

より低いものと推定される。今回解析した2011年のノロウイルス食中毒事例129事例中では「原因：カキ」は19事例（15%）、「原因：その他（カキ+）」は16事例（12%）であったので、約35事例（27%）はカキが原因であったと考えられる。このことを基にすると、カキの実際の寄与率は食中毒統計の約2倍（20%）程度と推察されるが、より正確な寄与率の算出のためには同様の調査を継続する必要がある。

今回、NESFDで各自治体から厚生労働省に報告される食中毒速報に記載されている提供メニュー（喫食食品）のデータを利用して、ノロウイルス食中毒におけるカキの寄与率の推定を行った。同様の検討は、他の食品や他の食中毒菌等についても適応可能と思われる。そのため、各事例において、宴会料理など、食品の特定が困難な事例においても、食事が特定された場合は、提供されたメニューについても、正確に記載し、報告されることが望まれる。

一方、カキを原因食品とするノロウイルス食中毒事例では、ノロウイルス以外に、サポウイルスやアイチウイルスなど、他の胃腸炎ウイルスが高頻度に検出されることが報告されている。特に、アイチウイルスの検出頻度はノロウイルスに次いでいる。宴会料理など、食品の特定が困難な場合は、ノロウイルスの多様性に加え、アイチウイルスなどの検出を合わせることで、カキを原因とする食中毒である傍証を深めることができると考えられる。喫食調査等の詳細な疫学調査が前提となるが、これらを総合的に分析し、ノロウイルス食中毒における原因食品の特定率を向上させることが、食中毒の原因究明や感染経路の特定のみなら

ず、食品ごとの汚染リスクを把握する面からも重要である。

## E. 結論

ノロウイルス食中毒の原因食品におけるカキの正確な寄与率を明らかにすることを目的として、食中毒統計、NESFDの食中毒速報および遺伝子解析結果を総合的に分析した。その結果、食中毒統計にカキの関与が示されていない事例で、提供メニューにカキが含まれる事例は、実際にはカキが原因であった可能性が高いと考えられた。このことから、食中毒統計から推定されるノロウイルス食中毒の原因食品におけるカキの寄与率は、実際の寄与率と比較して低いと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

田村 務, 渡邊香奈子, 田澤 崇, 渡部 香, 広川智香, 吉澄志磨, 横井 一, 森 功次, 入谷展弘, 藤井慶樹, 木内郁代, 加藤聖紀, 仁平 稔, 野田 衛: <速報> ノロウイルス GII/4 の新しい変異株の遺伝子解析と全国における検出状況, IASR(速報) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/norovirus-m/norovirus-iasrd/3007-pr3942.html> (2012)

仁平 稔, 高良武俊, 岡野 祥, 喜屋武向子, 平良勝也, 久高 潤, 崎枝央輝, 細田千花, 富永正哉, 野田 衛: <速報> ノロウイルス GII/4 による集団食中毒事例—沖 縄 県, IASR(速報), <http://www.nih.go.jp/niid/ja/norovirus-m/norovirus-iasrd/3008-pr3943.html> (2012)

2. 口頭発表  
なし

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

表1 使用したデータの集計区分とデータ元

	原因食品	提供メニュー	集計区分	事例数
区分	カキ (推定を含む)	(カキを含む)	原因：カキ	19
	その他	カキを含む	原因：その他(カキ+)	16
		カキを含まない	原因：その他(カキ-)	64
		提供メニュー不明	原因不明	30
データ元	食中毒統計	食中毒速報		

