継代培養における培養上清中のHEV RNA タイターの推移

認められ、担当医から原因精査の目的でHEVマーカーの測定依頼を受けた。E型肝炎として典型的な臨床経過を示さず、検体を預かった時点ではどちらかというところE型肝炎の可能性は低いと思われたが、検査の結果、HEV(3型)に感染していることが判明した¹⁰⁾。担当医にすぐ結果を報告し、HEV RNAが陰性化するまでの間、血清と糞便について検査を継続することを勧め、患者からも同意が得られた。E型肝炎の発症日は不明であり、全身倦怠感の出現が慢性腎不全に起因する可能性も否定できないが、それを一応の肝炎の発症と見なすと、入院時は発症5日目に相当する。通常、ウイルスの便中排泄が認められるのは発症後18-33日までであるが、本症例は121日目まで続いた¹¹⁾。しかも、最初のポイント(発症22日目)の糞便浮遊液(10%)中のHEV RNAタイターが 2.0×10^7 copies/mLと飛びぬけて高かった。この結果を見て、HEVの培養系確立に挑戦してみようという気になった。

この糞便浮遊液中のHEV(JE03-1760F株)を接種材料として、ヒト、サル、ウシ、イヌ、ラット、マウスに由来する21種類の樹立細胞株で増殖可能かどうかを検討したところ、肝癌細胞株PLC/PRF/5(Alexander)と肺癌細胞株A549の2種類の細胞株でHEVが効率良く増殖

しうることがわかった⁴⁾。過去に繰り返し記載され、あるいは報告されたHEVの培養系では子ウイルスの感染性がなく、新たな細胞への感染が成立しなかった。著者らのJE03-1760F株では培養上清中に放出された子ウイルスは感染性を有し、新たなPLC/PRF/5細胞やA549細胞への継代も容易であることがわかった⁴⁾。

同じように 1.3×10^7 copies/mLという高力価のHEVを含むE型劇症肝炎患者から得られた10%糞便浮遊液をPLC/PRF/5細胞やA549細胞に接種することにより、新たに4型HEV(HE-JF5/15F)株の培養系を確立することができた¹²⁾。JE03-1760F株と同様に、培養上清を用いた継代培養が可能であるだけでなく、6代目の継代培養において、培養上清中の子ウイルス(HE-JF5/15F_p6)のタイターは10日目に 1.5×10^8 copies/mLに達した(図5)。継代培養を繰り返すことにより、HEV株が培養細胞に馴化し、感染性や増殖効率が高まることが期待される。実際、6代目の継代株HE-JF5/15F_p6では野生株の100/1量の 1.0×10^3 copiesを接種した場合であっても継続的なウイルス増殖が観察された。また、1ウェルあたり 1.0×10^5 copiesのウイルス量で接種した場合、野生株では培養上清中のHEV RNAタイターが 10^4 copies/mL

に達するのに35日を要したのに対して、HE-JF5/15F_p6ではわずか5日であった。野生株とHE-JF5/15F_p6の全塩基配列を決定し比較すると、7,239塩基中10塩基(0.14%)に置換が認められ、HE-JF5/15F_p6は既知の4型HEV株に認められないユニークなアミノ酸残基への置換を3カ所に獲得していることがわかった。

遺伝子型の4型と肝炎重症化との密接な関連性が疫学データから示唆されているが、急性肝炎患者に由来する3型のJE03-1760F株に比べて劇症肝炎患者に由来する4型のHE-JF5/15F株の方が、接種後より早期に子ウイルスを産出し、培養上清中のHEV RNAタイターも早期にかつ高い値を示し、明瞭に活発な増殖能を有することを示したことは、E型肝炎の重症化にウイルス因子がかかわっていることを示すものであり、興味深い。

最近、糞便中のHEVのみならず、患者血清中のHEVも 10^5 copies/mL以上のウイルス量であれば、バッファーで2倍に希釈し0.2 mLを6ウェルプレートに接種する方法によって、PLC/PRF/5細胞やA549細胞で効率良く増殖し、その培養上清を用いた継代培養も可能であることを明らかにした⁹⁾。HEVの不活化条件の検討や中和抗体価の測定のみならず、多くのHEV株について増殖能を含むウイルス学的特徴を培養系で評価できるようになり、本培養系の応用の幅が格段に広がった。

5. HEVの感染培養系を用いた基礎研究への応用

継代培養を継続することにより、野生株HEVが培養細胞に馴化し、それに伴ってゲノムRNAに変異が出現することを既に示した。逆に人為的にゲノムRNAに変異を導入することができれば、HEV遺伝子の機能解析や個々の‘自然発生(naturally occurring)’の変異のウイルス学的意義の解明も可能となる。そこでJE03-1760F株の感染性cDNAクローンを作製した。そのゲノムプラスミドから*in vitro* transcription法により完全長のHEV RNAを合成し、5'末端にキャップを付加したのち、PLC/PRF/

5細胞に導入したところ、培養上清中に 10^7 copies/mLを超える高いレベルでのHEV産生が認められた。このcDNA由来HEV(pJE03-1760F/wt)はPLC/PRF/5細胞やA549細胞での継代培養が可能であり、糞便中の野生株JE03-1760Fと同等の増殖能を有するクローン化HEVを作ることができた¹³⁾。

HEVの3つのORFのうち、ORF3にコードされたタンパクの機能の詳細は不明であり、粒子形成に関与しているか否かについてもわかっていなかった。そこで、ORF3の開始コドン(ATG)をGCAに変異させたORF3欠損cDNAクローン(Δ ORF3)を作製し、その全長RNAをPLC/PRF/5細胞にtransfectした。その結果、 Δ ORF3ウイルスでは細胞内で野生株pJE03-1760F/wtと同等レベルのHEV RNAが検出されたにもかかわらず、培養上清中への子ウイルスの放出はほとんど認められなかった¹⁴⁾。加えて、抗ORF3マウスモノクローナル抗体(mAb)(TA0536)を用いたimmuno-capture PCR法によって検討した結果、糞便中のHEV粒子と異なり、培養上清中と血清中のHEV粒子上にはORF3タンパクが存在していることが明らかになった^{5,15)}。界面活性剤非存在下での捕捉率は数%にすぎず、種々の界面活性剤による処理によって捕捉率は約100%に達することから、培養上清中や血清中のHEV粒子上で、ORF3タンパクは細胞由来の膜にほぼ覆われた状態で存在しているものと考えられる。

