

平成 21 年 4 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007～2008
課題番号：19604004
研究課題名 (和文) 経口感染型肝炎ウイルス感染症の疫学調査および保健医療向上に関する研究
研究課題名 (英文) Epidemiological survey of water-borne hepatitis virus infection and study on an improvement in public health
研究代表者 阿部賢治 (Kenji Abe) 国立感染症研究所・感染病理部・主任研究官 研究者番号：60130415

研究成果の概要：

東南アジア 4 カ国における HEV の血清疫学調査を実施した結果、HEV-IgG 抗体陽性率はタイ (バンコク)・27%、ベトナム (ホーチミン)・42%、ミャンマー (ヤンゴン)・35%、ネパール (カトマンズ)・66%といずれも高値を示した。年代別抗体獲得率は、16～30 歳代で既に 20% を越えていた。ネパールでは、非 B 非 C 型急性肝炎と診断された 25 例において、14 例 (56%) が IgM クラス HEV 抗体陽性を示した。このうち 3 例で血中 HEV RNA 陽性を示し、その遺伝子解析から HEV ゲノタイプ 1 に属した。

ベトナムの小児における成因不明肝炎の実態を調査した。臨床的に非 B 非 C 型肝炎と診断された急性肝炎 26 例および劇症肝炎 7 例の小児患者を対象とした。その結果、IgM-HAV 抗体が急性肝炎 26 例中 18 例 (69.2%)、劇症肝炎 7 例中 1 例 (14.3%) で検出された。さらに、急性期の血清中を用いた PCR 法にて、HAV RNA が急性肝炎 5 例 (19.2%)、劇症肝炎 2 例 (28.6%) で検出された。HAV RNA 陽性を示した 7 例のうち、2 例 (28.6%) は IgM-HAV 抗体が陰性であった。さらに、HAV RNA 陽性 7 例の PCR 産物を用いて、direct sequence により VP1 領域の塩基配列を決定した後、分子系統樹を近隣結合法にて作成し、ゲノタイプ分類を行った。その結果、全ての分離株はゲノタイプ IA に属した。HAV ベトナム株は、同一クラスターを形成し、近隣のタイやインド株とは異なった集団を形成した。この成績から、ベトナムでは HAV 感染が、非 B 非 C 型急性および劇症肝炎発症に深く関わっていることが示唆された。HAV ベトナム株のゲノムを解析・誌上発表したのは、本研究が初である。

この他、保健医療向上を目指して、ベトナム・ホーチミン市の主要な医療機関にて、血清診断、遺伝子診断、病理診断に関する技術指導を実施した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	2,200,000	0	2,200,000
20 年度	1,300,000	0	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：国際保健医療研究

キーワード：肝炎ウイルス、A型肝炎、E型肝炎、劇症肝炎、小児肝炎、非B非C型肝炎

1. 研究開始当初の背景

肝炎ウイルス感染症は、その感染様式から2種類に大別される。つまり、経口的に感染するA型、E型肝炎ウイルスと血液を介して感染するB型、C型肝炎ウイルスである。前者は、主として汚染された水系で感染が広まり、時に集団発生を起し、公衆衛生上問題となる。この疾患は、上下水道が整備されていない発展途上国でしばしば大きな問題となっている。最近の我々の11ヶ国からなる国際共同研究による成績では、エジプト、ネパール、ロシア、東南アジア地域では、極めて高いE型肝炎ウイルス (HEV) 抗体陽性率を示し注目された。一方、日本、欧米を含めたいわゆる先進国では、患者発生数は少ないものの散発的な発生を認める。先進国における症例の多くは、流行国への旅行と深く関わっていることから、旅行肝炎あるいは輸入肝炎とも呼ばれている。経口感染型ウイルス肝炎が問題となるのは、通常は急性あるいは不顕性感染の経過をとるのが、時に劇症肝炎を誘発し、死の転帰をとる場合があることである。特に妊婦での死亡率が高いことが報告されており、発展途上国での問題はより深刻である。最近E型肝炎は、水系以外の感染経路として、動物由来で伝播 (人獣共通感染症) することも分かってきており、新たな問題を提起している。

2. 研究の目的

本研究は、今までに得られた我々の成績と経口感染型ウイルス肝炎の新たな問題を踏まえて、浸淫国との共同研究を進め、感染経路の解明、病態の把握に加えて、予防・診断法の確立と現地への技術導入を図り、医療保健の向上に貢献することを目的とする。また、今後の人的交流と海外における感染症情報ネットワークの確立も図る。

3. 研究の方法

HAV/HEV 関連抗体 (IgG/IgM) を ELISA 法で、ウイルス核酸を PCR 法で検出した。

PCR 陽性産物は、塩基配列を決定した後、更に分子系統樹解析を行った。

4. 研究成果

(1) 東南アジア 4 カ国における HEV の血清疫学調査を実施した結果、HEV-IgG 抗体陽性率はタイ (バンコク)・27%、ベトナム (ホーチミン)・42%、ミャンマー (ヤンゴン)・35%、ネパール (カトマンズ)・66%といずれも高値を示した。年代別抗体獲得率は、16~30 歳代で既に 20%を越えていた。ネパールでは、非 B 非 C 型急性肝炎と診断された 25 例において、14 例 (56%) が IgM クラス HEV 抗体陽性を示した。このうち 3 例で血中 HEV RNA 陽性を示し、その遺伝子解析から HEV ゲノタイプ 1 に属した。