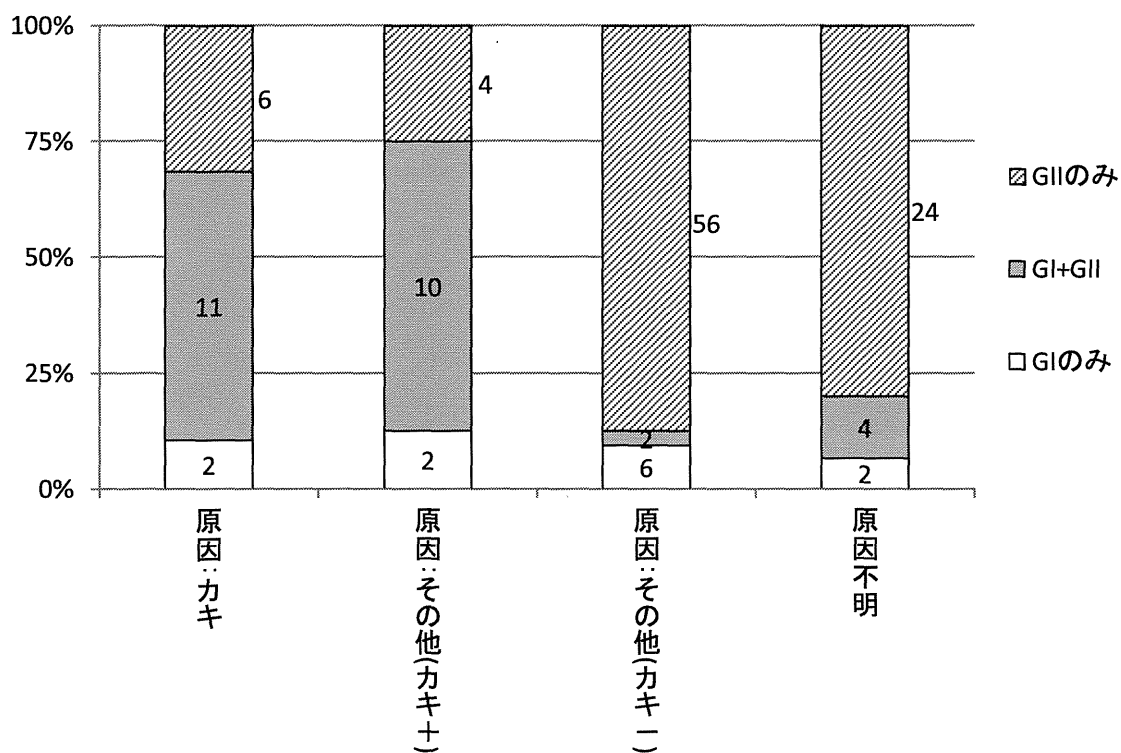


図1 各事例から検出された遺伝子群

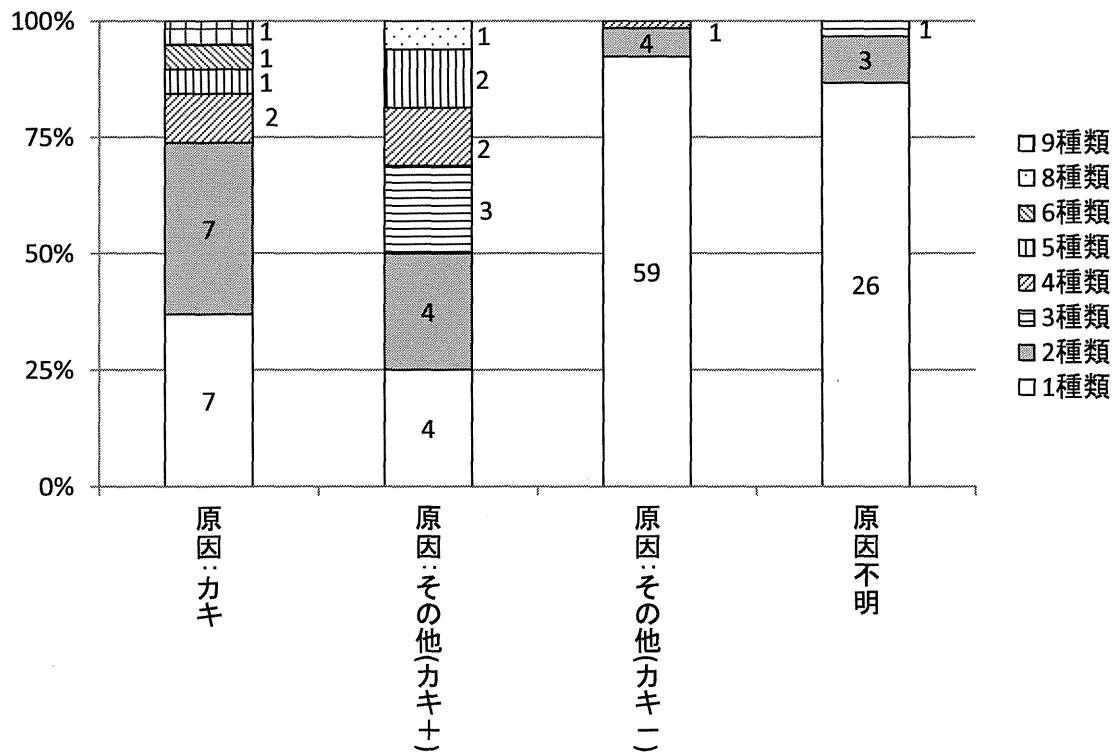


図2 1事例あたりの検出遺伝子型数の割合

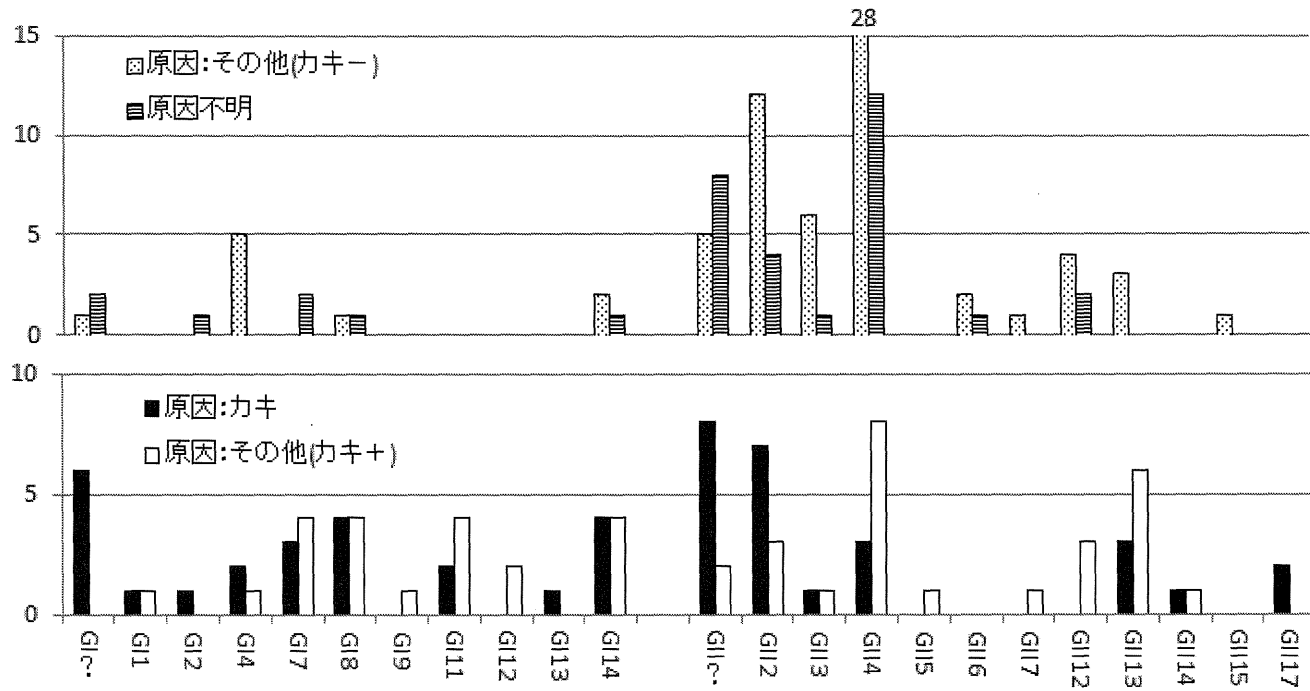


図3 検出ノロウイルスの遺伝子型

平成 24 年度厚生労働省科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）  
食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究  
分担研究報告書