糞便中のHEV粒子を抗ORF3 mAbで捕捉できなかったのは、肝臓から胆管に放出され、腸管に排泄される過程で胆汁や膵液に曝され、細胞膜とともにORF3タンパクが除去されることによるものと考えられた。実際、培養上清中のHEV粒子を界面活性剤(0.1%デオキシコール酸Na)とタンパク分解酵素(0.1%トリプシン)で処理することにより、粒子は抗ORF2 mAbによってほぼ完全に捕捉されるのに対して、抗ORF3 mAbでは全く捕捉されなくなり、シヨ糖液中での浮上密度も処理前の1.15-1.16 g/mLから糞便中HEV粒子と同等の1.27-1.28 g/mLにシフトした。

V

E型肝炎

以上の結果から、HEVは細胞由来の膜に覆われ、ORF3タンパクを担った状態で感染細胞から放出され、循環血液中(培養上清中)では‘エンベロープに覆われた’粒子として、糞便中では‘エンベロープに覆われていない’粒子として存在することが示唆された。

ORF3タンパクは細胞内で様々な機能を発揮する multifunctional protein であると見なされているが¹⁶⁾、ORF3欠損ウイルスの解析結果は、ORF3タンパクが粒子上にも存在し、感染細胞からの放出に重要な役割を果たしていることを示している。それを裏付ける事実として、ORF3タンパクのPSAP配列に変異を導入すると、細胞外への粒子の放出が阻害されることが明らかになった¹⁷⁾。PSAP配列は細胞内因子のTsG101と結合し、HIVやエボラウイルスなどのエンベロープウイルスが出芽する際に重要な役割を果たしていることが知られている。‘non-enveloped’ウイルスらしからぬHEVのユニークな放出機構の一端が明らかになってきた。

おわりに

我が国で野生のイノシシから最近、2種類の新型のHEVが分離されたことを紹介した。将来、イノシシに限らず、ヒトや他の動物からも新種のHEVが同定され、HEV遺伝子の多様性についての理解が更に深化する可能性は十分にありうる。ヒトHEVのORF2(キャプシド)抗原を固相抗原として用いるELISA法によって様々な動物からHEV抗体が検出され、ヒトHEVの宿主域の広さが示唆されていたが、ニワトリとラットからそれぞれ固有のavian HEVとrat HEVが同定され、ヒトHEVとの遺伝子配列の一致率が50-60%にすぎないことがわかった。これらのHEVは、ともに種の壁を越えてヒトに感染することはない。ヒトHEVキャプシド

抗原と反応する抗体が検出されながら、遺伝子RNAがクローン化されていない動物種は、アカゲザルやカニクイザル、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、イヌ、ネコなどまだまだ沢山ある¹⁸⁾。ヒトへのHEVの感染を防御する観点から、それらの動物にヒトHEVが感染しているのか、それとも種特異的なHEVが感染しているのか、はっきりさせなくてはならない。

本稿では、HEVの感染培養系の確立をきっかけにして、HEV粒子が2種類の異なる形態で生体内に存在することが明らかになったことも紹介した。糞便中や胆汁中のHEV粒子はこれまでに知られていたように、‘non-enveloped’粒子であるが、血清中や培養上清中のHEV粒子は表面をORF3タンパクと細胞由来の膜で覆われた‘enveloped’粒子であり、界面活性剤とタンパク分解酵素で処理されると‘non-enveloped’粒子に変わりうる。肝細胞から放出された‘enveloped’粒子が胆管内に産出され、腸管内に排出される過程で胆汁酸と膵液に晒されることを考えると、生体内での形態の変化はこれで説明可能である。ORF3欠損クローンおよびPSAP変異クローンを用いた解析によって、HEV粒子の細胞外への産出に、‘enveloped’ウイルスと同じようなESCRT小胞輸送系の宿主因子が関与していることが示唆されており、放出のプロセスは矛盾なく説明できるが、不思議なのは2種類の形態のHEV粒子が同じように培養細胞に対して、PLC/PRF/5細胞でもA549細胞でも感染性を示すことである。まだHEVに対する細胞表面の受容体は明らかにされていないが、この不可解な現象を説明するためには感受性細胞への接着と侵入のプロセスを矛盾なく説明できなくてはならない。HEVのウイルス学的特徴を更に明らかにするうえでの直近の研究課題として重要である。

■ 文 献

- 1) Balayan MS, et al: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20: 23-31, 1983.
- 2) Reyes GR, et al: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247: 1335-1339, 1990.
- 3) Kwo P, et al: Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc*

