

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890016

研究課題名（和文） フィリピン共和国における感染対策を目的としたロタウイルスの分子疫学的研究

研究課題名（英文） Molecular epidemiology study on rotavirus in the Philippines

研究代表者

山本 大 (YAMAMOTO DAI)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50530565

研究成果の概要（和文）：

フィリピン共和国では、ロタウイルスの分子疫学的サーベイランスは現在までほとんど行われていなかった。本課題で、フィリピンの3地域で異なる遺伝子型のロタウイルスが流行していること、また学術的に興味深い遺伝子型を持つロタウイルスが発見された。研究遂行に当たり、フィリピンの感染症におけるリファレンスセンターである熱帯医学研究所スタッフや保健行政担当官、協力病院医師とディスカッションを行い、ロタウイルスサーベイランスの意義を認識してもらい、得られた情報を共有した他、共同で研究を開始した。

研究成果の概要（英文）：

Surveillance on rotavirus using molecular method has not been conducted sufficiently in the Philippines. We have started this study in tertiary hospitals in three regions. We have revealed that different genotypes of rotavirus were circulating in 3 regions and also identified unique rotaviruses which had rare gene segments or constellations. This study also indicated the significance of rotavirus surveillance, through the discussion with regional health officers, doctors in the collaborating hospitals, and the staffs of Research Institute of Tropical Medicines, which was the national reference center for infectious diseases. In addition, the results were shared with them for better understanding.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：ロタウイルス、分子疫学、遺伝子型、フィリピン

1. 研究開始当初の背景

ウイルス性感染性胃腸炎は、世界中で普遍的にみられる疾患であり、特に乳幼児における罹患率は高く、全世界での5歳以下の小児の死亡原因(2000 - 2003年)では、肺炎(19%)に次ぐ第2位(18%)となっている。その起因ウイルスとしては、ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス、アストロウイルス等が挙げられるが、ロタウイルスはその頻度が高く、さらに重症度が強いため、臨床的重要性が高い。発展途上国を中心に、毎年約60万人の乳幼児死亡をもたらしていると推測されている。また、先進国においても、下痢症による入院の起因ウイルスとして高い割合を占め、医療経済的損失も大きい。

ロタウイルスはレオウイルス科ロタウイルス属に分類される、11本に分節化した二本鎖RNAウイルスである。内殻を構成するVP6蛋白の抗原性および遺伝子学的特徴から、A-G群までの7群に分類される。そのうちヒトに感染性を示すものは、A、B、C群の3群であるが、A群は90%以上を占める主要な群であり、その臨床的重要性から、分子疫学的研究は推進されてきた。Genotypingの方法は既に確立されており、外殻を構成し、主要な中和抗原となる2つの構造蛋白をコードするVP7のG遺伝子型(G1-25)、VP4のP遺伝子型(P[1]-[33])に分けられる。一般的にロタウイルスはこの2つの遺伝子型の組み合わせを用いて遺伝子情報として表わされるが、ウイルス学的研究としては、11遺伝子すべての遺伝子型に基づくGenotypingが導入されてきている。

世界各地での分子疫学調査により、その年や地域によって変化があるものの、ヒト感染

性ロタウイルスではG1 P[8]、G2 P[4]、G3 P[8]、G4 P[8]、G9 P[8]が主要な遺伝子型として検出されている。ロタウイルスワクチンは既に開発され、第2世代として、5価ウシ・ヒトロタウイルス組み換え体ワクチン(G1-4、P[8])(RotaTeq)と、単価ヒトロタウイルスワクチン(G1 P[8])(Rotarix)の2つがあり、少なくとも1方が認可されている国は100カ国以上、定期予防接種されている国はアメリカ合衆国など12カ国にのぼっている。ワクチンが定期接種となった国では、導入前後で重症下痢症患者の著明な減少や主要な遺伝子型の割合の変化などが既に報告されているが、いずれもワクチンによる影響なのかどうか、長期的な観察が行われている段階である。ロタウイルスワクチンは日本、フィリピン両国ともに、任意接種となっている。今後はワクチン導入前後でのロタウイルスによる胃腸炎患者の動向や、ワクチンの有効性、遺伝子型の変化を把握するために、継続的な分子疫学的調査が望まれている。