ノロウイルスゲノムの分子進化

研究分担者	脇田 隆字	国立感染症研究所	ウイルス第 2 部
研究協力者	片山 和彦	国立感染症研究所	ウイルス第 2 部
研究協力者	石井 孝司	国立感染症研究所	ウイルス第 2 部

研究要旨

我が国における食材に起因するウイルス性感染症の流行を把握し、適切な予防衛生対策を講じるため、国内だけでなくグローバルな観点で流行の動向を捉えることを目的として研究を行っている。本年度は、ノロウイルスの塩基配列情報、流行状況の情報交換を台湾と比較、HAV の流行状況を韓国と比較した。

A. 研究目的

食材に起因するウイルス性感染症には、ノロウイルス (NoV) , サポウイルス (SaV) , A型肝炎ウイルス (HAV) , E型肝炎ウイルス (HEV) が知られている。NoV、SaVは、非細菌性胃腸炎の原因ウイルスであり、毎年、我が国だけでも一万人程度の感染患者が報告され問題となっている。また、HAV、HEVは、発生数は年間数百例程度であるが、HAVの場合は国内における抗体保有者の割合の低下とともに感受性者が増大し、海外からの流入に伴い流行の発生が懸念されている。HEVは日本で飼育されているブタでのウイルス保有率が高く、人獣共通感染症としての対策も望まれる。

我が国は、食材をアジアに限らず、世界中の国々から輸入しており、国内における食材に起因するウイルス性感染症の流行は、海外における流行の影響を受けている可能性が高い。本年度は、ノロウイルスの塩基配列情報、流行状況の情報交換を台湾と比較、HAV の流行状況を韓国と比較した。

B. 研究方法、結果

1. 国内の食材に起因するウイルス性感染症に関するデータ蓄積

NoV、SaVの国内流行株の把握：CaliciWebに登録された国内分離株の発生動向と、分子疫学解析の結果、本年度はノロウイルスGIが18都府県から55件（うち、GI/1 15件、GI/8 3件、GI/6 14件、GI/9 1件、GI/2 2件、GI/4 3件、GI/13 2件、GI/7 2件、GI/11 1件、GI/3 3件、GI/14 6件、GI/12 3件、）、ノロウイルスGIIが72都道府県から726件（うち、GII/2 64件、GII/12 25件、GII/1 1件、GII/11 4件、GII/14 4件、GII/5 7件、GII/6 23件、GII/4 514件(2009;99, 2006b;142, 2012a;211, 2012b;12, 2007a;50)、GII/13 72件、GII/7 4件、GII/3 6件、GII/8 1件、GII/17 1件、GII/新規genotype候補 2件）が報告された。サポウイルスが9都府県から38件（うち、GI 30件、GII 6件、GIV 2件）が楽シカリシ分子系統解析に報告された。楽シカリシ分子系統解析への報告患者数、事例数共に例年よりも低値であった。しかし、国立感染症研究所感染情報センターのIDWR、IASRへの報告患者数、事例数共に、過去最大に流行を記録した2006/7シーズンに次ぐ報告数を記録した。IDWR、

IASRによると流行したgenotypeにも変化が認められ、昨年までに全流行時例数の約50%程度にまで低下したgenotype GII/44が90%以上に達した。昨年と比較して、GI, GII共に報告されたgenotypeの種類が増加した。楽しカリシ系統解析より、GII/4の内訳を見るとGII/4 514件(2009変異株;19.3%, 2006b変異株;27.6%, 2012変異株;43.4%, 2007a変異株;9.7%)であった。