- 72: 1133–1136, 1997.
- 4) Tanaka T, et al: Development and evaluation of an efficient cell–culture system for Hepatitis E virus. *J Gen Virol* 88: 903–911, 2007.
 - 5) Takahashi M, et al: Hepatitis E virus(HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J Clin Microbiol* 48: 1112–1125, 2010.
 - 6) Yamashita T, et al: Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus–like particles based on the crystal structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 12986–12991, 2009.
 - 7) Yamada K, et al: ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol* 90: 1880–1891, 2009.
 - 8) Okamoto H: Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 127: 216–228, 2007.
 - 9) 高橋和明ほか: 従前未知の遺伝子型“genotype 5”を代表すると思われる野生猪由来E型肝炎ウイルス塩基配列. *肝臓* 51: 536–538, 2010.
 - 10) Takahashi M, et al: Analysis of the full–length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. *J Gen Virol* 92: 902–908, 2011.
 - 11) Takahashi M, et al: Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus(HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol* 45: 3671–3679, 2007.
 - 12) Tanaka T, et al: Development and characterization of a genotype 4 hepatitis E virus cell culture system using a HE–JF5/15F strain recovered from a fulminant hepatitis patient. *J Clin Microbiol* 47: 1906–1910, 2009.
 - 13) Yamada K, et al: Construction of an infectious cDNA clone of hepatitis E virus strain JE03–1760F that can propagate efficiently in cultured cells. *J Gen Virol* 90: 457–462, 2009.
 - 14) Yamada K, et al: ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol* 90: 1880–1891, 2009.
 - 15) Takahashi M, et al: Monoclonal antibodies raised against the ORF3 protein of hepatitis E virus (HEV) can capture HEV particles in culture supernatant and serum but not those in feces. *Arch Virol* 153: 1703–1713, 2008.
 - 16) Chandra C, et al: Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 33: 451–464, 2008.
 - 17) Nagashima S, et al: A PSAP motif in the ORF3 protein of hepatitis E virus is necessary for virion release from infected cells. *J Gen Virol* 92: 269–278, 2011.
 - 18) Purcell RH, Emerson SU: Animal models of hepatitis A and E. *ILAR J* 42: 161–177, 2001.



IV. A型肝炎

我が国におけるA型肝炎の疫学と最近の動向

Epidemiology and recent feature of hepatitis A in Japan

八橋 弘 玉田陽子

Key words : A型肝炎, HA抗体, IgM型HA抗体, HAワクチン

IV

A
型
肝
炎

1. A型急性肝炎とは

A型肝炎とはA型肝炎ウイルス(HAV)感染によって生じる急性の肝障害で、一過性感染で経過し慢性化することはない。潜伏期は2-6週間である。HAVはピコルナウイルス科のヘパトウイルス属に分類される一本鎖のプラス鎖RNAウイルスで、エンテロウイルス72型とも呼ばれている。

2. 感染経路

A型肝炎の主な感染経路は経口感染で、肝臓で増殖したウイルスが胆汁、腸管より便中に排出され、これらの排泄物が何らかの経路で口より侵入し感染が成立する。よって、主な感染媒体は汚染された水および食べ物である。以前、我が国では貝類(生牡蠣)の生食後の感染事例が多く報告されていた。海外では、1988年の上海での汚染された二枚貝が感染源となり約30万人が集団発生したという報告¹⁾や、レタス、グリーンオニオン²⁾など生鮮野菜や冷凍イチゴ³⁾などの輸入生食材が感染源となった集団発生例の報告がある。また最近の特異な事例としては、男性同性愛者でoral-anal-contactによる集団感染事例^{4,5)}が国内外から報告されている。

3. 疫学、発生頻度の推移

国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告によると、1980-2008年の我が国の起因ウイルス別急性肝炎の発生頻度はA型36.8%、B型27.8%、nonABC型27.0%、C型8.3%であった。特に1983年と1990年には2回にわたってA型肝炎の爆発的流行を認めたが、それ以後の流行は認められず、特に2005年以後は顕著に減少している⁶⁻⁸⁾(図1)。

4. 発生時期、季節性

上記研究班に登録されたA型肝炎1,583症例で、1980年代、90年代、2000年代ごとに、月別の発生数の推移を検討したものが図2である。A型肝炎の発生時期に関しては、1980年代、90年代には、冬から春にかけて多発するなど季節性が明らかに認められたが、2000年以後は発生頻度の減少とともに、従来ほどの季節性がなくなっている。この理由としては、冷凍食品の普及や輸入食材の増加など、最近の食物の流通システムの変化などが理由として考えられる。

5. 年齢分布

A型肝炎は一度感染すると再度の感染は起こさない終生免疫が成立する疾患である。我が国のA型肝炎既感染者(HA抗体陽性者)の年齢分

Hiroshi Yatsuhashi, Yoko Tamada: National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, Clinical Research Center 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター

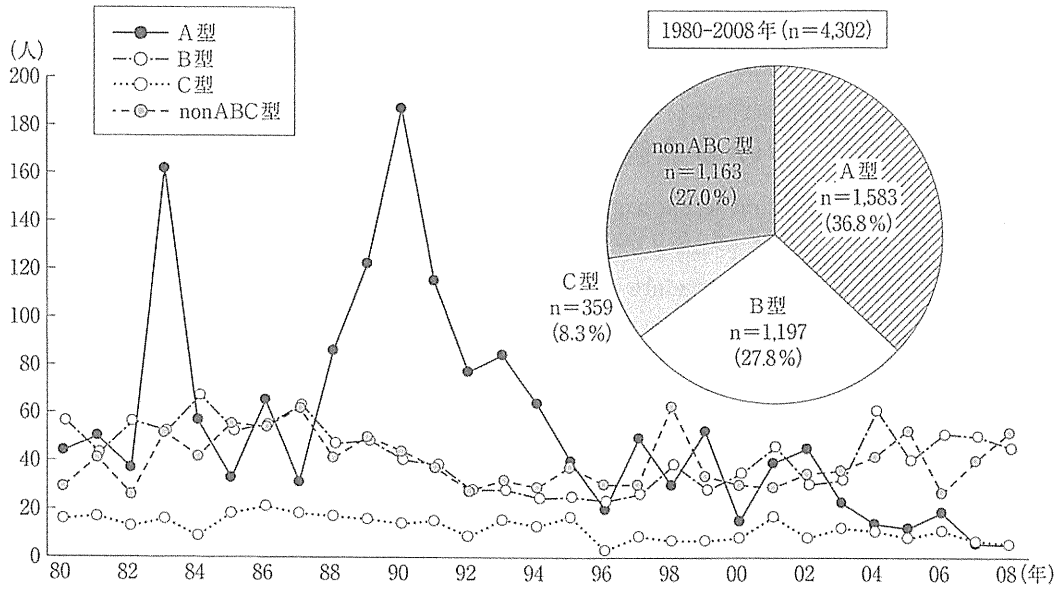


図1 散発性急性肝炎ウイルス型別発生頻度の年次推移(n=4,302)
 (文献⁶⁻⁸⁾より引用)
 国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究報告.

