

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24249041

研究課題名(和文) アジアにおけるインフルエンザウイルスのトランスミッションダイナミクスと進化

研究課題名(英文) Transmission dynamics and evolution of influenza viruses in Asia

## 研究代表者

押谷 仁 (Oshitani, Hitoshi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80419994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,300,000円

研究成果の概要(和文)：フィリピン・モンゴル・日本の研究サイトにおいてインフルエンザのトランスミッションダイナミクスについての解析を行った。フィリピンではバギオ市およびタクロバン市において、日本の秋田県・大館市においては強化サーベイランスを実施し、モンゴルにおいてはウランバートル市・バガノール地区の地域内コホートを実施した。この結果、地域内でのインフルエンザウイルスの伝播に果たす小児の役割、熱帯地域であるフィリピンにおけるインフルエンザウイルスの伝播維持機構、モンゴルにおける乳児や妊婦での低い罹患率など今後のインフルエンザ対策の確立に有用なデータが得られた。

研究成果の概要(英文)：Transmission dynamics of influenza viruses were analyzed in study sites in three countries; Philippines, Mongolia and Japan. Enhanced surveillance was conducted in Baguio City and Tacloban City in the Philippines and Odate City of Akita Prefecture in Japan, while the community-based cohort study was conducted in Baganuur District of Ulaanbataar City in Mongolia. Through these studies some important epidemiological findings have been obtained, which include; 1) significant role of children in transmission of influenza viruses, 2) transmission and maintenance mechanism of influenza viruses in the Philippines, which is located in tropical area, 3) low incidence of influenza in infants and pregnant women in Mongolia.

研究分野：ウイルス学

キーワード：インフルエンザ トランスミッション モンゴル フィリピン

### 1. 研究開始当初の背景

インフルエンザは人類にとって最も重要な急性感染症である。季節性インフルエンザはほぼ毎年世界的な流行を起こしており、大きな被害をもたらしている。このような季節性インフルエンザの流行は世界のどこかで発生した抗原変異株が世界中に短期間に人から人へと拡散することによって起こり、その過程でさらにウイルスが継続的に変化していくことがわかっている。しかし、このようなダイナミックな伝播・進化の過程がどのように起こっているかについては十分に解明されていない。特に、いまだにデータの限られている熱帯地域などのデータを解析することがグローバルな視点からのインフルエンザ対策には必要である。

### 2. 研究の目的

フィリピン・モンゴル・日本を対象として、疫学およびウイルス学の双方の視点からインフルエンザウイルスのトランスミッションダイナミクスと進化過程、およびそれらに關与する因子を明らかにすることでインフルエンザの伝播および進化についての新たな知見を得ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

これまで地域における疫学研究基盤の整備されているフィリピン・モンゴル・日本でインフルエンザの地域内での伝播過程の解析と同時にウイルス学的な解析を行った。具体的にはそれぞれの研究サイトで以下のような方法で研究を進めた。

#### (1) フィリピン

フィリピンではレイテ島・タクロバン市とその周辺およびルソン島・バギオ市においてインフルエンザおよびその他の呼吸器ウイルスを対象とした強化サーベイランスを実施した。タクロバン市とその周辺ではタクロバン市の Tacloban City Health Center、パ口町の Leyte Provincial Hospital、タナウアン町の Tanauan Rural Health Unit を対象として、これらの医療機関を受診したインフルエンザ様疾患 (Influenza-like Illness: ILI) の患者から検体および疫学情報を収集した。バギオ市ではバギオ市内にある 16 すべての Health Center において ILI を主訴として外来受診した患者と、バギオ市にある 6 つの病院に入院した重症急性呼吸器感染症 (severe acute respiratory illness: sARI) を対象とした。それぞれ検体は Real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) もしくは Conventional PCR でインフルエンザウイルスや Respiratory Syncytial (RS) ウイルスなどの検出を行った。またタクロバン市とその周辺からの検体についてはウイルス分離もあわせて実施した。

#### (2) モンゴル

モンゴルでは首都のウランバートル市郊外のバガノール地区で 6000 人規模の住民を対象にした地域内のコホートの研究を実施した。また 2014 - 15 年シーズンにはバガノール地区のすべての妊婦・6 ヶ月未満の乳児を対象としてインフルエンザおよび RS ウイルスの疾病負荷についての解析を行った。さらに、モンゴル全体のインフルエンザの疫学を明らかにする目的でモンゴルの National Influenza Center と共同でモンゴル全土のインフルエンザサーベイランスのデータ解析も行った。バガノール地区では A 型および B 型インフルエンザと RS ウイルスを同時に検出できる迅速診断キットを用いウイルスを検出し、一部検体については PCR でウイルス検出も行った。

