

令和元年5月30日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(A)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：16H02642
研究課題名（和文）トランスミッションダイナミクスから見たRSウイルスの疫学と新たな対策の確立

研究課題名（英文）Transmission dynamics of Respiratory Syncytial Virus and Establishing New Control Measures

研究代表者
押谷 仁（Oshitani, Hitoshi）

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80419994
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 31,200,000円

研究成果の概要（和文）：フィリピンにおいてRS(Respiratory Syncytial)ウイルスを主体としたコホート研究を実施し、RSウイルスの再感染にFタンパクの特定のアミノ酸変異が関連する可能性を示し、年齢別の詳細な罹患率や乳児への感染源として年長児が重要であることなどを明らかにした。また、モンゴルにおいてもコホート研究を実施し、地域内でのRSVの伝播動態などを明らかにした。ザンビアでは、RSVのシークエンスの解析を開始し、特異な変異を持つウイルスを検出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RS(Respiratory Syncytial)ウイルスは世界のどの地域でも小児の重症急性呼吸器感染症の最も重要な原因である。特に低・中開発国ではRSウイルスにより多くの子どもが死亡していると考えられている。しかし、RSウイルスに対してはワクチンも抗ウイルス薬も実用化されていない。ワクチン開発の大きな課題として、伝播動態（トランスミッションダイナミクス）などの疫学像が未だによくわかっていないということがある。本研究ではフィリピンなどの低・中開発国でRSウイルスについてのウイルス学的・疫学的解析を行うことで、多くの新たな知見を得ることができ、将来のワクチン開発につながる研究成果があげられた。

研究成果の概要（英文）：We conducted a cohort study in the Philippines, which focused on RSV (Respiratory Syncytial Virus) and virological and epidemiological analyses were conducted. We revealed that some amino acid substitutions might be involved for repeated infections with RSV. We also calculated the age-specific incidence of RSV and identified older children as an important source of RSV infection for infants. We also conducted a cohort study in Mongolia and revealed transmission patterns of RSV in the community. In Zambia, we started a preliminary sequence analysis of RSV and identified a unique mutation in analyzed viruses.

研究分野：ウイルス学

キーワード：RSウイルス フィリピン モンゴル ザンビア 疫学 伝播動態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全世界では今もなお、年間 760 万人の小児が死亡していると推計されており、中でも急性呼吸器感染症が最も重要な死因となっている。これまで、途上国の小児の重症急性呼吸器感染症 (sARI) の原因の多くは細菌性のものとされてきたが、近年の研究においてウイルスが重要な原因であることが明らかになりつつある。特に、RS (Respiratory Syncytial) ウイルス (RSV) はその中でも最も重要であり、年間最大で 20 万人近い小児が主に途上国を中心に死亡していると推計されている。これまでウイルス感染症のうち小児の死亡に最も大きく関連しているのは麻疹とロタウイルスとされていたが、これらはいずれもワクチンにより死亡数が著しく減少しており、世界的にも RSV が小児の最も重要な病原体となりつつある。さらに、RSV は従来、小児の感染症と考えられていたが、近年の研究により、成人特に高齢者の sARI の原因として重要であることが明らかになってきている。RSV に対してはモノクローナル抗体製剤が先進国において実用化されているが、非常に高価であり、広く使用されるには至っていない。現在、RSV に対する新たなワクチンや抗ウイルス薬の開発が進んでおり、新たな対策が近い将来確立する可能性がある。しかし、RSV については疫学的知見が不十分であり、特にインパクトの大きな途上国の小児および高齢者での対策を確立するための疫学的データは不足している。