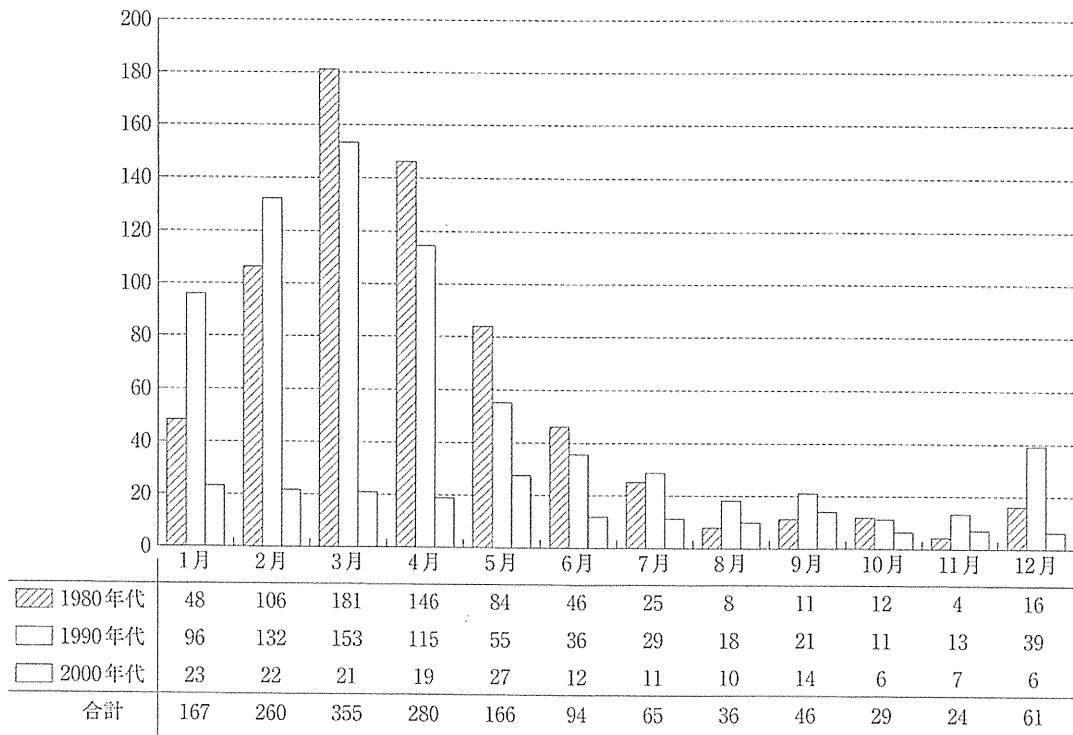


図2 A型急性肝炎の年代別発生月分布(n=1,583)
 国立病院機構肝疾患専門医療施設共同研究データから.

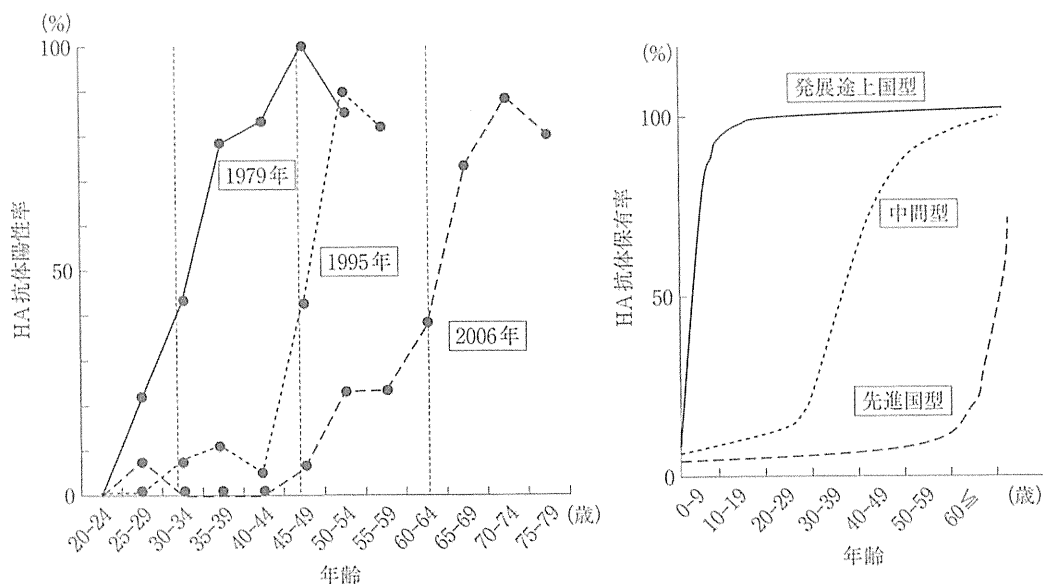


図3 長崎地方における一般人口における HA 抗体陽性率の推移
 (国立病院機構長崎医療センターデータ, 文献⁹⁾より引用)
 (参考)HA 抗体陽性率モデル.

