

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22733

研究課題名（和文）エンテロウイルスD68の世界規模での流行に関する要因の解析

研究課題名（英文）Analysis of factors associated with global spread of enterovirus D68

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：エンテロウイルスD68（EV-D68）は、2014年から2015年にかけて世界的流行を引き起こしたことで注目された。しかし、その理由は解明されていなかった。フィリピンにおいて継続的に検出されてきたEV-D68のウイルス遺伝子の解析、抗原性の変化についての検討、陽性例の重症度の解析を行った結果、2015年にフィリピンであった流行は、遺伝子型がClade DからClade Bに移行することで起きたことがわかった。また2つのCladeの間には抗原性の違いを認めただが、重症度の違いは認めなかった。これらのことから2015年の流行は流行株の抗原性が変化したことによって起きた可能性が高いことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エンテロウイルスD68（EV-D68）は2014年～2015年に世界的流行を起こしたウイルスで、その際には呼吸器感染症の重症例だけではなく急性弛緩性麻痺例も世界各地で数多く報告された。なぜそのようなことが起きたかというメカニズムを解明することは、今後の新興感染症の流行の予知や予防にとって重要なものである。COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2も変異を繰り返すことで流行が継続しているが、EV-D68も同じようなメカニズムで流行が起きている可能性を示せたことは、重要な意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Enterovirus D68（EV-D68）caused a significant global outbreak from 2014-2015. However, the exact mechanism for such a global outbreak was unknown. We analyzed EV-D68 detected in the Philippines, including molecular analysis, antigenic analysis, and clinical severity. We found that the outbreak in 2015 was caused by clade switch from clade D to clade B. Also, some antigenic difference between clade B and clade D was observed. However, there was no difference in clinical severity between these two clades. These results suggest that the outbreak in 2015 was mainly caused by the emergence of antigenically different clade, clade B.

研究分野：ウイルス学、感染症疫学

キーワード：エンテロウイルスD68 EVD68 フィリピン 呼吸器感染症

1. 研究開始当初の背景

エンテロウイルス D68 (EV-D68) は、ウイルス学的にはエンテロウイルスに分類されているが、主に呼吸器感染を起こすウイルスである。以前は、非常にまれにしか検出されないウイルスと位置づけられていたが、2000 年代後半から世界的にその報告数が急増しており、2014 年には北米およびヨーロッパで、さらに 2015 年には日本でこれまでにない大規模な流行が起きた。これらの流行では喘息様疾患など呼吸器症状により重症化する例が多発しただけではなく、急性弛緩性麻痺の例が多く見られたことでも世界的に問題になった。我々は 2011 年に世界に先駆けてこのウイルスが小児重症呼吸器感染症の重要な病原体であることを報告し、その後も論文を発表してきている。しかし、なぜ 2014 年から 2015 年にかけて世界的な流行を引き起こしたかについては、いまだによくわかっていなかった。

2. 研究の目的

2014-2015 年の世界規模の流行がどのようなメカニズムで起きたのかを明らかにする。この理由として 2 つの仮説が成立しうる。1 つ目の仮説は、この流行前にウイルスの抗原性が大きく変わり、それによって流行規模が拡大したというものである。2 つ目の仮説としては、ウイルスの変異により病原性の変化が起き、より重症化しやすくなりより多くの感染例が検知されるようになったというものである。軽症の呼吸器感染症ではほとんどの場合、EV-68 の検出は行われないこと、それまでには報告されていなかった急性弛緩性麻痺の症例が多く報告されたことはこの仮説の可能性を示唆するものである。

3. 研究の方法

フィリピンでの急性呼吸器感染症の症状のある小児から、検体採取を継続し、EV-D68 陽性例のウイルスの遺伝子解析を行い、それぞれの流行の前後でどのようなウイルス遺伝子の変異が起きていたかを明らかにする。また、ウイルス分離株を用いて遺伝子型間の抗原性の違いについても明らかにする。さらに、遺伝子型間で重症度の違いが生まれていたかどうかについても検討を行う。また、ザンビアにおいても近年検出された EV-D68 の遺伝子解析を行い、フィリピンのウイルスとの遺伝子配列上の相同性や違いについて解析を行うものとする。

4. 研究成果

2020 年からは COVID-19 の影響によりフィリピンへの渡航できない状況が続き、フィ

フィリピンにおいてロックダウンなどの措置がとられていたことにより検体採取も中断せざるをえなかった。しかし、それまでに採取されていた検体の解析から、2019年までに採取された陽性検体での遺伝子解析を実施した。その結果、フィリピンにおいては主に Clade B と Clade D のウイルスが流行していたものの、2015年の流行は Clade D から Clade B に遺伝子型が変化することで起きたことがわかった。2015年から2018年の間に検出された Clade D の全ゲノムシーケンスを決定して、それを報告している (Microbiol Resour Announc. 2021)。また、Clade B と Clade D のウイルス間には抗原性の違いが存在することが ELISA による検討で確かめられた。エンテロウイルス特に EV-D68 感染例では他のウイルスに比べ重症例が多いことがフィリピンのコホート研究の解析から再確認されたが (Clin Microbiol Infect. 2021) Clade B と Clade D の間で重症度の比較を行った結果、Clade 間で重症度の大きな違いを認めなかった。これらの結果から、2014年から2015年の世界規模の流行は、病原性が変化したというよりも、Clade D から Clade B に遺伝子型が変わり、それとともに抗原性にも変化が生じた結果起きた可能性が高いことが示された。