HAV、HEV国内流行の把握と、流行株の把握：国内のA型肝炎流行は、genotype IIIAの報告が非常に希であったが、2010年春季の流行ではgenotype IIIAが全国的に流行して検出された。この傾向は2011年、2012年も続いた。暫定報告での本年の急性A型肝炎患者数は100から150名程度で推移しており、ほぼ例年通りであると考えられた。E型肝炎は暫定報告では患者数は116名であり、例年と比べ倍以上に増加しているが、これは昨年国内初のHEV感染に対する体外診断用医薬品が発売され、診断が容易になったことによるものと推定される。

## 2. アジア近隣地域（韓国、台湾、中国）における食材に起因するウイルス感染症流行状況

本研究では、グローバルネットを構築し、世界的な食材に起因するウイルス感染症流行状況を時系列に把握して流行のメカニズム解析に役立てることを目標の一つにしている。これに先行して、アジア近隣諸国における分子疫学データ共有、ネットワークの構築を行うことを、本年度の研究活動の目的として、韓国、台湾、中国等のCDCとコンタクトをとり、疫学情報の交換を含めた共同研究の申し入れを進めた。

韓国-日本：昨年、ノロウイルス、サポウイルス、HAV、HEVの共同研究をKorea CDC, Cheon Doo-Sung博士に申し入れた。NoV, HAVの分子疫学の共同研究が動き出しつつある。NoV, SaVに関しては、目立った進展は認められなかった。しかし、HAVに関しては、流行のドミナント株はgenoytpe IIIAであること、2009年をピークとして、2010年、2011年、2012年と患者数が減少傾向にあることが明らかになった。これは、広範なHAVワクチン接種の徹底を行った効果の現れであると考えられた。

台湾-日本：下痢症ウイルス感染症データベース作成

中。台湾 CDC の Director, Research & Dianostic Center Director, National Influenza Center Centers for Disease Control, DOH, Taiwan, Ho-Sheng Wu, Ph. D. (吳 和生), Viral Enteric & Emerging Disease Lab, Research & Dianostic Center, Fang-Tzy Wu, Ms. (吳 芳姿) の2名を中心として分子疫学の情報交換を開始した。

2010/11 シーズンにおいて台湾では、NoV GII が流行の88%を占めていたが、2011/12 シーズンでは全体の40%を占めるに至った。また、流行していたGIIの内訳を見ると、010/11 シーズンにおいては、NoV GII/4 が流行の90%を占めていたが、2011/12 シーズンでは全体の70%にまで勢力を弱めており、GII/8 が20%以上にまで増加した。2012/13 シーズンは、データを集計中であるが暫定的にはGII/4が再び勢いを取り戻しつつあり、2012年1月に日本で検出され、7-8月にオーストラリアで大流行を引き起こしたGII/4 2012年変異株が検出され始め、全報告数の半数以上に到達するかもしれない。

中国：現状は不明のままであり、今後の情報共有は困難であると考えられた。

日本：我が国のNESID(National Epidemiological Surveillance of. Infectious Disease), NESFD(National Epidemiological Surveillance of Foodborne Disease), V-NUS net(Virus Nucleotide Sequence network)は、ドメスティックなデータのみを取り扱っている。日本が率先し他国と相互交換できる情報形態にして、情報公開を目指す。各国のCDCを窓口として、情報の交換を進める。

欧州：Norovirus Scientific Committee(NSC)の活動(Noro-Netを通じて、世界各国のメンバーが参加している情報共有コミッティー。Genotyping法の共通化、情報の共有化に取り組んでいる)により、欧州、USA、オーストラリアの情報が経時的に入手できるようになってきたので、本報告に加えて報告する。昨年度、オランダの情報共有サイト Noro-Netからは、欧米において、NoV GII.4の流行が全体の50%程度にまで低下する傾向が認められたとの報告があった。しかし、GII/4 2012年変異株が主要流行株として大流行を起こしていることが報告された。米国でも、同様の変化が起きており、GII/4 2012年変異株の大流行が認められた。この傾向は北半球

の先進国において共通であることが明らかになった。

85, 6687-701, 2011.