2. 研究の目的

RSV は、世界的にも最も重要な小児感染症の 1 つである。また近年、高齢者における RSV の重要性も明らかになってきている。現在、RSV に対して実用化されているのはモノクローナル抗体製剤だけであるが、高価であるため広くは使用されていない。しかし、新たなワクチンや抗ウイルス薬の開発は進んでおり、近い将来に実用化されることが期待されている。本研究では、RSV のトランスミッションダイナミクスに焦点をあて、特にモンゴル、フィリピンでは乳幼児への感染伝播様式を、日本 (秋田県大館市) では高齢者への感染伝播様式を明らかにする。これにより、グローバルな視点から新たな対策を確立するための基盤となる疫学データを提示することを目的とする。

3. 研究の方法

モンゴルにおいては首都のウランバートル郊外にあるバガノール地区 (人口約 2.7 万人) で研究を実施した。バガノール地区では約 1500 家族、6000 人程度を対象としコホート研究を実施中し、インフルエンザおよび RSV についての検査を行った。具体的には、バガノール地区の Family Group Practice (FGP) の 1 か所において登録された全住民を対象とした (モンゴルではすべての住民が地域ごと FGP に登録されている) 登録された家庭に少なくとも週 2 回の連絡をし、発熱・咳などの急性気道感染症 (ARI) の症状があった場合にはプロジェクトで雇用した医師もしくは看護師が家庭を訪問し、症状に関する聞き取り調査を行うとともに鼻咽頭ぬぐい液を採取した。また、FGP および District Hospital の外来を受診あるいは入院した患者からも聞き取り調査および検体の採取を行った。

フィリピン・ピリラン島はレイテ島の近くにある人口 17 万程度の島であり、ピリラン島では 5 歳未満の小児約 800 人を対象としたコホート研究を実施した。具体的には、ARI で Rural Health Unit (ヘルスセンターに相当) とピリラン州立病院を受診・入院した小児から質問紙を使って症状・家族構成などを記録した上で鼻咽頭ぬぐい液を採取し、PCR (Polymerase Chain Reaction) で RSV の検出を行うとともに、シークエンスの解析も行った。

秋田県大館市では、高齢者を対象として肺炎で入院した患者からの検体採取を 2016-2017 年シーズンに実施したが、このシーズンはほとんど RSV の流行が大館市で起きず、RSV 陽性例は認められなかった。

ザンビアではすでに RSV 陽性とわかっているザンビア大学教育病院に入院した小児および成人の検体を対象としてシークエンスの解析を行った。カンボジアでも同様にシークエンスの解析を行うべく協議を行ったが研究期間中に現地の倫理委員会の承認を得ることができず実際に解析は行えなかった。

4. 研究成果

フィリピンにおいてはコホート研究のデータの解析によりいくつかの重要な知見が得られた。まず、RSV の再感染例でのウイルスのシークエンスを解析した結果、再感染に F タンパクのアミノ酸変異が関与している可能性が明らかになった (Okamoto M et al. J. Infect Dis. 2018)。また、詳細な年齢別の罹患率と罹患のリスクファクターの解析を行ない、6 ヶ月未満および 1 歳の小児で特に罹患率が高いことが示された (Ueno F. et al. Influenza Other Respir Viruses. 2019)。さらに、特に乳児への感染源を明らかにする目的でコホートデータの解析も行い、同じ家庭に暮らす年長児が乳児への感染源となっている可能性が示唆された (Otomaru H. Open Forum Infect Dis. 2019)。さらにフィリピンのデータを世界保健機関などのサポートを受けたグローバルなネットワークと共有し、その結果はハイインパクトジャーナルに発表した (Shi T et al. Lancet. 2017, Sheltema NM et al. Lancet Glob Health. 2017)。さらに RSV や他のウイルスの感染がその後の呼吸器感染の重症化にどのように影響するかという解析を行い、RSV はその後の呼吸器感染の重症化に関与していないことが明らかになった (Furuse Y et al. J Infect Dis. 2019)。モンゴルにおいてはコホート研究の結果、特に小児において高い RSV 罹患率が明らかになり、ザンビアのウイルスのシークエンスの解析から非常にまれな変異を持つ