また2022年秋より、フィリピンにおける検体採取を再開し、EV-D68の陽性例も検出されている。フィリピンにおいては2015年以降、いったんは Clade B から Clade D に流行株が置き換わっていたが、その後2022年に採取された陽性検体の遺伝子型は再度 Clade D に置き換わっていた。このことは、EV-D68が遺伝子型の置き換えにより、流行を繰り返している可能性を強く示唆する所見である。

ザンビアについても COVID-19 の影響で研究の実施が遅れていたが、陽性例は検出されており、遺伝子解析の準備を行っている。今後、他の研究費も使いながらザンビアとフィリピンの研究を継続していく予定である。

COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 も変異を繰り返しながら、数カ月おきに流行が継続している。EV-D68 では SARS-CoV-2 ほどの変異は見られず、SARS-CoV-2 に比べ伝播性も低いために、頻回の流行は起きないが、数年に一度遺伝子型の置き換えが起き、それによって流行が繰り返されていると考えられる。これは他の呼吸器ウイルスでも同じようなパターンが見られている。このことは COVID-19 の将来の進化の方向性や、今後 EV-D68 が再度大規模な流行を起こすかどうかのリスクアセスメントをするにあたって重要な知見であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

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 Okamoto Michiko, Sakamoto Masahiro, Dapat Clyde, Saito Mayuko, Saito-Obata Mariko, Tamaki Raita, Lupisan Socorro P., Quiambao Beatriz P., Oshitani Hitoshi	4. 巻 10(39)
2. 論文標題 Complete Genome Sequences of Enterovirus D68 Clade A and D Strains in the Philippines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e0070921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00709-21	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 Imamura T, Okamoto M, Oshitani H.	4. 巻 2132
2. 論文標題 Receptor-Binding Assays of Enterovirus D68.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 629-639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0430-4_54.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kadji FMN, Nishimura H, Okamoto M, Sato K, Ohmiya S, Ito H, Suzuki A, Nagai Y, Oshitani H.	4. 巻 73(1)
2. 論文標題 Fluctuations in Antibody Titers against Enterovirus D68 in Pediatric Sera Collected in a Community before, during, and after a Possible Outbreak.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 55-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.	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 Furuse Y, Chaimongkol N, Okamoto M, Oshitani H.	4. 巻 11(7)
2. 論文標題 Evolutionary and Functional Diversity of the 5' Untranslated Region of Enterovirus D68: Increased Activity of the Internal Ribosome Entry Site of Viral Strains during the 2010s.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v11070626.	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 -

〔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
研究協力者	岡本 道子 (Okamoto Michiko)	東北大学・大学院医学系研究科・助教 (11301)	
研究協力者	古瀬 祐気 (Yuruse Yuki)	京都大学 (14301)	
研究協力者	玉記 雷太 (Tamaki Raita)		

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	鈴木 陽 (Suzuki Akira)		
研究協力者	神垣 太郎 (Kamigaki Taro)	国立感染症研究所・感染症疫学センター・室長 (82603)	
研究協力者	齊藤（小畑） 麻理子 (Saito-Obata Mariko)	東北大学・大学院医学系研究科・助教 (11301)	
研究協力者	斉藤 繭子 (Saito Mayuko)	東北大学・大学院医学系研究科・准教授 (11301)	
研究協力者	中川 恵美子 (Nakagawa Emiko)	東北大学・大学院医学系研究科・助教 (11301)	
研究協力者	セグブリ メルカド エデルワイザ (Segubre-Mercado Edelwisa)	熱帯医学研究所	
研究協力者	タロ ベロニカ (Tallo Veronica)	熱帯医学研究所	
研究協力者	ルピサン ソコロ (Lupisan Socorro)	熱帯医学研究所	

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	キャンバオ ベアトリツ P (Quiambao Beatritz P.)	熱帯医学研究所	
研究協力者	フランシスコ マリ ンガコ カジ (Francois Marie Ngako Kadji)		
研究協力者	西村 秀一 (Nishimura Hidekazu)	国立病院機構仙台医療センター・ウイルスセンター・センター長 (81301)	
研究協力者	佐藤 光 (Sato Ko)	国立病院機構仙台医療センター (81301)	
研究協力者	大宮 卓 (Ohmiya Suguru)	国立病院機構仙台医療センター (81301)	
研究協力者	伊藤 洋子 (Ito Hiroko)	国立病院機構仙台医療センター (81301)	
研究協力者	永井 幸夫 (Nagai Yukio)	永井小児科医院	
研究協力者	チャイモンコル ナタワン (Chaimongkol Nattawan)		

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	ンダバ アイダ ムウェーネ (NDUMBA IDAH MWEENE)		

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	The University Teaching Hospital			