

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書

## 平成29年度アデノウイルスレファレンス活動と新たな流行性角結膜炎起因ウイルス

研究分担者 藤本嗣人 国立感染症研究所 感染症疫学センター

研究協力者 花岡 希 国立感染症研究所 感染症疫学センター

地区レファレンスセンター

青森県、新潟県、東京都、川崎市、福井県、大阪、広島市、宮崎県

全国地方衛生研究所

**【研究要旨】** 2017年度は、地方衛生研究所との連携により、日本での新たなアデノウイルス型の流行を明らかにした。特に85型は新たな流行性角結膜炎の起因病原体といえる。さらに57型の日本への侵入を地方衛生研究所とともに論文化し、英文公表した。また、48型変異株として既に論文報告した型が81型の新型とされた。これらは、世界に向けて地方衛生研究所と国立感染症の共同研究成果として発信されている。

### A．研究目的

流行性角結膜炎（EKC）から検出されるヒトアデノウイルス(HAdV)は、従来、D種の8型、19型および37型等が主流であったが、近年、キャプシド蛋白であるPenton、Hexon およびFiberの構造遺伝子領域で組換えを起こした、新型HAdV(52型以降の型)である53型、54型および56型の検出報告が増加している。

このような中、熊本県で2015年11月以降、Penton領域/37型、Hexon領域/19型、Fiber領域/8型の新型と思われる組換えHAdVが複数検出された。そこで熊本県で、2008年度から2015年度間に眼科定点の検体から検出されたHAdVの流行型の推移を明らかにし、2015年11月以降に検出された新型と思われる組換えHAdVの詳細な性状を明らかにした。

その他の新型HAdVについても調査した。

### B．研究方法

1. 熊本県保健環境科学研究所と共同で、2008年度から2015年度間に眼科定点の検体から検出されたHAdVの分離株等を解析した。

2. 島根県保健環境科学研究所と共同でHAdV-57の過去の分離株を調査した。抗HAdV-57は市販されておらず、市販されている他の型で反応性を調査した。

3. 千葉県衛生研究所との共同研究で新たに発見した組換え株(JJID 2014で論文報告済)を新型と判定されるか検討した。

4. 広島市衛生研究所との共同研究。HAdV-21は重症呼吸器を引き起こすことで知られているが、日本での検出報告はこ

れまでない。広島市での検出株で HAdV-21 とと思われる株を調べた。

## C . 研究結果

1. 熊本県保健環境科学研究所と共同研究で発見した株は、全塩基配列とその配列解析により HAdV-85 であることが明らかになり、新しい EKC 起因病原体として、今後も流行する恐れが十分に考えられた。結果を Journal of Medical Virology で公表した (地研と感染研の連名)。

2. 島根県保健環境科学研究所と共同で 57 型が 2005 年には既に日本国内に侵入していたことを明らかにした。市販抗血清の中で 6 型に対する抗血清のみが HAdV-57 と反応することを明らかにし、結果を JJID で公表した(印刷中)。

3. 千葉県衛生研究所との共同研究で、ペントンベース、ヘキソン、ファイバー領域でそれぞれ HAdV-65、48 および 60 型と最も配列が近く P65H48F60 として論文報告していた株が HAdV-81 とされた。

4. 広島市衛生研究所との共同研究で、これまで日本で最初の HAdV-21 の検出であることを確認した。

## D . 考察

日本において、新しい型として HAdV-81 および HAdV-85 を新しい型として論文報告した。日本においては、HAdV-54 が EKC の大規模流行を 2015 ~ 2016 年に引き起こし 2018 年 3 月現在も、EKC が過去 5 年と比較して 2SD を超えて報告されている。

地方衛生研究所と共同でネットワークを介した研究は有益であり、流行性角結膜炎

の起因病原体としての新たな型として HAdV-85 を検出できた。HAdV-85 は、熊本県で 11 名から検出され、その他の都道府県からも検出され始めており、今後の流行が懸念される。流行が予測される理由は、1)EKC を引き起こす型の組換えによる型である、2)熊本のほか、他の自治体でも EKC から検出されはじめていることである。

