

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592662

研究課題名(和文) アデノウイルス性結膜炎の早期探知と早期病原体診断による流行の正確な把握と制御

研究課題名(英文) Rapid and accurate surveillance of adenoviral conjunctivitis

## 研究代表者

藤本 嗣人 (Fujimoto, Tsuguto)

国立感染症研究所・その他部局等・その他

研究者番号：60446771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトアデノウイルス(HAdV)は最も重要な小児の呼吸器感染症および大人の流行性角結膜炎の起因病原体である。本研究で学校サーベイランスをHAdVのアウトブレイクの早期探知に用い、複数のPCR法(全塩基配列決定を含む)によりHAdVの型別をした。その結果、呼吸器感染症では1～5型、56型、57型、眼感染症では1～5型、8、11、37、53、54、56、64型に加え、世界で初めての48型組換え型が検出された。

研究成果の概要(英文)：Since 2007, new genotypes of HAdVs had been reported and caused outbreaks in Japan. New genotypes were mainly designed by complete genome sequence (or plural important region). In this study we used syndromic surveillances of to detect outbreaks of HAdVs, rapidly. By using plural PCR applications, rapid typing was possible from 90 ocular samples and 300 respiratory samples. As the result, respiratory HAdVs were typed as HAdV-1 to -5, HAdV-56, and HAdV-57. Ocular HAdVs were typed as HAdV-1 to -5, HAdV-8, HAdV-11, HAdV-37, HAdV-53, HAdV-54, HAdV-56, HAdV-64, and HAdV-48 related recombinant strain. Novel HAdV-48 related recombinant strain isolated in two area. HAdV-3 was most frequently associated with outbreaks of pharyngoconjunctival fever. HAdV-4 caused respiratory infections among children.

研究分野：ウイルス学

キーワード：サーベイランス 検査 公衆衛生 アデノウイルス 組換え型

1. 研究開始当初の背景

アデノウイルス性結膜炎は年間100万人以上発生し、感染症発生動向調査により監視されている。しかし当時の方法では定点に指定された医療機関のみからのみ、その情報が集まり、病原体検査を実施していない自治体も存在した。

2. 研究の目的

学校等でのアデノウイルス性角結膜炎の発生を迅速に探知して、新型アデノウイルス(52~67型)を含むアデノウイルスについて病原体診断を実施して日本での流行状況を正確に把握する。

3. 研究の方法

学校サーベイランスなどの症候群サーベイランスと迅速病原体診断の組合せによって日本における新型アデノウイルスの正確な流行状況を調査した。迅速診断陽性となった小児科300検体、眼科90名等の検体に関してウイルス型別を行った。

4. 研究成果

ヒトアデノウイルス(HAdV)は最も重要な小児の呼吸器感染症および大人の流行性角結膜炎の起病病原体である。本研究で学校サーベイランスをHAdVのアウトブレイクの早期探知に用い、複数のPCR法(全塩基配列決定を含む)によりHAdVの型別をした。その結果、呼吸器感染症では1~5型、56型、57型、眼感染症では1~5型、8、11、37、53、54、56、64型に加え、世界で初めての48型組換え型が検出された。また、57型の本邦初の検出確認も出来た。

(\*医療機関・国立感染症研究所・地方衛生研究所等との連携等によります)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計22件)

1. Sugiura H, Fujimoto T, Sugawara T, Hanaoka N, Konagaya M, Kikuchi K, Hanada E, Okabe N, Ohkusa Y.: "Prescription surveillance and polymerase chain reaction testing to identify pathogens during outbreaks of infection." *BioMed Research International* 2013. 746053 (2013), 査読有

2. Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, Nakajima E, Ishimaru Y, Dey SK, Watanabe Y, Adachi F, Mitani K, Fujimoto T, Phan TG, Ushijima H.: "Genome sequence of a novel virus of the species human adenovirus d associated with acute gastroenteritis." *Genome Announcements* 1(1). e00068-12 (2013), 査読有

3. Enomoto M, Okafuji T, Okafuji T, Chikahira

M, Konagaya M, Hanaoka N, Adhikary AK, Takai D, Sugawara T, Hayashi Y, Oishi K, Fujimoto T.: "Isolation of an intertypic recombinant human adenovirus (candidate type 56) from the pharyngeal swab of a patient with pharyngoconjunctival fever." *Japanese Journal of Infectious Diseases* 65(5). 457-459 (2012), 査読有

4. Adhikary AK, Ushijima H, Fujimoto T.: "Human adenovirus type 8 genome typing." *Journal of Medical Microbiology* 61. 1491-1503 (2012), 査読有

5. Matsushima Y, Shimizu H, Kano A, Nakajima E, Ishimaru Y, Dey SK, Watanabe Y, Adachi F, Suzuki K, Mitani K, Fujimoto T, Phan TG, Ushijima H.: "Novel human adenovirus strain, Bangladesh." *Emerging Infectious Diseases* 18(5). 846-848 (2012), 査読有