#### (3) 日本

日本においては秋田県・大館市において大館市医師会の協力を得て、インフルエンザ強化サーベイランスを実施し、地域内でのインフルエンザウイルスの伝播パターンの解析を行った。具体的には大館市内の医療機関を受診し迅速診断キットでインフルエンザウイルス陽性となった症例の疫学データを収集するとともに、教育委員会などの協力を得て学校や幼稚園での欠席状況についても情報収集を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) フィリピン

フィリピン・バギオ市でのインフルエンザ強化サーベイランスから得られた 2009 年から 2011 年までのデータ解析からバギオ市におけるインフルエンザによる ILI の罹患率は年間 5.4/1000 人であり、sARI の罹患率は 1.0/1000 人であることが推計され、罹患率は特に 5 歳未満の小児で高いことがわかった (Influenza Other Respir Viruses 2014)。さらに 2009 年の A(H1N1)pdm によるパンデミックの際には 5-14 歳の小中学生の年齢層が流行拡大に重要な役割を果たしていることが明らかとなった (PLoS One 2013)。

タクロバン市およびその周辺での ILI での受診者の解析でも、ILI での受診者の多くは 5 歳未満の小児であったが、インフルエンザウイルスの陽性率は 5 歳以上の小児および成人でより高かった (PLoS One 2015)。

フィリピンにおいてはインフルエンザウイルス特に B 型インフルエンザウイルスは年間を通して伝播していることがこれまでの研究より明らかになっていた。このような伝播パターンがどのようなメカニズムで維持されているかを明らかにする目的で、タクロバン市およびその周辺での強化サーベイランスから検出された B 型インフルエンザについての分子疫学的解析を行った。この結果、一部のウイルスは地域で維持されている一方で、ほかの地域からの新たなウイルスの流

入も見られることがわかった (Virology 2016)。

## (2)モンゴル

モンゴルにおいてはまず 2007 年から 2012 年の国全体のサーベイランスデータを解析し、ILI・sARI いずれも 5 歳未満の小児で最も高い罹患率であることを示した (Influenza Other Respir Viruses 2014)。また、バガノール地区のコホートのデータ解析から妊婦および 6 ヶ月未満の乳児でのインフルエンザ感染は比較的少ないことが明らかになった (PLoS One 2016)。

## (3)日本

日本の大館市においては特に地域内でのインフルエンザの流行に果たす小児の役割について解析を進め、高齢化した地域においても小児が地域内でのインフルエンザの流行に重要な役割を果たしていることが明らかになった (PLoS One 2015, BMC Infect Dis 2015)。

## (4)C 型インフルエンザウイルスの解析

C 型インフルエンザウイルスは一般に A 型や B 型に比べて大規模な流行を起こすことはまれであるが、重症呼吸器感染症を引き起こすこともありこれまで考えられていたよりは重要な病原体である可能性がある。本研究では日本およびフィリピンで検出された C 型インフルエンザについての詳細な遺伝子解析を行った結果、日本とフィリピンの株は同じ Lineage に属するものの遺伝子学的には異なるウイルスであり遺伝子再集合のパターンも異なることがわかった (J Clin Microbiol 2015)。

## (5)RS ウイルスの解析

インフルエンザのトランスミッションダイナミックスの解析を主目的としてデータおよび検体の採取を行ってきたが、フィリピンおよびモンゴルにおいてはインフルエンザウイルスだけではなく RS ウイルスについても同時に検出した。この結果、特に乳幼児においてはインフルエンザウイルスよりも RS ウイルスが重要な役割を果たしていることが明らかになった。またフィリピンにおいては RS ウイルスの分子疫学的解析も進め、Group A の RS ウイルスでは、72 塩基の Duplication を持つ ON1 という遺伝子型のウイルスが 2012 年以降それまで流行の主体であった遺伝子型 NA1 に代わって流行の主体となっていたことが明らかになった (PLoS One 2015)。

## (6)まとめ

フィリピン・モンゴル・日本でのインフルエンザウイルスのトランスミッションダイナミックスの解析から、インフルエンザウイルスのパターンが明らかになった。いずれの

地域でも小児が地域内伝播にとって重要な役割を果たしており、小児でのインフルエンザ対策がインフルエンザの伝播阻止には重要な意味を持つことが示された。出生率がいまだに高く小児の人口に占める割合の高いフィリピンやモンゴルでも、高齢化が高度に進んだ日本の地方都市でも同じような伝播パターンが見られたことは非常に興味深い知見であるといえる。現在、世界保健機関 (WHO) は妊婦および乳児をインフルエンザ感染から守るために、妊婦でのインフルエンザワクチン接種を推奨しているが、妊婦および乳児でのインフルエンザ罹患率は低いことがモンゴルおよびフィリピンの解析結果から明らかになり、インフルエンザワクチン戦略を再検討すべきであることを示唆するデータが得られた。これまで熱帯地域でインフルエンザウイルスがどのように伝播しているかについては十分な知見が得られていなかったが、フィリピンにおける B 型インフルエンザの詳細な分子疫学的解析により地域内でウイルスがどのように伝播しているのかについても明らかになった。

