

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17282

研究課題名（和文）ライノウイルス陽性患者が呈した呼吸器症状以外の重症化の機序解明を目指す研究

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms of non respiratory severe symptoms in rhinovirus-positive patients

研究代表者

岡田 和真（Okada, Kazuma）

大阪大学・感染症総合教育研究拠点・特任助教（常勤）

研究者番号：50806354

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：ライノウイルスは呼吸器感染症の原因ウイルスである。一方で、数は少ないながらも心筋炎や脳炎といった呼吸器症状以外の重症化[nRTS (non-Respiratory Tract Symptoms)]を示した患者から検出された事例が存在する。本研究では、nRTSを示した患者より検出されたライノウイルスについて遺伝子解析を行った。その結果、nRTS患者のみより検出されたライノウイルスの血清型にA105が存在した。A105が検出された3人の患者は異なる月日および異なる病院に入院しており、特定の血清型がライノウイルスによるnRTS発症に関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的な風邪の原因ウイルスであるライノウイルスが、下気道感染症のみならず、脳炎や心筋炎・心膜炎を呈した重症患者から検出されている。しかし呼吸器症状以外の患者症状に焦点を当てたライノウイルス感染症の研究は非常に限られており、その病原性発現機序はほとんど不明である。そのような背景の中、本研究では非呼吸器症状を示した患者より検出されたライノウイルスの解析を行い、特定の血清型が非呼吸器症状の発現に関与する可能性を示唆した。本研究は未だ不明な点が多く残るライノウイルスの病原性発現機序の解明に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：Rhinovirus is the causative agent of respiratory tract infections. However, there have been a few cases where rhinoviruses were detected in patients with non-respiratory tract symptoms (nRTS), such as myocarditis and encephalitis. In this study, we performed a genetic analysis of rhinoviruses detected in patients with nRTS. The results showed that the serotype A105 was detected exclusively in patients with nRTS. Three patients with serotype A105 were admitted to different hospitals in various months, suggesting that a specific serotype might be involved in the pathogenesis of rhinovirus-induced nRTS.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ライノウイルス 感冒

## 1. 研究開始当初の背景

ライノウイルスは上気道感染症、いわゆる一般的な風邪の原因ウイルスである。近年、ライノウイルス感染が細気管支炎や肺炎など下気道感染症の原因でもあることが明らかとなってきた。小児のライノウイルス感染では、インフルエンザウイルスよりも患者の入院率や心肺合併症の発生率が有意に高いことも報告されている[1]。

また新型コロナウイルスのマスクによる拡散防止効果を調べた研究において、比較対象にインフルエンザウイルスおよびライノウイルスが用いられている[2]。同研究では、マスクが新型コロナウイルスおよびインフルエンザウイルスの拡散を防止できる一方で、ライノウイルスの拡散は防止できないことを示している。したがって新しい予防措置などの発案のためにも、ライノウイルスの感染機序や病原性を解明する基礎研究が必要である。

ライノウイルスの基礎研究では、これまで一部の実験室株のみが主に用いられてきた。しかしライノウイルスはA、B、Cの3種に分けられ、さらに150以上の血清型に分類される。その上、種間での遺伝子組換えを示唆するウイルスが患者検体より検出されている[3]。このように複雑な遺伝的背景を持つライノウイルスの基礎研究には、実際の患者症状および検体より分離した臨床株の解析が重要となる。

申請者が当時所属していた研究所には当研究所には、患者情報と共に病院から臨床検体が送られてくる。2014～2019年度のライノウイルス陽性となった患者の症状を図1にまとめた。すると呼吸器症状に加え、心筋炎や神経症状を示した患者が確認された。過去には神経症状を呈した患者の髄液からライノウイルスが検出された例も報告されている[4]。

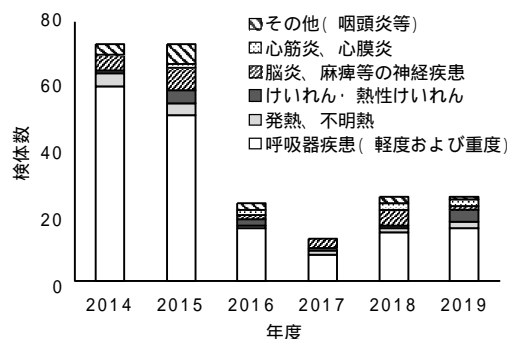


図1 各年度でのライノウイルス陽性となった疾患別検体数

以上の背景より、ライノウイルス感染が呼吸器症状に加え、心筋炎や脳炎といった呼吸器症状以外の重症化[nRTS (non-Respiratory Tract Symptoms)]に關与する可能性を本研究では検討した。