RSVが見つかった。

特にフィリピンでのコホート研究の結果詳しい年齢別の罹患率や乳児への感染源として年長児が重要であるということが明らかになったことは、今後のワクチン戦略の策定などに重要な知見であると言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Dembele BPP, Kamigaki T, Dapat C, Tamaki R, Saito M, Saito M, Okamoto M, Igoy MAU, Mercado ES, Mondoy M, Tallo VL, Lupisan SP, Egawa S, Oshitani H. Aetiology and risks factors associated with the fatal outcomes of childhood pneumonia among hospitalised children in the Philippines from 2008 to 2016: a case series study. *BMJ Open*(査読有). 2019 Mar. 30;9(3):e026895. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026895.
2. Ueno F, Tamaki R, Saito M, Okamoto M, Saito-Obata M, Kamigaki T, Suzuki A, Segubre-Mercado E, Aloyon HD, Tallo V, Lupisan SP, Oshitani H; RSV Working Group in the Philippines. Age-specific incidence rates and risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract illness in cohort children under 5 years old in the Philippines. *Influenza Other Respir Viruses* (査読有). 2019 Mar 19. DOI:10.1111/irv.12639.
3. Otomaru H, Kamigaki T, Tamaki R, Okamoto M, Alday PP, Tan AG, Manalo JI, Segubre-Mercado E, Inobaya MT, Tallo V, Lupisan S, Oshitani H. Transmission of Respiratory Syncytial Virus Among Children Under 5 Years in Households of Rural Communities, the Philippines. *Open Forum Infect Dis* (査読有). 2019 Mar. 11;6(3) DOI: 10.1093/ofid/ofz045.
4. Furuse Y, Tamaki R, Okamoto M, Saito-Obata M, Suzuki A, Saito M, Imamura T, Khandaker I, Dapat I, Ueno F, Alday PP, Tan AG, Inobaya MT, Segubre-Mercado E, Tallo V, Lupisan S, Oshitani H. Association Between Preceding Viral Respiratory Infection and Subsequent Respiratory Illnesses Among Children: A Prospective Cohort Study in the Philippines. *J Infect Dis* (査読有). 2019 Jan. 7;219(2):197-205. DOI: 10.1093/infdis/jiy515.
5. Okamoto M, Sakamoto M, Dapat C, Saito M, Saito-Obata M, Tamaki R, Lupisan SP, Oshitani H. Complete Genome Sequences of 12 Human Respiratory Syncytial Virus(Human Orthopneumovirus) Strains Detected in Children with Repeated Subgroup B Infections in the Philippines. *Microbiol Resour Announc*(査読有). 2018 Dec. 6;7(22). pii:e01017-18. DOI:10.1128/MRA.01017-18.
6. Okamoto M, Dapat CP, Sandagon AMD, Batangan-Nacion LP, Lirio IC, Tamaki R, Saito M, Saito-Obata M, Lupisan SP, Oshitani H. Molecular Characterization of Respiratory Syncytial Virus in Children With Repeated Infections With Subgroup B in the Philippines. *J Infect Dis*(査読有). 2018 Aug. 24;218(7):1045-1053. DOI: 10.1093/infdis/jiy256.
7. Metoki T, Okamoto M, Suzuki A, Kitaoka S, Miyabayashi H, Rokugo Y, Onuma R, Noguchi R, Sato T, Watanabe Y, Ohmiya S, Sato K, Nishimura H, Oshitani H, Kumaki S. Concurrent Community Transmission of Enterovirus D68 With Human Rhinoviruses and Respiratory Syncytial Virus Among Children in Sendai, Japan. *Pediatr Infect Dis J*(査読有). 2018 May. ;37(5):394-400. DOI: 10.1097/INF.0000000000001768.
8. Malasao R, Furuse Y, Okamoto M, Dapat C, Saito M, Saito-Obata M, Tamaki R, Segubre-Mercado E, Lupisan S, Oshitani H. Complete Genome Sequences of 13 Human Respiratory Syncytial Virus Subgroup A Strains of Genotypes NA1 and ON1 Isolated in the Philippines. *Genome Announc*(査読有). 2018 Mar. 8;6(10). pii: e00151-18. DOI: 10.1128/genomeA.00151-18.
9. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, Groome MJ, Cohen C, Moyes J, Thorburn K, Thamthitiwat S, Oshitani H, Lupisan SP, Gordon A, Sánchez JF, O'Brien KL; PERCH Study Group, Gessner BD, Sutanto A, Mejias A, Ramilo O, Khuri-Bulos N, Halasa N, de-Paris F, Pires MR, Spaeder MC, Paes BA, Simões EAF, Leung TF, da Costa Oliveira MT, de Freitas Lázaro Emediato CC, Bassat Q, Butt W, Chi H, Amir UB, Ali A, Lucero MG, Fasce RA, Lopez O, Rath BA, Polack FP, Papenburg J, Roglić S, Ito H, Goka EA, Grobbee DE, Nair H, Bont LJ. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*(査読有). 2017 Oct. ;5(10):e984-e991. doi:10.1016/S2214-109X(17)30344-3. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1190.
10. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, Acacio S, Aguayo C, Alassani I, Ali A, Antonio M, Awasthi S, Awori JO,

