

平成28-30年度
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

アデノウイルスレファレンス活動状況 2017～2019年

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
	高橋健一郎	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	川村朋子	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	小長谷 昌未	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	砂川 富正	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	Gabriel Gonzalez	北海道大学	人獣共通リサーチセンター
		アデノウイルス地区レファレンスセンター、 全国地方衛生研究所	

研究要旨 アデノウイルスの90を超える型が論文報告され、日本においても53、54、56、64、85型が流行性角結膜炎の主要な病原体となっている。この3年の期間においてレファレンス活動の成果として79型、81型および85型を新型として世界に向けて発信し、いずれも論文報告された。日本からは90のうち7つの型が報告されており、レファレンス活動は行政的・学術的に役立っている。

A．研究目的

アデノウイルス(Ad)は日本において年間に100万人をこえる患者の発生がある。感染症法における定点把握疾患において、流行性角結膜炎(EKC)、咽頭結膜熱(PCF)がAdにより発生し、感染性胃腸炎(下痢症)等の約10%はAdによる。Adの正確な型別を実施して新型であれば新しい型として明確化することを目的とした。

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にない。広島市での検出株でHAdV-21と思われる株を調べた。

5. 横浜市衛生研究所との共同研究により既に日本で報告されている2種類の新型株を検出した(HAdV-82およびHAdV-85)。フルゲノムの配列を決定した。

6. 福岡県衛生研究所との共同研究によりHAdV-79を発見して、フルゲノム配列を決

定した。

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。
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(地研との連名にて JJID で論文報告済)。
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。
5. **横浜市衛生研究所**との共同研究で、HAdV-82 および HAdV-85 が全国規模で流行していることが示唆された。フルゲノムを決定することが出来た。
6. **福岡県衛生研究所**との共同研究により HAdV-79 を発見し Journal of Medical Virology で公表した(地研と感染研の連名)。

D . 考察

日本において、新しい型として HAdV-79、HAdV-81 および HAdV-85 を新しい型として論文報告した。また、HAdV-57 が日本に侵入していることも明らかにした。

日本においては、HAdV-54 が EKC の大規模流行を 2015~2018 年に引き起こし 4 年連続で大規模な流行がみられた。このように単一の型が複数年にわたって全国流行をしたことは珍しく、HAdV-54 は流行しやすく、かつ重症の EKC を引き起こしやすい型であることが明らかになった。日本以外において HAdV-54 の検出報告がない状況が続いていたが、ギリシャにおいて検出したとの報告がみられ世界的な流行が懸念される。

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 4 種類の型を地方衛生研究所と連名で論文報告することができた。

E . 結論

アデノウイルスの新しい型が流行していることを地方衛生研究所とともに明らかにすることができた。このようなネットワークは世界でもまれであり、その有効な活用が公衆衛生的に役立つものであることを行政的・学術的に示すことができた。

F . 健康危険情報

アデノウイルス54型のアウトブレイクにより非常に多くの流行性角結膜炎患者が発生した。視力低下などの後遺症も報告された。病原微生物検出情報(IASR)等で注意を呼びかけた。

G . 研究発表

論文発表

- 1:** Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Hanaoka N, Fujimoto T, Uchio E. Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Apr;257(4):815-820.
- 2:** Hanaoka N, Ito S, Konagaya M, Nojiri N, Yasuda M, Fujimoto T, Deguchi T. Infectious human adenoviruses are shed in urine even after disappearance of urethral symptoms. *PLoS One.* 2019 Mar 6;14(3):e0212434.
- 3:** Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, Tsukahara-Kawamura T, Uchio E, Kaneko H. Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis. *J Med Virol.* 2019 Jan 19.
- 4:** Matsuura K, Terasaka Y, Uchio E, Saeki Y, Fujimoto T, Hanaoka N, Miyazaki D, Inoue Y. Human adenoviral type 54 keratoconjunctivitis accompanied by stellate keratitis and keratic precipitates: two cases. *BMC Ophthalmol.* 2019 Jan 7;19(1):7.
- 5:** Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev.* 2018 Dec 26.
- 6:** Takahashi S, Metcalf CJE, Arima Y, Fujimoto T, Shimizu H, Rogier van Doorn H, Le Van T, Chan YF, Farrar JJ, Oishi K, Grenfell BT. Epidemic dynamics, interactions and predictability of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Japan. *J R Soc Interface.* 2018 Sep 12;15(146).
- 7:** Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Saito H, Okitsu S, Shimizu H, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Detection of nineteen enteric viruses in raw sewage in Japan. *Infect Genet Evol.* 2018 Sep;63:17-23.
- 8:** Tsukahara-Kawamura T, Fujimoto T, Gonzalez G, Hanaoka N, Konagaya M, Arashiro T, Saeki Y, Uchio E. Epidemic Keratoconjunctivitis Cases Resulting from Adenovirus Types 8 and 54 Detected at Fukuoka University Hospital between 2014 and 2015. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jul 24;71(4):322-324.
- 9:** Tatsumi C, Iizuka S, Mita T, Wada M, Hanaoka N, Fujimoto T. First Identification of Human Adenovirus 57 (HAdV-57) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Jul 24;71(4):259-263.
- 10:** 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.* 2018 May;90(5):881-889.
- 11:** 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*. 2018 May; 90(5):873-880.
- 12:** 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. *Clin Ophthalmol*. 2018 Mar 19; 12:511-517.
- 13:** Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated With an Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 10;66(5):653-664.
- 14:** Kimura K, Fukushima T, Katada N, Shimizu H, Nakamura T, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Makino K. Adult case of acute flaccid paralysis with enterovirus D68 detected in the CSF. *Neurol Clin Pract*. 2017 Oct;7(5):390-393.
- 15:** 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*. 2017 Sep 25;70(5):597-598.
- 16:** Kaneko M, Takanashi S, Thongprachum A, Hanaoka N, Fujimoto T, Nagasawa K, Kimura H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Identification of vaccine-derived rotavirus strains in children with acute gastroenteritis in Japan, 2012-2015. *PLoS One*. 2017 Sep 13;12(9):e0184067.
- 17:** Ogi M, Yano Y, Chikahira M, Takai D, Oshibe T, Arashiro T, Hanaoka N, Fujimoto T, Hayashi Y. Characterization of genome sequences and clinical features of coxsackievirus A6 strains collected in Hyogo, Japan in 1999-2013. *J Med Virol*. 2017 Aug;89(8):1395-1403.
- 18:** Yoshitomi H, Sera N, Gonzalez G, Hanaoka N, Fujimoto T. First isolation of a new type of human adenovirus (genotype 79), species Human mastadenovirus B (B2) from sewage water in Japan. *J Med Virol*. 2017 Jul;89(7):1192-1200.
- 19:** 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*. 2017 May 16;15(1):39.
- 20:** Hai le T, Thach HN, Tuan TA, Nam DH, Dien TM, Sato Y, Kumasaka T, Suzuki T, Hanaoka N, Fujimoto T, Katano H, Hasegawa H, Kawachi S, Nakajima N. Adenovirus Type 7