(2) IgM-HAV 抗体が急性肝炎 26 例中 18 例 (69.2%)、劇症肝炎 7 例中 1 例 (14.3%) で検出された。さらに、急性期の血清中を用いた PCR 法にて、HAV RNA が急性肝炎 5 例 (19.2%)、劇症肝炎 2 例 (28.6%) で検出された。HAV RNA 陽性を示した 7 例のうち、2 例 (28.6%) は IgM-HAV 抗体が陰性であった。さらに、HAV RNA 陽性 7 例の PCR 産物 (VP1 領域) の塩基配列を決定した後、分子系統樹を近隣結合法にて作成し、ゲノタイプ分類を行った。その結果、全ての分離株はゲノタイプ IA に属した。HAV ベトナム株は、同一クラスターを形成し、近隣のタイやインド株とは異なった集団を形成した。この成績から、ベトナムでは HAV 感染が、非 B 非 C 型急性および劇症肝炎発症に深く関わっていることが示唆された。HAV ベトナム株のゲノムを解析・誌上発表したのは、本研究が初である。

(3) 血清診断、遺伝子診断、病理標本作製技術・診断技術に関する技術指導により、その技術レベル向上が認められた。また、現地でのセミナー開催や招待講演を引き受けて、肝炎ウイルス感染症対策の重要性をアピールできたことは、現地における今後の感染症対策確立に貢献できたと信じる。

(4) 本国際共同研究を通じて、発展途上国との間により強い信頼関係が生まれたことから、今後のアジアにおける感染症ネットワーク構想に寄与できると信じる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Kenji Abe, Tetsuya Kiuchi, Koichi Tanaka, Yoshihiro Edamoto, Naoto Aiba, Tetsutaro Sata: Characterization of erythrovirus B19 genomes isolated in liver tissues from patients with fulminant hepatitis and biliary atresia who underwent liver transplantation. *International Journal of Medical Sciences* 4: 105-109, 2007 (査読あり)
2. Ling Lu, Chunhua Li, Fengxiang Gao, Kenji Abe, Hiroaki Okamoto, Curt H. Hagedorn, Donald Murphy: Complete genomes of hepatitis C virus (HCV) subtypes 6c, 6l, 6o, 6p and 6q: completion of a full panel of genomes for HCV genotype 6. *Journal of General Virology* 88: 1519-1525, 2007 (査読あり)
3. Ayano Inui, Sogo Tsuyoshi, Haruki Komatsu, Toshiro Nagai, Kenji Abe, Tomoo Fujisawa: Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: Before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus. *Journal of Medical Virology* 79: 670-675, 2007 (査読あり)
4. Moh Moh Htun, Khin Pyone Kyi, Khin May Oo, San San Oo, Khin Ohmar Lwin, Kenji Abe: Detection of low level HBV DNA by PCR in non-responders of plasma-derived hepatitis B vaccine produced at the Department of Medical Research (Lower Myanmar). *Myanmar Health Sciences Research Journal* 19: 125-130, 2008 (査読あり)
5. Ling Lu, Donald Murphy, Chunhua Li, Shuanghu Liu, Xueshan Xia, Phiet Hoang Pham, Curt H. Hagedorn, Kenji Abe: Complete genomes of three subtype 6t isolates and analysis of many novel HCV variants within genotype 6. *Journal of General Virology* 89: 444-452, 2008 (査読あり)
6. Tran Thien Tuan Huy, Amadou Alpha Sall, Jean Marc Reynes, Kenji Abe: Complete genomic sequence and phylogenetic relatedness of hepatitis B virus isolates in Cambodia. *Virus Genes* 36: 299-305, 2008 (査読あり)
7. Tran Thien Tuan Huy, Trinh Thi Ngoc, Kenji Abe: New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *Journal of Virology* 82: 5657-5663, 2008 (査読あり)
8. Phuc Le Hoang, Khanh Huu Truong, Tung Thanh Tran, Tran Thien Tuan Huy, Kenji Abe: Detection of hepatitis A virus RNA from children patients with acute and fulminant hepatitis of unknown etiology in Vietnam: genomic characterization of Vietnamese HAV strain. *Pediatrics International* 50: 624-627, 2008 (査読あり)

〔学会発表〕（計4件）

1. Kenji Abe: Hepatitis B and C in Asia. 19th National Pediatric Conference of Vietnam Pediatric Association, December 2008, Ho Chi Minh City, Vietnam
2. Ton Thi Thanh Ha, Hoang Le Phuc, Kenji Abe, Keiko Kobayashi: Citrin deficiency in Vietnamese children. 19th National Pediatric Conference of Vietnam Pediatric Association, December 2008, Ho Chi Minh City, Vietnam
3. Han-Chieh Wu, Yuan-Ching Lo, Ih-Jen Su, Kenji Abe: Identification and significance of pre-S deletion mutants in human and woodchuck HBV-related hepatocellular carcinoma. 2nd Ditan International Conference on Infectious Diseases, November 2008, Beijing, China
4. Swan N. Thung, Tung Thanh Tran, Phuc Le Hoang, Ja June Jang, Young Nyun Park, Kenji Abe: Stem cell origin of liver cancers in Asian children. United States and Canadian Academy of Pathology, March 2009, Boston, U.S.A.

〔図書〕（計0件）

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

該当なし

○取得状況（計0件）

該当なし

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部賢治 (Kenji Abe)

国立感染症研究所・感染病理部・主任研究官
研究者番号: 60130415

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

Phuc Le Hoang (ベトナム・ホーチミン第一小児病院消化器科)

Khanh Huu Truong (ベトナム・ホーチミン第一小児病院感染症科)

Tung Thanh Tran (ベトナム・ホーチミン第一小児病院病理科)

Phiet Hoang Pham (ベトナム・ホーチミン医科薬科大学消化器科)