島根県の EV-D57 は、これまでロシアと中国の実から報告がある型であり、呼吸器感染症を引き起こしていると考えられている。島根県との共同研究で、日本で市販されている HAdV-6 に対する抗血清が HAdV-57 と交叉反応性があることが示された。

千葉県との共同研究で既に P65H48F60 として論文報告していた株が HAdV-85 とされた。HAdV-65, HAdV-48 および HAdV-60 の日本での検出報告は過去にないので、海外からの侵入が示唆された。48 型はアフリカでは比較的多い型であることが既に報告されている。

広島市との共同研究で検出した HAdV-21 は国内初の検出であり、21 型は重症呼吸器感染症を引き起こすことが知られているので、今後の検出動向に注意が必要である。

これらを含め、IASR 7月号で「アデノウイルス感染症 2008~2017 年 6 月」として特集した。

## E . 結論

新型アデノウイルス 3 種類の日本国内における検出を明らかにした。さらに、これまで検出されていなかった 21 型も検出され、地方衛生研究所と国立感染症研究所を含むラボネットワークによるアデノウイル

ス検出・同定は非常に有効に機能した。これらは、世界に向けて地方衛生研究所と国立感染症の共同研究成果として発信されている。

## F . 健康危険情報

アデノウイルスが主要な起因病原体である咽頭結膜熱の過去10年間で最も患者数が多い状況が2017年に発生しHAdV-2およびHAdV-3によるものであることをメディアやIASRを通じて国民に向け報告した。

## G . 研究発表

### 論文発表

1. Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Oosako H, Hanaoka N, Hinokuma R, Fujimoto T. Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. *J Med Virol.* May;90(5):881-889, 2018.
2. Nakamura H, Fujisawa T, Suga S, Taniguchi K, Nagao M, Ito M, Ochiai H, Konagaya M, Hanaoka N, Fujimoto T. Species differences in circulation and inflammatory responses in children with common respiratory adenovirus infections. *J Med Virol.* May;90(5):873-880, 2018.
3. Suzuki S, Kawamura T, Saeki Y, Okubo M, Konagaya M, Hanaoka N, Arashiro T, Fujimoto T, Uchio E. A Case of Type 54 Human Mastadenovirus Keratoconjunctivitis Causing Severe Broad Epithelial Defect Ten Years after LASIK

Surgery. *Jpn J Infect Dis.* Sep25;70(5):597-598, 2017.

4. Fukuda S, Ito S, Fujiwara M, Abe J, Hanaoka N, Fujimoto T, Katsumori H. Simultaneous development of Kawasaki disease following acute human adenovirus infection in monozygotic twins: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* May 16;15(1):39. doi: 10.1186/s12969-017-0169-x, 2017.
5. Uemura T, Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Fujimoto T, Uchio E. Clinical and virological analysis of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a regional ophthalmic clinic in Kyushu, Japan. *Clinical Ophthalmology*, 12, 511-517. 2018.
6. 藤本嗣人、小林正明. 手足口病と咽頭結膜熱について. *こころと体の健康* . 21巻8号 . 68 ~ 69, 2017 .
7. 藤本嗣人. アデノウイルスの迅速診断の現状(2017年). *臨床とウイルス*. 45巻3号. 105 ~ 109, 2017.
8. アデノウイルス特集号 . IASR . アデノウイルス感染症 2008 ~ 2017年6月 . 2017年 .

### 学会発表

1. 藤本嗣人、砂川富正、小長谷昌未、木下一美、花岡希、大石和徳 . 2013 ~ 2016年日本の流行性角結膜炎患者からの検出アデノウイルスの種別・型別 . 第54回日本眼感染症学会 . 7月14 ~ 16日、

2017年、大阪市

2. 橋本慎太郎、花岡希、藤本嗣人 . 8年間にわたる眼科定点調査で検出されたヒトアデノウイルス流行型の推移と新たに発見された流行性角結膜炎起因病原体 . 第58回日本臨床ウイルス学会 . 5月27~28日、2017年、長崎市
  
3. 藤本嗣人、花岡希 . アデノウイルスレファレンスセンター報告 . 衛生微生物技術協議会第38回研究会レファレンスセンター等報告 . 2017年6月26~27日、2017年、東京都

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

##### 1 . 特許取得

該当なし

##### 2 . 実用新案登録

該当なし

##### 3 . その他

該当なし