Pneumonia in Children Who Died from Measles-Associated Pneumonia, Hanoi, Vietnam, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016 Apr;22(4):687-90.

学会発表

1. 藤本嗣人、高橋健一郎、花岡希、田村まり子、鈴木葉子、杉原茂孝、渡邊日出海 . Simultaneous diagnosis of group A Streptococcus and Adenovirus of pharyngitis patients were useful for judicious antibiotic use . 第66回日本ウイルス学会学術集会 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京都市 .
2. THONGPRACHUM Aksara, NOMURA Akiko, TAKANASHI Sayaka, FUJIMOTO Tsuguto, OKITSU Shoko, HAYAKAWA Satoshi, USHIJIMA Hiroshi . Further study of detection of enteric viruses in raw sewage in Japan. 第66回日本ウイルス学会学術集会 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京都市 .
3. 藤本嗣人 . アデノウイルスの型と疾患・流行 . 第59回 日本臨床ウイルス学会 . 6月9 - 10日 , 2018年 , 大宮市 .
4. Kazuhiro Yoshida, Tsuguto Fujimoto, Masamichi Muramatsu, Hiroyuki Shimizu . 深層学習を用いた手足口病症例報告数の予測 . 10月28 - 30日 , 2018年 , 京都市 .
5. 川村朋子、花岡希、藤本嗣人、小長谷昌未、内尾英一 . 新型アデノウイルス(53, 54, 56型)に対する米国イムノクロマトキットの評価 . 角膜カンファレンス2019. 2月7 - 9日 , 2019年 , 京都市 .
6. 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 .
7. 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 .
8. 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 .
9. Hanaoka N. Adenovirus Infection as STI; adenoviral urethritis. 19th IUSTI Asia-Pacific Conference. Dec-2, 2016, Okayama city .
10. 藤本嗣人、小長谷昌未、花岡希 . 日本におけるアデノウイルスサーベイランスの実施状況(2014年) . 第53回日本眼感染症学会 . 7月2日、2016年、東京 .
11. 藤本嗣人 . 日本におけるアデノウイルスレファレンス体制に関するアンケート結果からみえた課題とその解決のための取組. 第17回日本アデノウイルス研究会 . 7月2日、2016年、東京 .
12. 藤本嗣人 . 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37回研究会 . 7月22日、2016年、広島市 (学会でないが本研究に関連するため記載) .
13. 花岡希、木下一美、砂川富正、大石和徳、藤本嗣人 . 新型アデノウイルス 53、54および 56 型の日本における検出状況および臨床診断 (2000 ~ 2015年) の疫学解析 . 第90回日本感染症学会総会 .

- 学術講演 . 4 月 15 日、2016 年、仙台市 .
14. 高橋健一郎、花岡希、田村まり子、志田洋子、安田菜穂子、渡邊日出海、鈴木葉子、藤本嗣人、杉原茂孝 . アデノウイルス咽頭扁桃炎の迅速検査による後方視的検討 . 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演 . 4 月 16 日、2016 年、仙台市 .
15. Aksara Thongprachum, Tsuguto Fujimoto, Sayaka Takanashi, Shoko Okitsu, Satoshi Hayakawa, Hiroshi Ushijima. A variety of virus commonly causing diarrhea detected in untreated sewage. The 64th annual meeting of the Japanese Society of Virology. October 25th, 2016, Sapporo city.
16. 中村晴奈、落合仁、花岡希、藤本嗣人、長尾みづほ、菅 秀、谷口清州、伊藤正寛 . アデノウイルス感染における血清サイトカインの特徴 . 第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会 . 11 月 19 日、2016 年、岡山市 .
17. 金子明依、高梨さやか、Thongprachum Aksara、井上茉南、花岡希、藤本嗣人、沖津祥子、早川智、水口雅、牛島廣治 . ロタウイルスワクチン株に起因する急性胃腸炎の実態調査 . 第 48 回日本小児感染症学会総会・学術集会 . 11 月 20 日、2016 年、岡山市 .

該当なし

3 . その他

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録