6. Taniguchi K, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimoto T, Ikegame K, Kaida K, Nakata J, Inoue T, Kato R, Fujioka T, Okada M, Soma T, Ogawa H.: "Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation." *Annals of Hematology* 91(8). 1305-1312 (2012), 査読有

7. Adhikary AK, Suzuki E, Fujimoto T.: "Human adenovirus (HAdV) infection in Bangladesh" *BGC Trust Medical College Journal* 2(1). 6-12 (2012), 査読無

8. 菅原民枝、藤本嗣人、花岡希、小長谷昌未、大日康史: "流行の早期探知システムと病原体診断との連携の試み" *臨床とウイルス* 40(4). 167-168 (2012), 査読無

9. 菅原民枝、藤本嗣人、大日康史、杉下由行、小長谷昌未、杉浦弘明、谷口清州、岡部信彦: "病原体診断を伴うリアルタイムサーベイランスによる流行抑制の可能性—保育園での手足口病流行での事例検討—" *感染症学雑誌* 86. 405-410 (2012), 査読有

10. 藤本嗣人、花岡希、小長谷昌未: "日常の実験手法となった Polymerase chain reaction (PCR) と電気泳動の進展: 超高速 PCR(Hyper-PCR) および microcapillary electrophoresis (MultiNA)" *臨床とウイルス* 40(4). 184-191 (2012), 査読無

11. 花岡希、小長谷昌未、谷口清州、岡部信彦、藤本嗣人: "新型アデノウイルス(53, 54 および 56 型) に対するイムノクロマトキットの性能評価" *感染症学雑誌* 86. 425-426 (2012), 査読有

12. 藤本嗣人: "病原体検査と遺伝子検査\_呼吸器・消化器ウイルス" 臨床と微生物 39. 570-574 (2012), 査読無

13. 藤本嗣人、井手忍、柴原乃奈、加納和彦、花岡希、松島勇紀、清水英明: "アデノウイルス胃腸炎" 臨床と微生物 40(2). 51-54 (2013), 査読無

14. Adhikary AK, Hanaoka N, Fujimoto T.: "Simple and cost-effective restriction endonuclease analysis of human adenoviruses." Biomed Res Int. 363790. 1-6 (2014), 査読有

15. Matsushima Y, Nakajima E, Ishikawa M, Kano A, Komae A, Fujimoto T, Hanaoka N, Okabe N, Shimizu H.: "Construction of new primer sets for corresponding to genetic evolution of human adenoviruses in major capsid genes through frequent recombination." Jpn J Infect Dis. 67(4). 67(6):495-502, 2014.

16. Yasui Y, Makino T, Hanaoka N, Owa K, Horikoshi A, Tanaka A, Suehiro Y, Shimizu H, Kanou K, Kobayashi M, Konagaya M, Fujimoto T.: "A Case of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6: Differential Diagnosis from Varicella in a Pediatric Intensive Care Unit." Jpn J Infect Dis. 66(6). 564-566 (2013), 査読有

17. Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, Shimizu H, Enomoto M, Okabe N, Kanou K, Konagaya M, Oishi K, Fujimoto T.: "Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in Japan." Jpn J Infect Dis. 66(3). 260-261 (2013), 査読有

18. Miyata I, Hanaoka N, Okabe N, Fujimoto T, Sakamoto S, Kasahara M, Saitoh A.: "Echovirus 3 as another enterovirus causing life-threatening neonatal fulminant hepatitis." J Clin Virol. 59(2). 132-134 (2014), 査読有

19. Ushijima H, Thongprachum A, Tran DN, Fujimoto T, Hanaoka N, Okitsu S, Takanashi S, Mizuguchi M, Hayakawa S. Rapid diagnostic tests apply for pediatric infections at outpatient clinic setting. Clin Lab. 61(1-2):195-199 (2015), 査読有

20. Fujimoto T, Yamane S, Ogawa T, Hanaoka N, Ogura A, Hotta C, Niwa T, Chiba Y, Gonzalez G, Aoki K, Koyanagi KO, Watanabe H. A novel complex recombinant form of type 48-related human adenovirus species D isolated in Japan. Jpn J Infect Dis 67:282-287

(2014), 査読有

21. Ushijima H, Fujimoto T, Müller WEG, Hayakawa S: Norovirus and Foodborne Disease: A Review. Food Safety 2(3), 37-54 (2014), 査読有

22. Harada K, Fujimoto T, Asato Y, Uchio E: Virological and epidemiological analysis of coxsackievirus A24 variant epidemic of acute hemorrhagic conjunctivitis in Okinawa, Japan, in 2011. Clinical Ophthalmology 2015(9),(2015) 査読有

〔学会発表〕(計 16 件)

1. 菅原民枝、藤本嗣人、大日康史、杉下由行、谷口清州、岡部信彦: "症候群サーベイランスと早期の検査による流行抑制の可能性: 保育園での手足口病及びRSウイルス感染症の流行での事例" 第 86 回日本感染症学会学術総会. 長崎市

