

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461569

研究課題名(和文) 新生児ヒトパレコウイルス3型感染症発症のメカニズム 移行抗体の役割 -

研究課題名(英文) Mechanisms of Onset of Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates -A role of Transfer Antibodies-

研究代表者

齋藤 昭彦 (Saitoh, Akihiko)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：30531389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトパレコウイルス3型(HPeV3)は、新生児と早期乳児に敗血症と脳髄膜炎をきたす重要な新興感染症である。我々は、1) 正期産児の臍帯血、2) 重篤なHPeV3関連疾患に罹患した45名の新生児と早期乳児を対象にHPeV3に対する中和抗体を測定した。その結果、1) 約40%の児で、HPeV3に対する抗体価が低く、2) 発症時の抗体価は低値で、その後、生後3、6か月での抗体価はすべての患者で高い値を示した。以上より、移行抗体が、重篤なHPeV3関連の疾患において重要であることが明確となった。

研究成果の概要(英文)：Human parechovirus type 3 (HPeV3) is an emerging infection causing sepsis and meningoencephalitis in neonates and young infants. To understand the pathogenesis of HPeV3 infection, we measured 1) neutralizing antibody titers to HPeV1, HPeV3, and HPeV6 in cord blood samples from term infants and 2) 45 neonates and young infants diagnosed as having severe HPeV3-related diseases. As results, antibodies to HPeV1, HPeV3, and HPeV6 in cord blood samples were similar among 3 types ( $P = 0.17$ ), and 40% of samples was low titers against HPeV3. Among the patients, 42/45 (93%) had a neutralizing antibody titer to HPeV3  $<1:4$ , and the remaining 3/45 (7%) had low neutralizing antibody titers, ie,  $<1:16$  at disease onset. Subsequent antibody titers increased to  $>1:512$  in all patients who underwent follow-up examinations at ages 3 months and 6 months. These results indicate that transfer antibodies are important in neonates and young infants with severe HPeV3-related diseases.

研究分野：小児感染症

キーワード：ヒトパレコウイルス3型 新生児 移行抗体 敗血症 髄膜脳炎

### 1. 研究開始当初の背景

2004年に発見されたヒトパレコウイルス3型 (Human Parechovirus Type 3, HPeV3)は、新興感染症の1つであり、新生児や早期乳児に敗血症や脳髄膜炎などの重篤な疾患を引き起こす。症例の中には、後遺症を残したり、死亡することもあるため、近年、注目が集まっている感染症である。なぜ、HPeV3が新生児や早期乳児にのみ、重篤な感染症をきたすのかについての研究はない。

### 2. 研究の目的

この研究の目的は、母親からの移行抗体が HPeV3 感染症の防御に重要な役割を果たしているという仮説の基、

(1) 正産で生まれた児の臍帯血を用いて HPeV1、3、6 の血清型別の抗体価を中和試験法を用いて測定すること

(2) HPeV3 関連の重篤な病気に罹患した児の罹患時とその後の抗 HPeV3 抗体価を経時的に測定することである。

### 3. 研究の方法

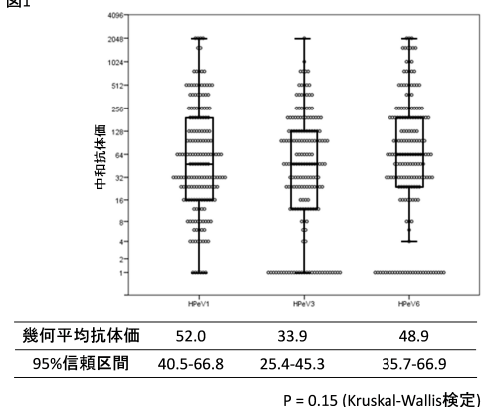
(1) 新潟大学小児科の関連医療施設で出生した正産児の臍帯血を検体とした。検体は、施設で血清が分離され、-20Cで保管後、新潟大学小児科研究室に移送され、HPeV1、3、6 に対する中和抗体価を LLC-MK2 細胞を用いて測定した。

(2) 2013年-2014年に新潟県内の医療機関に、発熱を主訴に来院し、敗血症、脳髄膜炎の疑いで入院した生後4か月未満の乳児を対象とした。血清、髄液を用い、リアルタイムPCR法によって HPeV3 が陽性であった場合を HPeV3 感染児とした。HPeV3 感染児は、発症後、フォローアップされ、生後3か月、6か月、(その後、1歳と3歳)の時点で血清が採取され、と同様に、HPeV3 に対する中和抗体価を LLC-MK2 細胞を用いて測定した。

### 4. 研究成果

(1) 2013年-2014年に新潟県内の医療機関で出生した正産児の臍帯血175検体(母体年齢:中央値32歳、範囲16歳-44歳)を対象とした。その結果、臍帯血における HPeV1,3,6 に対する中和抗体の幾何平均抗体価の間には有意な差はなかった( $P = 0.15$ , 図1)。