布をみると高齢者で高率、若年者では低い HA 抗体陽性率を示しており年齢依存性である⁹⁾(図3)。1945年以前(第二次世界大戦前)の出生者は100%に近い HA 抗体陽性率を示すも、それ以後に出生した者での HA 抗体陽性率は10%に満たない。これは、過去に本ウイルスは我が国に常在し、戦前期には、ほとんどの国民が幼少期に100%近く感染していたものが、前後の衛生環境の改善とともに劇的に A 型肝炎ウイルス感染の発生が減少し、自然感染する者の頻度が減少したためと考えられる。

上記研究班に登録された A 型肝炎 1,583 症例で、過去 30 年間の A 型肝炎患者の年齢分布に関して検討したものが図4である。1980年代の A 型肝炎患者の年齢分布は30歳代をピークとしていたが、1990年代は40歳代をピークとし、更に2000年以後は幅広い世代において A 型肝炎患者が発生している。これらの患者年齢分布の推移は、各時代の HA 抗体陽性率の変化を反映しているものと考えられる。

我が国の隣国である韓国¹⁰⁻¹⁴⁾では、1990年代後半から A 型肝炎の流行が持続しており、2006

-07年の2年間の集計では急性肝障害の約70%は A 型肝炎であったと報告されている¹³⁾。しかし、2008-09年にかけて、更なる A 型肝炎の大流行が報告された¹⁴⁾。患者の大多数は、20代から30代にかけての若者であり、この世代の HA 抗体の陽性率が低いことが大流行の要因の一つと考えられ、早急に A 型肝炎ワクチンによる感染予防対策が必要であると韓国では考えられている¹⁰⁻¹³⁾。興味深いことに、2008-09年の大流行の前後で HAV 遺伝型が変化していることが確認されている¹⁴⁾。

6. 病理と病態

A 型肝炎の肝病理像の所見は、門脈域の拡大、著明な円形細胞浸潤(リンパ球、プラズマ細胞)とともに肝細胞の変性、壊死像が肝小葉周辺部に目立つことである。また胆汁うっ滞は特徴的で、胆汁栓や胆汁色素の沈着が小葉中心部に認められる。

A 型肝炎の潜伏期は2-6週間で、この時期から感染患者の便中、血液中に HAV RNA が検出される。発症直前の時期が最も感染力が高く、

IV

A 型肝炎

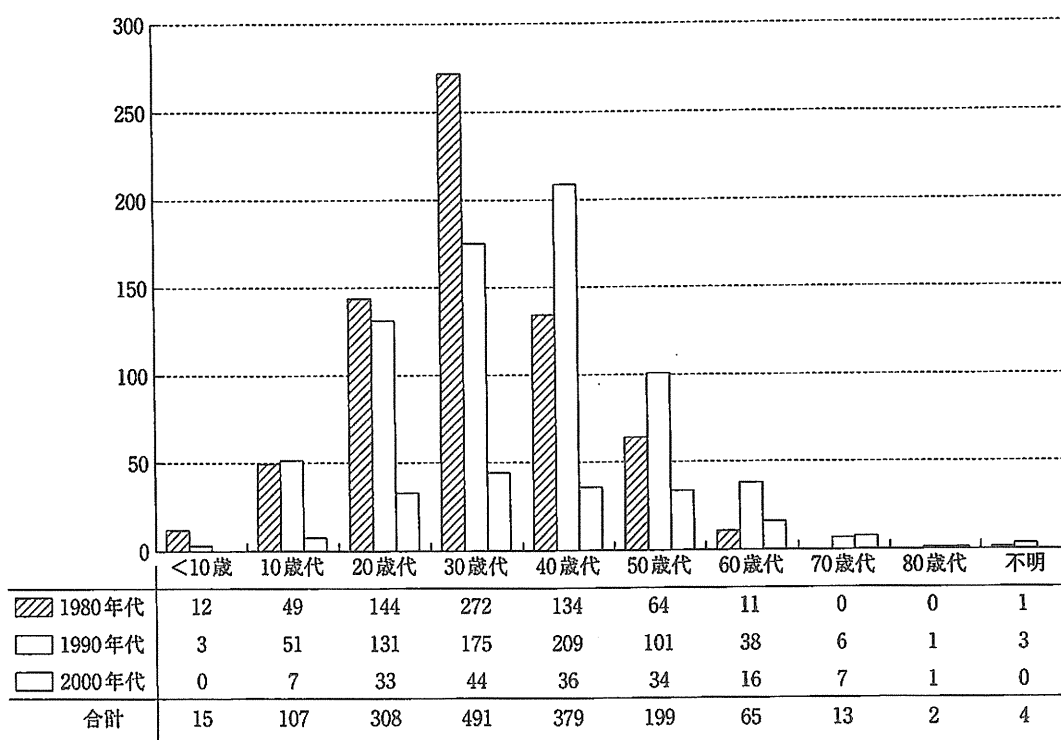


図4 A型急性肝炎の年代別患者年齢分布(n=1,583)

国立病院機構肝炎専門医療共同研究データから。

肝障害の出現とともにウイルスの減少，排除が始まる(図5)。

HAVによる肝細胞障害機序も他の肝炎ウイルス同様，宿主の免疫機構が関与し，細胞障害性T細胞(CTL)とナチュラルキラー(NK)細胞が関与する。またA型肝炎ではエンドトキシン血症を短期間ながら高頻度に認め，これは肝細胞網内系機能，特に肝Kupffer細胞の低下が関与している。

7. 症状と診断

A型肝炎の臨床症状は，いわゆる風邪症状，38℃以上の発熱を前駆症状として発症し，食欲不振，倦怠感などの非特異症状の出現後，黄疸を呈する。発症初期のA型肝炎での発熱の頻度は約70%で，B型，C型の約20%に比して明らかに頻度が高く，診断の手がかりとなる。発熱以外の症状では他のウイルス性急性肝炎と比して特異なものはない。

A型肝炎での一般血液検査所見の推移は，まず，他の急性肝炎と同様，ALT(GPT)値，AST(GOT)値の著明な上昇，ビリルビン値の上昇，軽度ないし中等度のALP，γ-GTPなどの胆道系酵素の上昇を認める。検査所見の中でも急性期から回復期にかけてのTTT値の上昇はA型肝炎の特徴であり，これは血液中のIgMの増加を反映する。