## 2. 研究の目的

心筋炎・心膜炎または神経症状を示したライノウイルス陽性患者において検出されたライノウイルスの遺伝子解析を行い、nRTSの発症に特定のウイルス株もしくは型が關与する可能性を検証する。

## 3. 研究の方法

2014年から2019年まで、当研究所で遺伝子検査によりライノウイルス陽性と判定された基礎疾患のない患者から、検体および患者に関する情報を収集した。本研究では、脳炎、脊髄炎、麻痺、心膜炎、心筋炎をnRTSとした。また上気道および下気道に由来する呼吸器症状を引き起こしていた事例をRTSとした。2015年の検体から検出されたライノウイルスの5'UTR領域をターゲットとしてPCRおよび配列解析を行った。得られた塩基配列情報に基づいて各株の遺伝子型を同定し、系統樹解析を行った。

#### 4. 研究成果

2014年から2019年にかけて、合計でRTS症例216例、nRTS症例31例においてライノウイルスが検出された。各年の内訳を表1に記載した。

表1 各年度においてライノウイルス、もしくはその他のウイルスが陽性となったRTSおよびnRTS患者の症例数

		2014	2015	2016	2017	2018	2019	total
RTS	HRV	76 (43)*	65 (46)	21 (13)	18 (5)	15 (9)	21 (14)	216
	other	100	115	43	20	27	48	353
nRTS	HRV	5 (4)	9 (7)	4 (0)	2 (1)	7 (5)	4 (4)	31
	other	5	5	10	7	9	4	40

(数字)\*: ライノウイルスのみが陽性だった症例数

各年度のうち、2015年において最も多くnRTS患者からライノウイルスが検出された(表1)。2015年のnRTS患者において検出されたウイルスの内訳を図2に示した。ライノウイルスが陽性となった患者は全体のうち9件であり過半数を占め、さらにライノウイルスのみが陽性となったのは7件であった(表1および図2)。2015年において、ライノウイルス陽性nRTS患者件数に特徴が認められたため、同年のライノウイルス陽性検体の遺伝子解析を行うこととした。

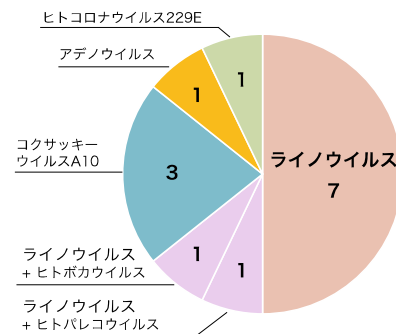


図2 2015年のnRTS患者において陽性となった各ウイルスの症例数

2015年のライノウイルス陽性全74検体から同ウイルスの5'UTR配列を得た。同配列を既報に基づき解析を行い、各血清型を同定した。RTSおよびnRTSにおけるライノウイルスA、B、およびCの件数を表2に示した。

表2 2015年のRTSおよびnRTS患者において検出されたライノウイルスA、B、およびCの件数

	RTS	nRTS	total
ライノウイルスA	38	7	45
ライノウイルスB	4	0	4
ライノウイルスC	23	2	25

このうち、nRTSにおける遺伝子型とその検体数は、A105が3件、A21、A68、A28、A78、C45、C(不明)が各1件であった。A28、A78、C45、およびC(不明)がRTS患者からも検出されたのに対し、A105、A21、およびA68はnRTS患者でのみ検出された。

nRTS患者のみから検出されたライノウイルスの血清型がAのみだったことから、2015年に検出されたライノウイルスAの遺伝子配列を元に系統樹解析を行った(図3)。その結果、A105とA21は5'UTR配列によって構築された系統樹において近縁に位置した。

A105が検出された3人の患者は異なる月日および異なる病院に入院しており、2015年に存在したA105がnRTS発症に関与した可能性が示唆された。また系統樹解析においてA105およびA21が比較的近縁に位置したことから、ライノウイルスの血清型が感染患者の各症状の発現に関与する可能性も示唆された。

