

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01072

研究課題名（和文）グローバルな視点からのRSウイルス制御のための疫学研究

研究課題名（英文）Epidemiological study for control of respiratory syncytial virus from a global perspective

研究代表者

押谷 仁 (Oshitani, Hitoshi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80419994

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,600,000円

研究成果の概要（和文）：Respiratory Syncytial Virus (RSV)は小児重症呼吸器感染症の最も重要な原因の1つであり、低・中開発国を中心として年間10万人以上の小児が死亡していると推計されている。この研究ではフィリピンとザンビアにおいて、RSVの伝播動態やウイルスの進化を解明するために疫学的解析やウイルス学的解析を行った。この結果、RSVの家庭内感染の実態を明らかにするとともに、COVID-19パンデミック前後におけるRSVのウイルス進化のパターンなども明らかにした。これらの結果は、今後のワクチン戦略を含めた対策の立案に資するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RSウイルスは特に低・中開発国において小児の重要な死因の1つであり、その対策の確立が求められている。現在新たなワクチンやモノクローナルの抗体の開発が進んでいるが、低・中開発国ではRSVに関するデータが十分には得られていない。この研究ではフィリピンにおいて、RSVの家庭内伝播の実態など伝播動態を明らかにすることでワクチン戦略の立案に重要な知見が得られた。また世界保健機関などにもデータを提供し、低中開発国でのRSVの疾病負荷について新たな知見が得られるとともに、パンデミックを起こしたCOVID-19がRSVの分子進化過程に与えた影響などについても明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Respiratory Syncytial Virus (RSV) is one of the most important causative agents for acute lower respiratory infections among children. It is estimated that more than 100,000 children die every year due to RSV infections. Most of these deaths occur in low- and middle-income countries. In this research, epidemiological and virological analysis was conducted in the Philippines and Zambia to define transmission dynamics and molecular evolution of RSV. We revealed transmission patterns in households and molecular evolution before and after COVID-19 pandemic. These results can contribute to establishing control strategies for RSV, including vaccination strategies.

研究分野：ウイルス学

キーワード：RSウイルス フィリピン ザンビア 重症急性呼吸器感染症 家庭内感染 ウイルス進化

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在も多くの小児が低・開発国では死亡しており、その主要原因の1つが急性呼吸器感染症である。近年の研究で、RSウイルスは世界のどの地域でも小児の重症急性呼吸器感染症の最も重要な原因であることが明らかになっている。RSウイルスに対するワクチン開発は進んでいるものの、現在も実用化されたワクチンは存在していない。有効なワクチン戦略を確立するための課題として疫学データが不足していることがある。本研究ではこれまで代表者が実施してきたフィリピンにおけるRSウイルスのコホート研究を継続して実施するとともに、新たにカンボジア・ザンビアにおいてコホート研究を立ち上げ、RSウイルスの年齢階層別の罹患率、再感染の実態、乳児への感染源の解明、疫学モデル作成に必要なパラメーターの解析などを行おうとするものである。これらの国々で共通のプロトコールで疫学研究を実施することで、特にRSウイルスの疾病負荷の高い中・低開発国で有効なワクチン戦略を確立するために必要なデータを提示することを目指す。

2. 研究の目的

これまでのRSウイルスの研究、特に低・中開発国での研究の多くは病院ベースのものである。しかし、病院ベースの研究では必ずしもRSウイルス感染の全体像を反映しているとは限らない。例えば、入院患者を対象とした研究では、RSウイルスによる入院患者のほとんどが乳幼児というデータとなることが多い。しかし実際には乳幼児がより入院しやすいというバイアスがあるため、病院ベースの研究では年長児の重症例を過小評価することになる。また、再感染の実態などを明らかにするためには、特定の子供を長期にわたりフォローアップするコホート研究を実施する必要がある。しかし、通常のコホート研究は多大な労力と研究資金を必要とする。代表者らは地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム(SATREPS)、感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)、科学研究費(基盤A)などの支援を受けてコホート研究をフィリピンのピリラン島という小規模な島で実施している。この研究の成果はRSウイルスの再感染のメカニズムの解析(Okamoto M et al. J Infect Dis 2018)やRSウイルスなどのウイルス感染後の呼吸器感染への影響の解析(Furuse Y et al. J Infect Dis 2018)などのかたちで発表してきている。現在は、RSウイルスの伝播ダイナミクスを解明することに特化した小規模なコホート研究を同じピリラン島で実施している。ピリラン島のような大きな都市から離れた場所でも、RSウイルスの感染は2歳未満の小児ではおよそ0.2-0.3 / child-year程度の頻度で起こることが明らかになっており、300-400人規模の小規模なコホート研究でも複数年研究を継続することにより、十分なデータ解析ができることが確認されている。さらに、2歳未満の小児のRSウイルス感染は重症化することが多く、ピリラン島のデータでも2歳未満の感染者の8割以上が何らかの医療機関を受診していることがわかっている。このため、医療機関でのスクリーニングでほとんどの感染例が把握可能であり、最小限の資源投入で有用なデータが得られるコホート研究を立ち上げることが可能である。