A型肝炎ウイルス関連マーカーに関しては，発症前の潜伏期の時点から血液中，便中にHAV RNAが検出され，肝障害とともにHAV RNAは減少し，IgM型HA抗体が発症後，1週間目から出現し(60-70%)，3-4週間目に抗体価が最高値となり，3-6カ月の間に陰性化する。IgM型HA抗体の出現に遅れてIgG型HA抗体が陽性となり数十年にわたって持続陽性となる(図5)。

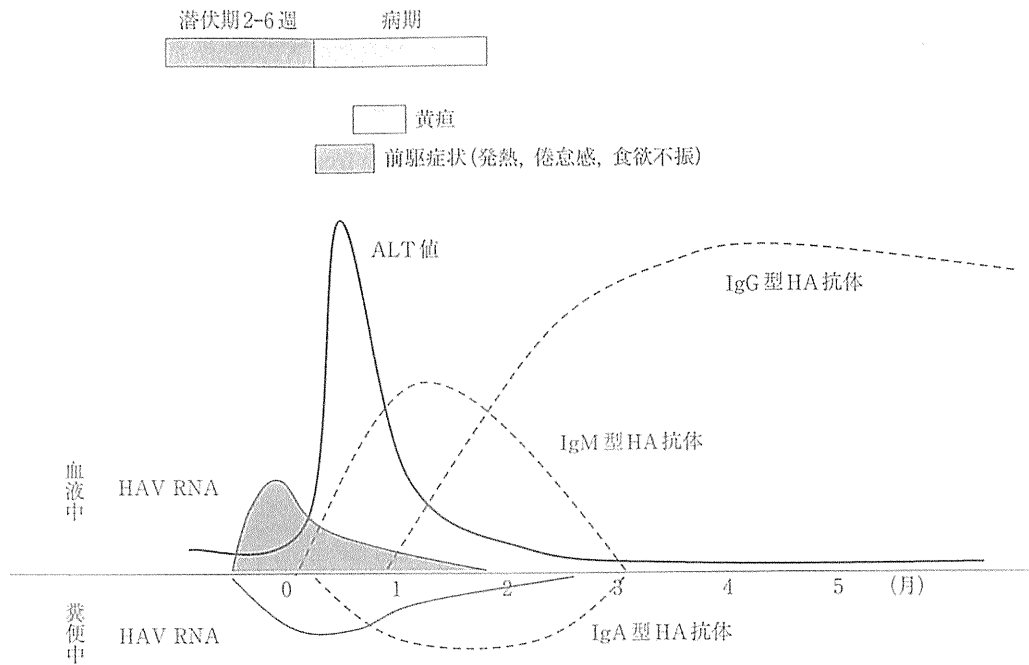


図5 A型急性肝炎の臨床経過

IV
A型肝炎

8. 経過と予後、治療

若年成人A型肝炎感染者での劇症肝炎移行は、他の肝炎に比して頻度は少なく軽症例が多い。特に小児例は、しばしば無症状であるか、胃腸炎のような症状を呈する場合が多い。A型肝炎の予後は一般的に良好で、安静入院加療で自然軽快する例がほとんどであり、また一過性感染で経過し慢性化することはない。しかし、50歳以上の高齢者では重症化、劇症化の頻度が若年者に比較して高く注意を要する。重症例では、他の急性肝炎重症化例と同様に、短期間の副腎ステロイドの投与やステロイドパルス療法などの治療を行う。

急性腎不全、ネフローゼ症候群の併発、また回復期の赤芽球癆や再生不良性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などの血液疾患の合併や自己免疫性肝炎誘発例が報告されている。これらの肝外病変の出現は時に生命に重大

な影響を及ぼすことがあり、注意が必要である。

9. 感染予防

HAV高浸淫地区におけるHAV感染の一般的予防対策は、経口感染の機会を未然に防ぐことであり、生水、生鮮食物の摂取をできるだけ避けることが重要である。しかし、食物に対する注意だけでは予防対策として不完全である。

以前、特異的感染予防法としては免疫血清ヒトγグロブリンが用いられていたが、現在ではHAワクチンの投与で中和抗体を獲得する方法が感染予防法の主流となっている。

HAワクチン接種者の抗体陽転率はほぼ100%であり、極めて良好な成績が得られている。HAワクチンの接種方法は、初回、2-4週後、6カ月後の3回接種で数年間持続する抗体価を得ることが可能だが、海外渡航前など緊急性がある場合には、初回、2週後の2回接種で十分な予防効果が得られる。

■ 文 献

- 1) Xu ZY, et al: Ecology and prevention of a shellfish-associated hepatitis A epidemic in Shanghai, China. *Vaccine* 10(Suppl 1): S67-S68, 1992.
- 2) Wheeler C, et al: An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med* 353: 890-897, 2005.
- 3) Niu MT, et al: Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *J Infect Dis* 166(3): 518-524, 1992.
- 4) Henning KJ, et al: A community-wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am J Med* 99(2): 132-136, 1995.
- 5) Ida S, et al: Rate of subclinical hepatitis A virus infection in adult HIV-1-infected patients. *Jpn J Infect Dis* 54(1): 31-32, 2001.
- 6) 矢野公士(主任研究者): 国立病院機構共同研究: 本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型 B 型 (genotype A) 肝炎と E 型肝炎の発生状況に関する研究, 平成 21(2009) 年 3 月.
- 7) 矢野公士(研究代表者): 厚生労働科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業: 経口感染する肝炎ウイルス (A 型, E 型) の感染防止, 遺伝的多様性, および治療に関する研究, 平成 21 年度報告書, 平成 22 (2010) 年 4 月.
- 8) Yano K, et al: Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 53: 70-77, 2010.
- 9) 矢野公士, 八橋 弘: A 型肝炎の疫学的変遷. *肝胆膵* 47(5): 611-616, 2003.
- 10) Lee D, et al: Hepatitis A in Korea: epidemiological shift and call for vaccine strategy. *Intervirology* 51: 70-74, 2008.
- 11) Kwon SY: Current status of liver diseases in Korea: hepatitis A. *Korean J Hepatol* 15(Suppl 6): S7-12, 2009.
- 12) Kim YJ, Lee HS: Increasing incidence of hepatitis A in Korean adults. *Intervirology* 53: 10-14, 2010.
- 13) Jeong SH: Current status and vaccine indication for hepatitis A virus infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 51(6): 331-337, 2008.
- 14) Yoon YK, et al: Epidemiological and genetic analysis of a sustained community-wide outbreak of hepatitis A in the Republic of Korea, 2008: A hospital-based case-control study. *J Clin Virol* 46 (2): 184-188, 2009.