- Azziz-Baumgartner E, Baggett HC, Baillie VL, Balmaseda A, Barahona A, Basnet S, Bassat Q, Basualdo W, Bigogo G, Bont L, Breiman RF, Brooks WA, Broor S, Bruce N, Bruden D, Buchy P, Campbell S, Carosone-Link P, Chadha M, Chipeta J, Chou M, Clara W, Cohen C, de Cuellar E, Dang DA, Dash-Yandag B, Deloria-Knoll M, Dherani M, Eap T, Ebruke BE, Echavarria M, de Freitas Lázaro Emediato CC, Fasce RA, Feikin DR, Feng L, Gentile A, Gordon A, Goswami D, Goyet S, Groome M, Halasa N, Hirve S, Homaira N, Howie SRC, Jara J, Jroundi I, Kartasasmita CB, Khuri-Bulos N, Kotloff KL, Krishnan A, Libster R, Lopez O, Lucero MG, Lucion F, Lupisan SP, Marccone DN, McCracken JP, Mejia M, Moisi JC, Montgomery JM, Moore DP, Moraleda C, Moyes J, Munywoki P, Mutyara K, Nicol MP, Nokes DJ, Nymadawa P, da Costa Oliveira MT, Oshitani H, Pandey N, Paranhos-Baccalà G, Phillips LN, Picot VS, Rahman M, Rakoto-Andrianarivelo M, Rasmussen ZA, Rath BA, Robinson A, Romero C, Russomando G, Salimi V, Sawatwong P, Scheltema N, Schweiger B, Scott JAG, Seidenberg P, Shen K, Singleton R, Sotomayor V, Strand TA, Sutanto A, Sylla M, Tapia MD, Thamthitawat S, Thomas ED, Tokarz R, Turner C, Venter M, Waicharoen S, Wang J, Watthanaworawit W, Yoshida LM, Yu H, Zar HJ, Campbell H, Nair H; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* (査読有). 2017 Sep 2;390(10098):946-958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
11. Kamigaki T, Aldey PP, Mercado ES, Tan AG, Javier JB, Lupisan SP, Oshitani H, Tallo VL. Estimates of influenza and respiratory syncytial virus incidences with fraction modeling approach in Baguio City, the Philippines, 2012-2014. *Influenza Other Respir Viruses* (査読有). 2017 Jul ;11(4):311-318. DOI: 10.1111/irv.12453.
12. Kamigaki T, Chaw L, Tan AG, Tamaki R, Alday PP, Javier JB, Olveda RM, Oshitani H, Tallo VL. Seasonality of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses and the Effect of Climate Factors in Subtropical-Tropical Asia Using Influenza-Like Illness Surveillance Data, 2010 -2012. *PLoS One* (査読有). 2016 Dec 21;11(12):e0167712. DOI: 10.1371/journal.pone.0167712