これまでの低・中開発国でのRSウイルスに関するコホート研究は非常に限られているが、これらの研究も単一のサイトで短期間のみ行われたものがほとんどである。例えばケニアで実施されたコホート研究では300人程度の出生コホートを対象として1年半程度フォローしたものである(Nokes J et al. J Infect Dis, 2004)。しかし、RSウイルスの流行は流行ウイルスのサブグループや遺伝子型によって流行動態が大きく異なる。このため限られた場所での1~2シ

ーズンの解析をするだけでは伝播パターンの解析には不十分である。代表者らはフィリピン・ピリラン島ですでに 5 シーズンにわたるデータの蓄積があり、このコホートを継続することで流行ごとの違いに依存しないデータの解析ができる体制が出来上がっている。また、ピリラン島のコホートはフィリピンの一地域のみを対象としているが、これに加えカンボジア・ザンビアで共通のプロトコルでデータを取得・解析することで、広く低・中開発国全体に広く通用する疫学情報を得ることが可能となり、今後のグローバルな対策の確立のために有益な情報が得られる。

3．研究の方法

近年、感染症対策の有効性を検証するために、数理モデルを活用した方法が活用されている。RS ウイルスにもそのようなアプローチが考えられている (Acedo L et al. *Epidemiol & Infect*, 2010)。しかし、RS ウイルスについては世代時間 (1 人の感染者が感染してから次の感染者に感染させるまでの期間) や基本再生産数 (1 人の感染者が平均して何人のヒトに感染させるか) といったウイルスの伝播を規定する基本的なパラメーターがわかっていないことが数理モデル構築の障害となっている。このため本研究ではこれらのパラメーターを解析し、より正確な数理モデルを構築することでワクチンを含む対策の有用性を検証する。

4．研究成果

RS ウイルスは特に低・中開発国において小児の重要な死因の 1 つであり、その対策の確立が求められている。現在新たなワクチンやモノクローナルの抗体の開発が進んでいるが、低・中開発国では RSV に関するデータが十分には得られていない。この研究ではフィリピンにおいて、RSV の家庭内伝播の実態など伝播動態を明らかにすることでワクチン戦略の立案に重要な知見が得られた。また世界保健機関などにもデータを提供し、低中開発国での RSV の疾病負荷について新たな知見が得られるとともに、パンデミックを起こした COVID-19 が RSV の分子進化過程に与えた影響などについても明らかにした。

COVID-19 パンデミックによる渡航制限のために研究の実施が遅れていたが、2023 年度にはザンビアおよびフィリピンにおいて、COVID-19 パンデミック後の検体の解析を進めることができた。その結果、ザンビアにおいてはこれまでザンビア国内で独自の進化を遂げていたウイルスが COVID-19 のパンデミック後は検出されなかったことや、パンデミックによる制限が解除されてから、多くの新規のウイルスの流入があり、その結果これまでよりは規模の大きな流行につながったことなどが示された。この結果は国際学術誌に投稿し、アクセプトされた。また、フィリピンにおいては 2022 年後半から検体の採取を再開したが、再開後は RSV-B の流行が遷延していたことが観察された。これらのウイルスの遺伝子を解析した結果、COVID-19 流行後 B.D.4.1.1 が検出されていたが、その後別の遺伝子配列をもつ B.D.E.1 に流行株が変わっていったことが示された。新たに検出された B.D.E.1 は G タンパクの Hypervariable Region に多くのアミノ酸変異を持っており、そのことが流行の遷延につながった可能性がある。また、ザンビアとフィリピンの代表的な株について Whole Genome Sequence も行い、フィリピンの検体については家族内感染と遺伝子変異の関連についての解析を進めることができた。さらに世界保健機関 (WHO) など国際的ネットワークに疫学情報を提供し、グローバルな疾病負荷の解析に貢献した。当初研究を実施する予定だったカンボジアについては、十分な研究期間を確保することができず研究の実施を断念した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 8件/うちオープンアクセス 9件）