ウイルス肝炎の動向

経口ウイルス肝炎感染症の最新動向と最新の診療

新井雅裕

東芝病院消化器内科/あらい・まさひろ

はじめに●

経口感染する A 型および E 型肝炎ウイルスによって生じる肝炎は、通常、一過性の急性肝炎として終息し予後良好である。しかし、一部の症例で重症化・劇症化から死亡に至ることもあり、まだ解決すべき問題も多く存在する。本稿では、これら A 型および E 型肝炎ウイルスに関する現状の認識、最新の知見を紹介する。

A 型肝炎●

1. 概念・病因

感染者の肝臓で増殖した A 型肝炎ウイルス (HAV) が胆汁を介して糞便中に排泄され、これらのウイルスが何らかの経路で口より侵入することで次の感染が成立する。したがって、主な感染媒体は汚染された水および食べ物となる。わが国では生牡蠣などの貝類による感染事例が多いが、レタス、グリーンオニオンなどの生鮮野菜や冷凍イチゴなどが感染源となった集団発生例も報告されている。また最近では、男性同性愛者での oral-anal contact による集団感染やドラッグ使用者間の感染などが報告され、従来とは異なる側面が明らかになってきている。

2. ウイルスと遺伝子型

HAV は一本鎖のプラス鎖 RNA ウイルスで、直径 27 nm のエンベロープをもたない正二十面体粒子をなす。5' 非翻訳領域、一つの open reading frame (ORF)、3' 非翻訳領域、poly A tail からなる。従来、A 型肝炎におけるウイルス血症は潜伏期までに限られ、発症後の患者からのウイルス検出は困難と考えられてきた。しかし、分子生物学的手法の進歩によって微量遺伝子の検出が可能となり、現在では多くの症例で発症後数週間ウイルス検出が可能であることが判明している。また、糞便中にはさらに長期、数ヵ月間にわたってウイ

ルスが検出される。発症後の患者からのウイルス解析が可能となったことで、A 型肝炎におけるさまざまな臨床病態成立に対するウイルス側因子の関与の検討が可能となってきている。HAV の遺伝子型は七つに分類され、ヒトからは 1, 2, 3, 7 の四つの遺伝子型が検出されるが、わが国の発生例では、1A が大多数を占める。劇症化・重症化症例と特定遺伝子型との関連は認められないが、5' 非翻訳領域や非構造蛋白領域の遺伝子変異が重症化・劇症化に関与すると推定されている。

3. 疫学

HAV はその感染様式から、上下水道などの公衆衛生環境の整備状況に流行が左右される。劣悪な衛生環境下では、乳幼児期における感染が主体となる。この時期の感染は軽症に終わりやすく不顕性感染も少なくないことから、流行は発生しない。衛生環境が整備されると感染機会の減少から人口の抗体保有率が低下し、ひとたび HAV 感染が生じると大流行をきたすが、さらに環境整備が進むと、大流行の発生が止まる。わが国においても 1945 年以前の出生者は 100% に近い抗体保有率を示すが、それ以後の出生者では年齢の低下とともに抗体保有率が低下している。国立病院急性肝炎共同研究班の報告によると、1983 年および 1990 年に流行を認めたが、2005 年以降は顕著に発生数が減少してきている。また、発生数の減少とともに、以前認められた冬～春にかけて多発する季節性はみられなくなった。2010 年には、3 月以降全国各地で A 型肝炎が多発した。ウイルス解析の結果、これまで同様の genotype 1A に属する株に加え、genotype 3A に属する株による感染が 30% 程度に認められた。韓国において 2008 年から流行している genotype 3A 株の流入が原因と考えられ、さらなる解析が進められている¹⁾。

- A 型肝炎発症後，血中から数週間，糞便中から数ヵ月間，ウイルスが検出される。
- A 型肝炎の重症化・劇症化と特定の遺伝子型の関連は認められていない。
- 50 歳以上の A 型急性肝炎患者では，重症化・劇症化に注意。
- HAV による劇症肝炎の発生数は減少してきているが，約 20～40% の死亡率を示す。

4. 診断

感染後 2～6 週，平均 4 週の潜伏期を経て発症する。他のウイルス性肝炎に比し，前駆症状としての発熱の頻度，程度ともに高度であり鑑別に役立つ。血液検査では TTT 値の上昇が A 型肝炎の特徴であり，これは IgM の増加を反映する。確定診断は IgM-HA 抗体陽性による。通常，発症後 3ヵ月間程度は陽性が持続するが，発症早期には陰性を示すこともあり注意を要する。

5. 治療および臨床経過

A 型肝炎の予後は一般的に良好であり，対症療法のみで特別な治療は必要としない。しかし，50 歳以上の患者では重症化，劇症化の頻度が若年者に比し高く注意を要する。また，A 型肝炎には急性腎不全，血小板減少症，再生不良性貧血，溶血性貧血，無顆粒球症，ギラン・バレー症候群などが併発することがあり，これら肝外病変はときに重篤な状況に陥る。発症には免疫複合体の関与，ウイルスによる直接的な臓器障害，循環障害などが想定されているが，正確な機序は明らかになっていない。