## 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 13 件)

1. Burden of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Infection in Pregnant Women and Infants Under 6 Months in Mongolia: A Prospective Cohort Study. Chaw L, Kamigaki T, Burmaa A, Urtnasan C, Od I, Nyamaa G, Nymadawa P, Oshitani H. PLoS One. 査読有. 2016. 11(2): e0148421. doi:10.1371/journal.pone.0148421.
2. Local persistence and global dissemination play a significant role in the circulation of influenza B viruses in Leyte Island, Philippines. Furuse Y, Odagiri T, Tamaki R, Kamigaki T, Otomaru H, Opinion J, Santo A, Dolina-Lacaba D, Daya E, Okamoto M, Saito-Obata M, Inobaya M, Tan A, Tallo V, Lupisan S, Suzuki A, Oshitani H. Virology. 査読有. 2016. 492:21-4. doi: 10.1016/j.virol.2016.02.001.
3. Molecular Characterization of Human Respiratory Syncytial Virus in the Philippines, 2012-2013. Malasao R, Okamoto M, Chaimongkol N, Imamura T, Tohma K, Dapat I, Dapat C, Suzuki A, Saito M, Saito M, Tamaki R, Pedrera-Rico GA, Aniceto R, Quicho RF,

- Segubre-Mercado E, Lupisan S, Oshitani H. PLoS One. 査読有 . 2015. 10(11): e0142192.doi:10.1371/journal.pone.0142192.
4. Analysis of influenza transmission in the households of primary and junior high school students during the 2012-13 influenza season in Odate, Japan. Kamigaki T, Mimura S, Takahashi Y, Oshitani H. BMC Infect Dis. 査読有 . 2015. ;15:282. doi: 10.1186/s12879-015-1007-8.
  5. Role of Preschool and Primary School Children in Epidemics of Influenza A in a Local Community in Japan during Two Consecutive Seasons with A(H3N2) as a Predominant Subtype. Mimura S, Kamigaki T, Takahashi Y, Umenai T, Kudou M, Oshitani H. PLoS One. 査読有 . 2015. 10(5): e0125642. doi:10.1371/journal.pone.0125642.
  6. Influenza and other respiratory viruses detected by influenza-like illness surveillance in Iyete island, the Philippines, 2010-2013. Otomaru H, Kamigaki T, Tamaki R, Opinion J, Santo A, Daya E, Okamoto M, Saito M, Tallo V, Lupisan S, Suzuki A, Oshitani H. PLoS One. 査読有 . 2015. 10(4): e0123755. doi:10.1371/journal.pone.0123755.
  7. Molecular Epidemiology of Human Rhinovirus infection in Mongolian 2008-2013. Tsatsral S, Xiang Z, Fuji N, Maitsetseg C, Khulan J, Oshitani H, Wang J, Nymadawa P. Jpn J Infect Dis. 査読有 . 2015. ;68(4):280-7. doi:10.7883/yoken.JJID.2014.090.
  8. Isolation and characterization of influenza C viruses in the Philippines and Japan. Odagiri T, Matsuzaki Y, Okamoto M, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Lupisan SP, Sombrero LT, Hongo S, Oshitani H. J Clin Microbiol. 査読有 . 2015. ;53(3):847-58. doi: 10.1128/JCM.02628-14.
  9. Analysis of medical consultation interval between the symptom onset and consultation observed in multiple medical facilities in Odate city, Japan, 2011/2012 and 2012/2013 seasons. Huo X, Kamigaki T, Mimura S, Takahashi Y, Oshitani H. J Infect Chemother. 査読有 . 2014. ;20(6):370-4. doi: 10.1016/j.jiac.2014.02.005.
  10. School closures during the 2009 influenza pandemic: national and local experiences. Cauchemez S, Van Kerkhove MD, Archer BN, Cetron M, Cowling BJ, Grove P, Hunt D, Kojouharova M, Kon P, Ungchusak K, Oshitani H, Pugliese A, Rizzo C, Saour G, Sunagawa T, Uzicanin A, Wachtel C, Weisfuse I, Yu H, Nicoll A. BMC Infect Dis. 査読有 . 2014. 14:207. doi:10.1186/1471-2334-14-207.
  11. Epidemiology and impact of influenza in Mongolia, 2007 - 2012. Burmaa A, Kamigaki T, Darmaa B, Nymadawa P, Oshitani H. Influenza Other Respir Viruses. 査読有 . 2014. ;8(5):530-7. doi: 10.1111/irv.12268.
  12. Estimating influenza outpatients' and inpatients' incidences from 2009 to 2011 in a tropical urban setting in the Philippines. Tallo VL, Kamigaki T, Tan AG, Pamaran RR, Alday PP, Mercado ES, Javier JB, Oshitani H, Olveda RM. Influenza Other Respir Viruses. 査読有 . 2014. 8(2):159-68. doi: 10.1111/irv.12223.
  13. Epidemiological Characterization of Influenza A(H1N1)pdm09 Cases from 2009 to 2010 in Baguio City, the Philippines. Pamaran RR, Kamigaki T, Hewe TT, Flores KM, Mercado ES, Alday PP, Tan AG, Oshitani H, Olveda RM, Tallo VL. PLoS One. 査読有 . 2013. 8(11):e79916. doi: 10.1371/journal.pone.0079916.
- [学会発表](計 6 件)
1. Oshitani H, Burmaa A. Influenza Disease Burden in Mongolia. WHO Technical Consultation on Influenza Disease Burden. 2015年12月8日~10日. Geneva(Switzerland)
  2. Liling Chaw. Epidemiology Of Influenza Infection Among Pregnant Women And Children Under 6 Months In Mongolia, 2013/14 and 2014/15 season: A Prospective Cohort Study. 1st The International Meeting on Respiratory Pathogens (IMRP) 2015. 2015年9月2日~4日. Singapore(Singapore).
  3. Liling Chaw. Epidemiology Of Influenza Infection Among Pregnant Women And