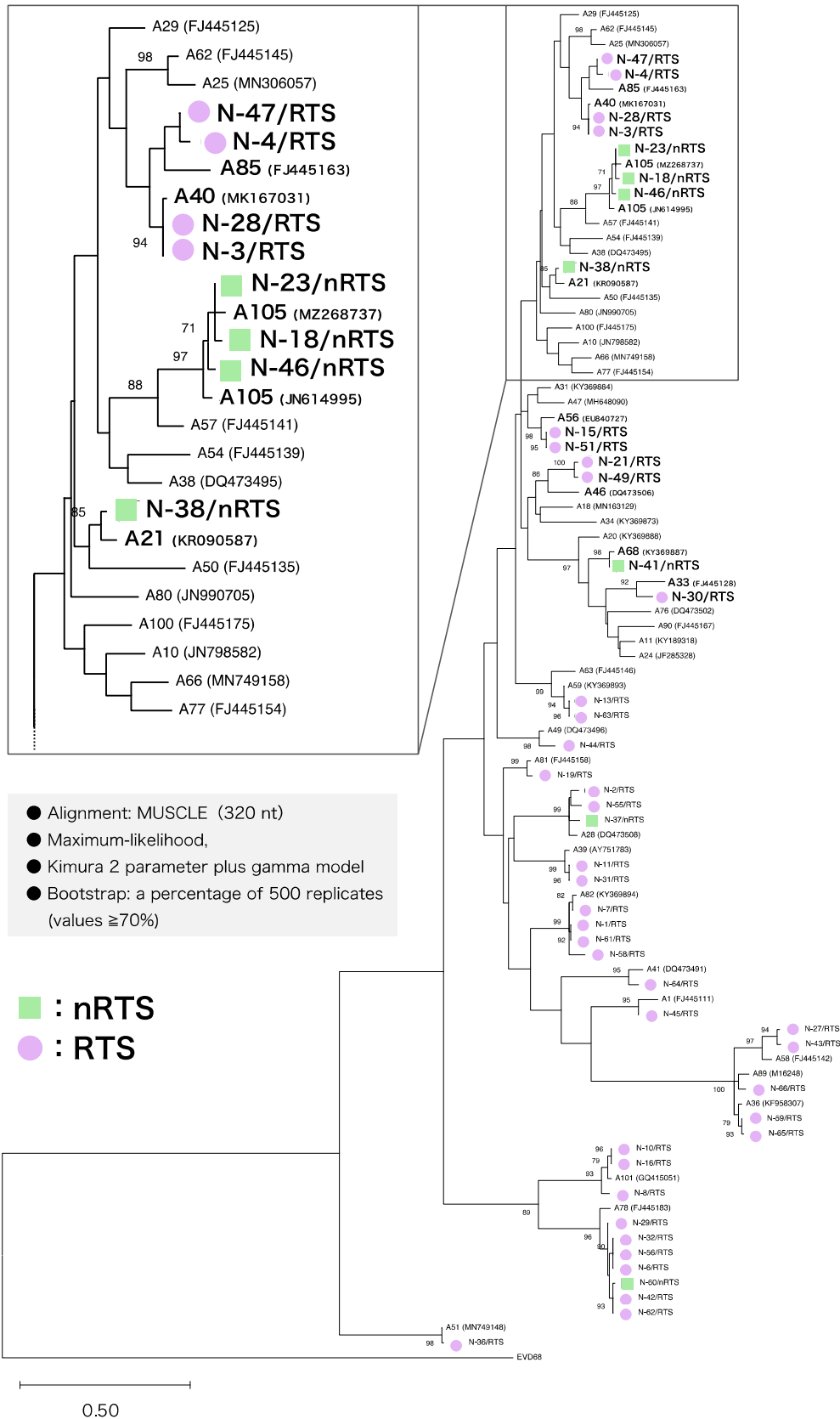


図3 2015年に検出されたライノウイルスAの5'UTR配列に基づいた系統樹解析

<引用文献>

- [1] Asner *et al.*, *Influenza Other Respir Viruses.*, 2014, [2] Nancy *et al.*, *Nat Med.*, 2020, [3] Kim *et al.*, *PLoS One*, 2013, [4] Hazama *et al.*, *Brain Dev.*, 2019

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡田 和真, 山元 誠司, 平井 有紀, 江川 和孝, 牛飼 裕美, 改田 厚
2. 発表標題 2014-2019年度に呼吸器症状以外の重症化が報告されたヒトライノウイルス陽性事例の分析、ならびに検出されたヒトライノウイルスの遺伝子解析
3. 学会等名 第69回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuma Okada, Yuki Hirai, Kazutaka Egawa, Yumi Ushikai, and Atsushi Kaida
2. 発表標題 Genetic analysis of human rhinovirus (HRV) detected from the patients with non-respiratory tract symptoms from 2014 to 2019
3. 学会等名 The 21th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------