劇症肝炎および遅発性肝不全の全国集計結果によると，HAV を原因とするものは 1998～2003 年に 45 例，2004～2009 年に 14 例が登録されている。A 型肝炎の発生数減少に伴い，HAV による劇症肝炎・遅発性肝不全の発生数も減少していると考えられるが，救命率については 79% から 57% と低下していた²⁾。インターフェロン療法の有効性が示唆されているがいまだ不明確であり，抗ウイルス療法の確立が求められている。

6. 感染予防

経口感染が主体であるため，流行地においては生ものの摂取を避け，十分な加熱処理を行う必要がある。また，HA ワクチンによる中和抗体の獲得で予防が可能である。わが国で開発されたワク

チンの抗体陽転率はほぼ 100% であり，良好な成績を示す。

E 型肝炎●

1. 概念・病因

E 型肝炎ウイルス(HEV)の感染によって生じる急性肝炎であり，ときに劇症化する。臓器移植後の患者や化学療法施行中の血液疾患患者において 6ヵ月以上ウイルス血症が持続したという報告³⁾もあるが，一般には，持続感染することはなく，慢性肝炎の原因となることもない。本疾患は，従来，熱帯・亜熱帯地域の開発途上国における水系感染症と認識されていたため，わが国をはじめとした先進諸国における発症は，流行地からの輸入感染症と考えられていた。しかし，1990 年代末以降，流行地への渡航歴のない急性 E 型肝炎症例の存在が先進国において明らかとなり，わが国においても，土着 HEV の存在が明らかになった。さらにその後，養豚場のブタでの HEV 感染蔓延やイノシシ・シカなどの野生動物への感染の事実などが明らかにされた。HEV 感染の多くは不顕性感染を示すと考えられ，急性肝炎を発症しても軽症にとどまる症例も多いが，劇症化から死亡に至る症例も存在する。現在，感染実態の把握，感染経路の解明，ワクチン開発による予防などの問題点解決に向けた研究がすすめられている。

2. ウイルスと遺伝子型

HEV は直径約 30 nm のエンベロープを持たない小型球形粒子で，遺伝子は約 7,200 塩基の線状プラス鎖の RNA である。翻訳領域には 3 個の ORF が存在する。ORF1 は非構造蛋白，ORF2 はキャプシドの形成に与る構造蛋白をコードしている。ORF3 の機能は不明であるが，*in vivo* の感染に必須の蛋白であることが最近明らかにされた。HEV の遺伝子型は，これまでのところ 4

- E型肝炎患者の多くは中高年であり、男性優位に発症する。
- HEV の遺伝子型は四つに分類され、わが国には3型、4型が存在する。
- 遺伝子型4型は3型より、肝炎顕性化率、重症化率が高い。
- E型肝炎の約30%はブタ・イノシシ肉の摂取を原因とするが、約60%は感染経路不明である。

型に分類されている。アジア・アフリカ諸国に分布する1, 2型に対し、わが国には3, 4型のウイルスが固有株として存在する。1, 2型はヒトのみに感染するのに対し、3, 4型はヒトのみならずブタやイノシシなどの動物にも感染し、食肉由来の感染成立の原因となっている。さらに、最近われわれは新たな遺伝子型5型と考えられるウイルス株を静岡県野生イノシシより分離し報告しており⁴⁾、詳細を検討中である。

3. 疫学

国立病院急性肝炎共同研究班の報告では、E型肝炎は非ABC急性肝炎の5.9%を占め、2005年以降は毎年10%を超える。厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究」を中心に行われた254例の全国集計⁵⁾によると、わが国のE型肝炎の特徴は①発生は北海道から沖縄まで全国的に認められる。②感染者の多くは中高年(平均年齢50歳)で、男性優位(男:女約3.5:1)である。③わが国土着のHEVはgenotype 3と4であるが、後者は主に北海道に偏在している。④genotype 3に比較しgenotype 4による感染者に顕性化率、重症化率がより高い。⑤年齢と肝炎重症度に相関がある。⑥発生は無季節性である。⑦約30%の症例では動物由来食感染、8%は輸入感染、2%は輸血を介した感染であるが、約60%の症例では感染経路が不明である(表1)。また、健診検体を調べた結果では、約5%にIgG-HEV抗体が陽性であるとされ、HEVの感染既往と考えられる。多くの症例が不顕性感染を生じた結果と推測される。

わが国の飼育ブタにおけるHEV感染は全国的に蔓延している。一般に、出荷時年齢のブタにおいてウイルス感染は終息していると考えられているが、市販食品の調査を行うと、数%のブタレ

表1 わが国におけるE型肝炎の特徴

地域性	全国に広く分布し、北海道に多い	
年齢	50.1 ± 15.6 歳	
男女比	3.4 : 1	
遺伝子型	3型 61%	
	4型 35% 主に北海道に分布	
重症化	高齢・遺伝子型4型に関連	
発生時期	無季節性	
感染経路	不明	58%
	動物由来食感染	31%
	輸入	8%
	輸血	2%

バー、ホルモンなどからHEVが検出される。実際、ブタのレバー、ホルモンなどを加熱不十分で摂取したことによる感染事例が多数存在する。野生のイノシシでもHEV感染が広く認められ、地域によっては約25%にHEV抗体陽性、約3%にHEV-RNAが検出されることが報告されており、イノシシ・シカなどの野生動物の肉や内臓による感染事例も認められる。また、貝類からのHEV分離も報告されており、これらの非加熱ないし不十分加熱での摂取による感染も示唆される。

2003年、輸血後にE型肝炎を発症した症例において、ドナーとレシピエントから分離したウイルス株が一致することが示され、わが国における輸血を介したE型肝炎ウイルス感染の存在が明らかとなった。このことから、2005年以降、E型肝炎発生数の多い北海道では、初期スクリーニング陰性血液に対する20検体プールでのHEVスクリーニングが行われている。この事業により3年間で100検体のHEV-RNA陽性血が判明し、輸血後E型肝炎が未然に防がれた。

4. 診断

従来、急性期血清中からのIgM-HEV抗体ない