Children Under 6 Months In Mongolia, 2013/14 and 2014/15 season: A Prospective Cohort Study. Third ISIRV-Antiviral Group Conference "Influenza and Other Respiratory Virus Infections: Advances in Clinical Management". 2014年6月4日~6日. 新宿(東京).

4. Hitoshi OSHITANI. Influenza Disease and Epidemiology. WHO The First Meeting on Seasonal Influenza Vaccines in the Western Pacific Region. 2012年10月23日~24日. Manila(The Philippines)
5. Hitoshi OSHITANI. Influenza surveillance in resource poor countries. An ISIRV International Conference on Seasonal and Pandemic Influenza :Incidence, Severity and Impact 2012. 2012年9月5日~8日 Munich(Germany).
6. Hitoshi OSHITANI. Evidence gaps for informing policy development: burden of disease in Asia Pacific Region. The First Asia Pacific Influenza Summit. 2012年6月12日~13日. Bangkok(Thailand).

〔図書〕 なし

〔産業財産権〕 なし

〔その他〕 なし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

押谷 仁 (OSHITANI, Hitoshi)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80419994

##### (2)研究分担者

神垣 太郎 (KAMIGAKI, Taro)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：80451524

鈴木 陽 (SUZUKI, Akira)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20443989

平成25年10月3日所属機関 異動により研究協力者に変更

##### (3)研究協力者

齊藤(小畑)麻理子 (SAITO-OBATA, Mariko)  
岡本 道子 (OKAMOTO, Michiko)  
斉藤 繭子 (SAITO, Mayuko)  
玉記 雷太 (TAMAKI, Raita)  
古瀬 祐気 (FURUSE, Yuki)  
貫和 奈央 (NUKIWA, Nao)

Irona KHANDAKER

岡田 貴志 (OKADA, Takashi)  
小田切 崇 (ODAGIRI, Takashi)  
今川 稔文 (IMAGAWA, Toshifumi)  
三村 敬司 (MIMURA, Satoshi)  
今村 忠嗣 (IMAMURA, Tadatsugu)  
光齋 久人 (KOSAI, Hisato)

Liling CHAW

刘 晓芳 (Liu XIAOFANG)

Ngako Kadji Francois Marie  
大野 歩 (OHNO, Ayumu)  
乙丸 礼乃 (OTOMARU, Hisano)  
当广 謙太郎 (TOHMA, Kentaro)  
大谷 可奈子 (OHTANI, Kanako)  
霍 翔 (Xiang Huo)  
高橋 義博 (TAKAHASHI, Yoshihiro)  
藤 直子 (FUJI, Naoko)  
松崎 葉子 (MATSUZAKI, Yoko)  
本郷 誠治 (HONGO, Seiji)

フィリピン国 RITM 所属

S. Lupisan  
A. Tandoc  
V. Tallo  
A. Tan  
P. Alday

モンゴル国 National Influenza Center 及び National Centre of Communicable Diseases 所属

P. Nymadawa  
G. Nyamaa  
A. Burmaa  
B. Darmaa  
N. Bayasgalan  
I. Od  
S. Tsatsral  
C. Maitsetseg