2. 研究の目的

フィリピンでは、他の発展途上国と同様に、ロタウイルスによる下痢症の対策は重要課題となっているが、その疫学調査はほとんど行われていない。そこで本研究では、フィリピン3地域の病院における重症小児下痢症患者の動向を調査し、さらに分子疫学的研究をすることで、当地でのロタウイルス感染対策の基盤的情報を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 事前準備

フィリピンにおける感染症のリファレンスセンターである国立熱帯医学研究所の共同研究者と研究目的や計画についてディスカッションを行い、共同研究を開始させた。下痢症検体を収集する候補の病院を訪問し、フィリピンでの臨床の現場を視察するとともに、病院の担当医師やスタッフの他、地域の保健行政担当官にも、研究の意義や計画について説明した。その結果、フィリピン小児病院（首都圏マニラ）、東ビサヤ地域医療センター（レイテ島タクロバン市）、パラワン州立病院（パラワン島プエルトプリンセサ市）の3病院を選定した。

対象患者は、急性胃腸炎のために上記3病院に入院した5歳以下の小児とした。

また、患者に関する個人情報を得るための質問表のほか、検体の研究目的、利用について患者へ説明する資料、インフォームドコンセントフォームを、英語版、タガログ語版、ワライ語版で作成した。東北大学、フィリピン国立熱帯医学研究所、および協力病院の倫理委員会に研究計画について申請を行い、承認を得た。

(2) 検体の収集

各協力病院において、急性胃腸炎のために入院した5歳以下の小児患者から便検体の採取を行った。収集された検体は、暫時冷凍保存し、定期的に熱帯医学研究所に移送した。収集された全検体に対し、採取日、患者の性別、年齢、居住地等についての情報を、質問表を基に集積し、保存した。また、収集に際してはインフォームドコンセントを十分に行い、同意を得た検体のみを扱った。

(3) ロタウイルスの検出

ロタウイルスの検出および遺伝子型 (G/P

type) の解析を RT-PCR 法によって行った。さらに代表的な株をランダムに選択して、ダイレクトシーケンス法により遺伝子配列を決定し、既知のウイルス株の遺伝子情報とともに系統解析を行った。また、学術的に興味深い遺伝子型を持つロタウイルスについては、全遺伝子配列を決定し、詳細な解析を行うこととした。

また、ノロウイルス GII に対しても、RT-PCR 法により検出を行った。

サーマルサイクラーやシーケンサー等の機器はフィリピン熱帯医学研究所に整備されており、それらを使用した。

4. 研究成果

各病院でのロタウイルスの検出率は約28-67%であり、マニラではG1P[8]ロタウイルス、レイテ島ではG2P[4]ロタウイルスが主要遺伝子型として検出された。パラワン島ではそれらが約半数ずつ検出され、フィリピン3地域では、ロタウイルスの遺伝子型の分布状況は異なっていた。それらは、それぞれ近年世界中で検出されているロタウイルスと同様のものであり、フィリピンにおいても世界各地での流行株の影響を受けていることが示唆された。ただ、パラワン島では学術的に興味深い遺伝子再集合をしたロタウイルスも蔓延していること、レイテ島では頻度は少ないがブタ由来と考えられる珍しい遺伝子型をもつヒトロタウイルスの散発例があり、各地域にユニークなロタウイルスの存在が示唆され、現在詳細な解析を進めている。これらの結果は協力病院医師に定期的にフィードバックし、疫学情報や研究についてのディスカッションを行って連携を深めている。

また、研究遂行に当たり、フィリピンの感染症におけるリファレンスセンターである熱帯

医学研究所スタッフや各地域の保健行政担当
官、協力病院医師とのディスカッションを通
じて、ロタウイルスサーベイランスの意義を
十分に認識してもらった。24年度途中からフ
ィリピンでも、ロタウイルスワクチンの投与
が一部地域で試験的に開始され、それに並行
してナショナルサーベイランスが開始された。
本課題で得られた情報は熱帯医学研究所と共
有し、ナショナルサーベイランスにも協力す
ることとした。

5. 主な発表論文等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 大 (YAMAMOTO DAI)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50530565

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：