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Oshitani H. Burden of RSV and Ideal Vaccination Strategies Through Global Infectious Disease Surveillance Network. 第9回アジア小児感染症学会. 2018.11/10-12. 福岡.
2. Ikuma R. A systematic review of hospitalization rate and case fatality rate for RSV infections. 第9回アジア小児感染症学会. 2018.11/10-12. 福岡.
3. Oshitani H. Cohort studies on infectious diseases in the Philippines for establishing future strategies. 第59回日本熱帯医学会大会 2018.11/9-11/11. 長崎.
4. Kamigaki T. Epidemiology of respiratory syncytial virus infections reported through ILI and sARI surveillance in border province, Mongolia, 2013-2014. 11th International RSV Symposium. 2018.10/31-11/4. Asheville, North Carolina, USA.
5. Okamoto M. Molecular characterization of respiratory syncytial virus in children with repeated infections with subgroup B in the Philippines. 11th International RSV Symposium. 2018.10/31-11/4. Asheville, North Carolina, USA.
6. Otomaru H. A study to evaluate transmissibility among children aged under 5 years in households and its application to a cohort community in the Philippines. 11th International RSV Symposium. 2018.10/31-11/4. Asheville, North Carolina, USA.
7. Bastola S. Expression and Analysis of Fusion(F)Protein of Respiratory Syncytial Virus(RSV). 11th Vietnam Japan Scientific Exchange Meeting. 2018.9/15. 仙台.
8. Okamoto M. Molecular characterization of respiratory syncytial viruses detected from children with repeated infections in the Philippines. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 2018. 1/8-11 Shenzhen, China.
9. Oshitani H. International Collaborative Research on Pediatric Pneumonia between Japan and the Philippines. 17th Conference of the Science Council of Asia. 2017. 6/14-16. Manila, Philippines.
10. Tamaki R. Incidence, Etiology and Severity of Childhood Pneumonia in a Filipino Cohort. 17th Conference of the Science Council of Asia. 2017. 6/14-16. Manila, Philippines.
11. Runghana M. Molecular epidemiology of HRSV in Biliran, the Philippines. 64回日本ウイルス学会学術集会 2016.10/23-25. 札幌.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：斉藤 繭子
ローマ字氏名：Saito Mayuko
所属研究機関名：東北大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：准教授
研究者番号（8桁）：20598031

研究分担者氏名：玉記 雷太
ローマ字氏名：Tamaki Raita
所属研究機関名：東北大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：助教
研究者番号（8桁）：40507919
H30年度は分担者削除

研究分担者氏名：神垣 太郎
ローマ字氏名：Kamigaki Taro
所属研究機関名：東北大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：助教
研究者番号（8桁）：80451524

研究分担者氏名：石井 直人
ローマ字氏名：Ishii Naoto
所属研究機関名：東北大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：教授
研究者番号（8桁）：60291267

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岡本 道子

ローマ字氏名：Okamoto Michiko

研究協力者氏名：齋藤（小畑） 麻理子

ローマ字氏名：Saito-Obata Mariko

研究協力者氏名：古瀬 祐気

ローマ字氏名：Furuse Yuki

研究協力者氏名：乙丸 礼乃

ローマ字氏名：Otomaru Hirono

研究協力者氏名：上野 史彦

ローマ字氏名：Ueno Fumihiko

研究協力者氏名：Dapat Clyde

研究協力者氏名：Socorro P. LUPISAN

研究協力者氏名：Veronica TALLO

研究協力者氏名：Portia P. ALDAY

研究協力者氏名：Edelwisa S. MERCADO

研究協力者氏名：Bastola Sirjan

研究協力者氏名：Rungnapa Malasao

研究協力者氏名：Burmaa Alexander

研究協力者氏名：Isn Od

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。