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Otomaru Hirono, Sornillo Johanna Beulah T, Kamigaki Taro, Bado Samantha Louise P, Okamoto Michiko, Saito-Obata Mariko, Inobaya Marianne T, Segubre-Mercado Edelwisa, Alday Portia P, Saito Mayuko, Tallo Veronica L, Quiambao Beatriz P, Oshitani Hitoshi, Cook Alex R | 4. 巻 190 |
| 2. 論文標題 Risk of Transmission and Viral Shedding From the Time of Infection for Respiratory Syncytial Virus in Households | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Epidemiology | 6. 最初と最後の頁 2536 ~ 2543 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/aje/kwab181 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Furuse Yuki, Tamaki Raita, Suzuki Akira, Kamigaki Taro, Okamoto Michiko, Saito-Obata Mariko, Nakagawa Emiko, Saito Mayuko, Segubre-Mercado Edelwisa, Tallo Veronica, Lupisan Socorro, Oshitani Hitoshi | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Epidemiological and clinical characteristics of children with acute respiratory viral infections in the Philippines: a prospective cohort study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Microbiology and Infection | 6. 最初と最後の頁 1037.e9 ~ e14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmi.2020.09.017 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Otani Kanako, Saito Mayuko, Okamoto Michiko, Tamaki Raita, Saito-Obata Mariko, Kamigaki Taro, Lirio Irene C., Segubre-Mercado Edelwisa, Tallo Veronica, Lupisan Socorro, Oshitani Hitoshi | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Incidence of lower respiratory tract infection and associated viruses in a birth cohort in the Philippines | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases | 6. 最初と最後の頁 313 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-022-07289-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Dapat Clyde, Kumaki Satoru, Sakurai Hiroki, Nishimura Hidekazu, Labayo Hannah Karen Mina, Okamoto Michiko, Saito Mayuko, Oshitani Hitoshi | 4. 巻 89 |
| 2. 論文標題 Gene signature of children with severe respiratory syncytial virus infection | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pediatric Research | 6. 最初と最後の頁 1664 ~ 1672 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-020-01347-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Mazur Natalie I, Lowensteyn Yvette N, Willemsen Joukje E, CHAMPS Network the RSV GOLD Study Group | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 Global Respiratory Syncytial Virus-Related Infant Community Deaths | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Infectious Diseases | 6. 最初と最後の頁 S229 ~ S237 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciab528 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Lowensteyn Yvette N., Willemsen Joukje E., Mazur Natalie I., Scheltema Nienke M., van Haastregt Nynke C. J., Buuren Amber A. A. ten, van Roessel Ichelle, Scheepmaker Dunja, Nair Harish, van de Ven Peter M., Bont Louis J., on behalf of the RSV GOLD Study Group | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Nosocomial RSV-related In-hospital Mortality in Children <5 Years: A Global Case Series | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Pediatric Infectious Disease Journal | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/INF.00000000000003747 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Carbonell-Estrany Xavier, Simoes Eric AF, Bont Louis Ji, Oshitani Hitoshi, et al. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Prioritising respiratory syncytial virus prevention in low-income and middle-income countries | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The Lancet Global Health | 6. 最初と最後の頁 e655 ~ e657 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2214-109X(23)00165-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Bont Louis, Krone Manuel, Harrington Lauriane, Nair Harish, Nolan Terry, Oshitani Hitoshi, Salisbury David | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Respiratory syncytial virus: Time for surveillance across all ages, with a focus on adults | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Global Health | 6. 最初と最後の頁 3008 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7189/jogh.14.03008 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Simusika Paul, Okamoto Michiko, Dapat Clyde, Muleya Walter, Malisheni Moffat, Azam Sikandar, Imamura Takeaki, Saito Mayuko, Mwape Innocent, Mpabalwani Evans, Monze Mwaka, Oshitani Hitoshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Characterization of human respiratory syncytial virus in children with severe acute respiratory infection before and during the COVID-19 pandemic | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 IJID Regions | 6. 最初と最後の頁 100354 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijregi.2024.03.009 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計0件

〔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 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 岡本 道子 (Okamoto Michiko) (10593981) | 東北大学・医学系研究科・助教 (11301) | |
| 研究分担者 | 斉藤 繭子 (Saito Mayuko) (20598031) | 東北大学・医学系研究科・准教授 (11301) | |
| 研究分担者 | 神垣 太郎 (Kamigaki Taro) (80451524) | 国立感染症研究所・感染症疫学センター・室長 (82603) | |

| | 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 |
|-------|--------------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | P. ルッピサン サコロ (P. Lupisan Socorro) | 熱帯医学研究所 (フィリピン)・所長 | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|--|---|----|
| 研究協力者 | マンドイ メリッサ (Mondoy Melisa) | 熱帯医学研究所（フィリピン）・Microbiology Laboratory・ Head of Microbiology Laboratory | |
| 研究協力者 | セグブレ メルカド エデルワイザ (Segubre Mercado Edelwisa) | 熱帯医学研究所（フィリピン）・Molecular Biology Laboratory・Head of Molecular Biology Laboratory | |
| 研究協力者 | P. キャンバオ ベアトリツ (P. Quiambao Beatriz) | 熱帯医学研究所（フィリピン）・副所長 | |
| 研究協力者 | シムシカ ポール (Simusika Paul) | ザンビア教育病院・Laboratry・Lecturer | |
| 研究協力者 | ムウイーン ンダンバ アイダ (Mweene Ndumba Idah) | ザンビア教育病院・Biomedivcal Scientist・Section Head | |
| 研究協力者 | カニンツィンダ エマヌエル (Kagning Tsinda Emmanuel) | 東北大学・大学院医学系研究科・大学院生 | |
| 研究協力者 | 陳 程 (Chen Cheng) | 東北大学・大学院医学系研究科・技術補佐員 | |

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 | | | |
|---------|--|---|----------------------|------|
| フィリピン | Research Institute for Tropical Medicine | | | |
| ザンビア | University Teaching Hospital | Zambia National Public Health Institute | University of Zambia | 他2機関 |
| カンボジア | National Institute of Public Health | | | |
| シンガポール | National University of Singapore | | | |