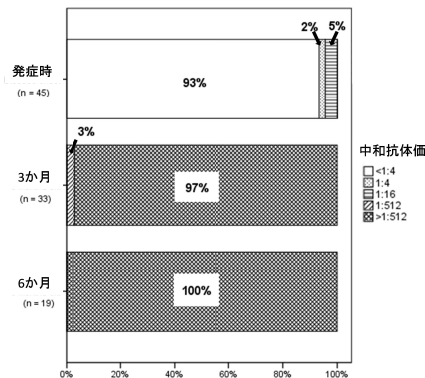
図1



1:32 をカットオフに設定すると、臍帯血における中和抗体保有率は HPeV1 65%、HPeV3 61%、HPeV6 71%であり、有意差はなかった( $P = 0.12$ )。しかしながら、約40%の新生児が HPeV3 に対する移行抗体を保有しておらず、重症 HPeV3 感染症に感受性があると考えられた。

(2) 2013年-2014年に新潟県内の医療機関に入院し、血清、髄液を用いたPCR法によって重症 HPeV3 感染症と診断された新生児、早期乳児は45症例(年齢:中央値1か月、範囲:4生日-3か月21日)であった。HPeV3 感染児の中和抗体価をみると、発症時は93%(42/45)が中和抗体をもっておらず、残りの7%(3/45)も1:16以下で低値であった(図2)。

図2



そして、生後3か月、6か月の時点では全例で1:512以上に中和抗体価が上昇していた。

以上より、母親からの移行抗体が、新生児・早期乳児の重症HPEV3感染症において重要な役割を果たすことが示唆された。

#### 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7件)

1. Aizawa Y, Izumita R, Saitoh A. Human parechovirus type 3 infection: An emerging infection in neonates and young infants. J Infect Chemother (accepted).
2. Aizawa Y, Koyama A, Ishihara T, Onodera O, Saitoh A. Performance of a real-time PCR-based approach and droplet digital PCR in detecting human parechovirus type 3 RNA. J Clin Virol. 2016;84:27-31.
3. Saitoh A. Re: Severe Human Parechovirus Infections in Infants and the Role of Older Siblings (Letter). Am J Epidemiol. 2016;184:603-604
4. Aizawa Y, Suzuki Y, Watanabe K, Oishi T, Saitoh A. Clinical Utility of Serum Samples for Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Young Infants: The 2014 Epidemic in Japan. J Infect 2016;72:223-32.
5. Nirei J, Aizawa Y, Okazaki M, Kobayashi A, Onozuka J, Numata O, Oishi T, Saitoh A. Human Parechovirus Type 3 Infection: A Cause of Apnea in

Premature Infants. Pediatr Int 2016;58:400-402.

6. Aizawa Y, Yamanaka T, Watanabe K, Oishi T, Saitoh A. Asymptomatic Children Might Transmit Human Parechovirus Type 3 to Neonates and Young Infants. J Clin Virol 2015;70:105-8.

7. Aizawa Y, Watanabe K, Oishi T, Hirano H, Hasegawa I, Saitoh A. A Role of Maternal Antibodies in Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Young Infants. Emerg Infect Dis 2015;21:1966-72.

〔学会発表〕(計6件、国際学会のみ)

1. Izumita R, Aizawa Y, Watanabe K, Saitoh A. A Role of Intravenous Immunoglobulin in Human Parechovirus Type 3 Infection in an in vitro Model. Infectious Disease Society of America, 54th Annual Meeting, October 26 - 30, 2016 ニューオーリンズ市(米国)
2. Aizawa Y, Watanabe K, Oishi T, Saitoh A. Factors Associated with Clinical Manifestations of Neonates and Young Infants Infected with Human Parechovirus Type 3 -From 2014 Epidemic in Japan-. Infectious Disease Society of America, 53rd Annual Meeting, October 7 - 11, 2015 サンディエゴ市(米国)
3. Aizawa Y, Oishi Y, Saitoh A. Skin Mottling is a Diagnostic Clue of Human Parechovirus Type 3 Infection. The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research/ 118th Annual Meeting of Japan Pediatric Society Joint Meeting, Osaka, Japan. April 15 - 18, 2015. 国際会議場(大阪府大阪市)
4. Aizawa Y, Watanabe K, Oishi T, Hirano H, Hasegawa I, Saitoh A. Role of Maternal Antibodies in Human Parechovirus Type 3 Infection in Neonates and Young Infants. The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research/ 118th Annual Meeting of Japan Pediatric Society Joint Meeting, Osaka, Japan. April 15 - 18, 2015. 国際会議場(大阪府大阪市)
5. Nirei J, Aizawa Y, Oishi T, Okazaki M, Kobayashi A, Onozuka J, Osamu N, Saitoh A. Human Parechovirus Type 3 (HPEV3)

Infection as a Cause of Apnea in Premature Infants. Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, October 8 - 12, 2014 フィラデルフィア市(米国)

6. Aizawa Y, Watanabe K, Suzuki Y, Oishi T, Hirano H, Hasegawa I, Saitoh A. Role of Maternal Antibodies in Human Parechovirus Type 3 Infection in Young Infants. Infectious Disease Society of America, 52nd Annual Meeting, October 8 - 12, 2014 フィラデルフィア市(米国)

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

なし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

齋藤 昭彦(Saitoh, Akihiko)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：30531389

##### (2)研究分担者

渡邊 香奈子(Watanabe, Kanako)  
新潟大学・医歯学系・准教授  
研究者番号：80626094

##### (3)連携研究者

なし

##### (4)研究協力者

相澤 悠太(Aizawa, Yuta)