#### (倫理面への配慮)

本研究では、特定の研究対象者は存在せず、倫理面への配慮は不要である。組換え DNA 実験は全て国立感染症研究所の承認を得た上で実験計画に基づいて、認定施設内で実施した。

2. Hansman, G. S., Shahzad-Ul-Hussan, S., McLellan, J. S., Chuang, G. Y., Georgiev, I., Shimoike, T., Katayama, K., Bewley, C. A., Kwong, P. D. Structural basis for norovirus inhibition and fucose mimicry by citrate. *Journal of virology* vol. 86, 284-92, 2012.

#### C. 結論

次年度より、我々の構築した CaliciWeb と、ヨーロッパの Noro-net 間のデータ共有がスタートする。Noro-net には、すでに登録した配列を用いたデータ解析ツールが装備されており、非常に使い勝手がよい。CaliciWeb 上にダイレクトリンクを張り、本解析ツールを使用可能とするよう、調整を進めている。

3. Grant S. Hansman, David W. Taylor, Jason S. McLellan, Thomas J. Smith, Ivelin Georgiev, Jeremy R. H. Tame, Sam-Yong Park, Makoto Yamazaki, Fumio Gondaira, Motohiro Miki, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata, and Peter D. Kwong. Structural Basis for Broad Detection of Genogroup II Noroviruses by a Monoclonal Antibody That Binds to a Site Occluded in the Viral Particle *Journal of virology* vol. 86, 3635-3646, 2012.

日本と欧米諸国における本年度の NoV に関する流行情報共有から、GII/4 2012 年変異株については興味深い考察が可能であった。GII/4 2012 年変異株は、まず我が国の北海道で小流行を起こし、その後、南半球のオーストラリアの冬期 (7-8 月) に大流行を起こした。そこから、北半球の先進諸国 (ヨーロッパ、USA)、日本に渡り大流行を引き起こした可能性がある。台湾での流行の傾向は、日本よりも遅れる傾向があること、GI, GII の比率が台湾独自の傾向である事が明らかになった。以上から、オーストラリアの冬の流行が、その年の北半球の流行に影響を与える可能性が示された。

4. Seiya Harada, Tomoichiro Oka, Eisuke Tokuoka, Naoko Kiyota, Koichi Nishimura, Yasushi Shimada, Takehiko Ueno, Shigeru Ikezawa, Takaji Wakita, Qihong Wang, Linda J. Saif, and Kazuhiko Katayama. A confirmation of sapovirus re-infection gastroenteritis cases with different genogroups and genetic shifts in the evolving sapovirus genotypes, 2002-2011. *Arch Virol* DOI 10.1007/s00705-012-1387-7, 2012 online.

腸管感染性肝炎のグローバルネットワークは、韓国との共同研究に進展が認められた。韓国の流行は、日本国内の流行を反映しない傾向が認められた。韓国を糸口にアジアに展開することに加え、オーストラリアの情報をつかむことも重要であると考えられた。

5. Matsuhira, T., Kaji, C., Murakami, S., Maebashi, K., Oka, T., Takeda, N. and Katayama, K. Evaluation of four antiseptics using a novel murine norovirus. *Exp Anim.* vol. 61, 35-40, 2012.

#### D. 研究発表

英文論文発表のみ記載した

1. Hansman, G. S., Biertumpfel, C., Georgiev, I., McLellan, J. S., Chen, L., Zhou, T., Katayama, K., Kwong, P. D. Crystal structures of GII.10 and GII.12 norovirus protruding domains in complex with histo-blood group antigens reveal details for a potential site of vulnerability. *Journal of virology* vol.

6. Oka, T., Mori, K., Iritani, N., Harada, S., Ueki, Y., Iizuka, S., Mise, K., Murakami, K., Wakita, T., and Katayama, K. Human sapovirus classification based on complete capsid nucleotide sequences. *Arch Virol.*, vol157, 349-52, 2012.

7. Tyler M Sharp, Sue E Crawford, Nadim J Ajami, Frederick Neill, Robert L Atmar, Kazuhiko Katayama, Budi Utama, Mary K Estes. Secretory pathway antagonism by calicivirus homologues of Norwalk virus nonstructural protein p22 is restricted to noroviruses. *Virology Journal* 2012, 9:181 (3 September 2012)
  8. Yoshiki Fujii, Takashi Shimoike, Hirotaka Takagi, Kosuke Murakami, Reiko Todaka-Takai, YoungBin Park and Kazuhiko Katayama. Amplification of all 11 RNA segments of group A rotaviruses based on reverse transcription polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol.* 56: 630–638, 2012.
  9. Masaru Yokoyama, Tomoichiro Oka, Hirotatsu Kojima, Tetsuo Nagano, Takayoshi Okabe, Kazuhiko Katayama, Takaji Wakita, Tadahito Kanda and Hironori Sato. Structural basis for specific recognition of substrates by sapovirus protease. *Frontiers in Microbiology* 3: Article 312, 1-10, 2012.
  10. Motohiro Miki and Kazuhiko Katayama. *In silico* 3D structure analysis accelerates the solution of a real viral structure and antibodies docking mechanism. *Frontiers in Microbiology* 3: Article 387, 1-6, 2012
  11. Kitamoto N, Oka T, Katayama K, Li TC, Takeda N, Kato Y, Miyoshi T, Tanaka T. Novel monoclonal antibodies broadly reactive to human recombinant sapovirus-like particles. *Microbiol Immunol.* 56(11):760-770, 2012.
  12. Kanda T., Wu S., Kiyohara T., Nakamoto S., Jiang X., Miyamura T., Imazeki F., Ishii K., Wakita T. and Yokosuka O. Interleukin 29 suppresses hepatitis A and C viral internal ribosomal entry site-mediated translation. *Viral Immunology*, 25: 379-386 (2012)
  13. Kubota T., Kumagai A., Ito H., Furukawa S., Ishii K., Wakita T., Takeda N., Someya Y., Narimatsu H. and Shirato H. Structural basis for the recognition of Lewin antigens by genogroup I norovirus. *Journal of Virology*, 86: 11138-11150 (2012)
  14. Suzuki R., Saito K., Shirakura M., Akazawa D., Ishii K., Aizaki H., Kanegae Y., Matsuura Y., Saito I., Wakita T. and Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for the study of the virus assembly and infection. *Virology*, 432: 29-38 (2012)
  15. Tominaga A., Kanda T., Akiie T., Komoda H., Ito K., Abe A., Aruga A., Kaneda S., Saito M., Kiyohara T., Wakita T., Ishii K., Yokosuka O. and Sugiura N. Hepatitis A outbreak associated with a revolving sushi bar in Chiba, Japan: application of molecular epidemiology. *Hepatology Research*, 42: 828-834 (2012)
  16. Ishii K., Miyamura T., Kanda T., Tawada A., Sekimoto T., Wu S., Nakamoto S., Arai M., Fujiwara K., Imazeki F., Kiyohara T., Wakita T. and Yokosuka O. Possible widespread presence of hepatitis A virus subgenotype IIIA in Japan: recent trend of hepatitis A causing acute liver failure. *Hepatology Research*, 42: 248-253 (2012)
  17. Ishii K., Li T.C., Yoshizaki S., Shiota T., Kato T., Takeda N. and Wakita T. Cloning of permissive and nonpermissive human hepatoma cell lines for hepatitis E virus infection. *Hepatology International*. 6: 292 (2012)
  18. Ishii K., Kiyohara T., Yoshizaki S., Wakita T., Shimada T., Nakamura N., Nakashima K., Tada Y. and Noda M. Epidemiological and genetic analyses of a diffuse outbreak of hepatitis A in Japan, 2010. *Journal of Clinical Virology*, 53, 219-224 (2012)
- G. 知的所有権の出願・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