2. 花岡希、小長谷昌未、藤本嗣人: "リアルタイム PCR で陰性でキャピラリー電気泳動で陰性となる微量エンテロウイルス" 第 86 回日本感染症学会学術総会. 長崎市

3. 藤本嗣人: "新型アデノウイルスをめぐる諸課題の解決にむけて" 第 13 回アデノウイルス研究会. 大阪市

4. 藤本嗣人、中村雅子、渡部香、渡邊香奈子、榎本美貴、花岡希、田村務: "1988~2011 年のアデノウイルス 3 型のヘキソン超可変領域アミノ酸配列による流行状況の検討" 第 60 回日本ウイルス学会(招待講演). 大阪市

5. 松島勇紀、清水英明、三谷幸之介、牛島廣治、藤本嗣人、岡部信彦: "感染性胃腸炎患者から分離された新型組換えアデノウイルスのバイオインフォマティクス解析" 第 60 回日本ウイルス学会. 大阪市

6. 藤本嗣人、花岡希、小長谷昌未: "流行性角結膜炎を引き起こしているアデノウイルスのファイバーコード領域" 第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. (20121010-20121012). 東京都港区

7. Fujimoto T, Enomoto M, Kanou K, Hanaoka N, Adhikary AK, Yoshida S, Kobayashi M.: "Hand Foot and Mouth Disease in Japan" The 1st Conference on Asian Pediatric Infectious Diseases. (20130824-20130825). Tokyo

8. Adhikary AK, Ushijima H, Fujimoto T: "Updated restriction endonuclease analysis based genome typing method of HAdV: application in pediatric infectious diseases

caused by HAdV" The 1st Conference on Asian Pediatric Infectious Diseases. (20130824-20130825). Tokyo

9. Oishi K, Ohkusa Y, Fujimoto T: "Surveillance of Hand Foot and Mouth Disease in Japan" 1st ASEAN Hand Foot and Mouth Disease Workshop. (20130411-20130412). Singapore

10. 藤本嗣人: "ウイルス発見の基礎 ウイルスサンプルの取り扱いと新型アデノウイルスの検出同定" 臨床ウイルス学会. (20130608-20130609). 倉敷市

11. 藤本嗣人、榎本美貴、花岡希、谷口清州: "アデノウイルス感染にともなう胃腸炎の発症頻度" 臨床ウイルス学会. (20130608-20130609). 倉敷市

12. 藤本嗣人、花岡希、藤巻明日香、山本希: 簡易で安価な制限酵素切断パターン解析による新型アデノウイルスに対応するタイピング法. 臨床ウイルス学会、札幌 2014

13. 福田清香、藤原摩耶、伊藤秀一、阿部 淳、花岡希、藤本嗣人、勝盛宏: アデノウイルス感染を契機に川崎病を発症した一卵性双生児症例. 日本アデノウイルス研究会、東京 2014 11 月

14. Adhikary AK, 花岡希, Banik U, 野田希、藤本嗣人: Chronology of human adenovirus type 3 genome type circulation in Fukui, Japan over 23-year period. 日本アデノウイルス研究会、東京 2014 11 月

15. 藤本嗣人、花岡希、小川知子、千葉彌幸、青木功喜、渡邊日出海: エイズ関連アデノウイルスの流行: 48 型など日本上陸. 日本アデノウイルス研究会、東京 2014 11 月

13. 松井清彦、久保遥、田中望紅、藤本嗣人: 新型アデノウイルスの血清疫学. 日本アデノウイルス研究会、東京 2014 11 月

14. 泉山信司、青木信和、杉山寛治、長岡宏美、藤本嗣人: 浴槽水、水泳プールにおけるモノクロラミン消毒の可能性. 日本アデノウイルス研究会、東京 2014 11 月

15. 高橋健一郎、牧野友彦、花岡希、田村まり子、鈴木葉子、藤本嗣人: 咽頭扁桃炎におけるアデノウイルスのインパクト. 日本アデノウイルス研究会、東京 2014 11 月

16. 藤本嗣人: アデノウイルスレファレンスセンター報告. 衛生微生物検査技術協議会第 35 回研究会、東京 2014 6 月

〔図書〕(計 5 件)

1. 藤本嗣人、菅原民枝、小長谷昌末、花岡希、大日康史: "保育界" 日本保育協会. 6 (2013)

2. 藤本嗣人: "別冊日本臨牀 感染症症候群 (第 2 版)" 日本臨牀社. 4 (2013)

3. 藤本嗣人: "化学療法の領域増刊号 新興・再興感染症 up to date" 医薬ジャーナル社. 6 (2013)

4. 藤本嗣人: アデノウイルス感染症. 小児内科 46 増刊: 1022 ~ 1026 (2014)

5. 藤本嗣人: アデノウイルス. 食品衛生検査指針・微生物編: (公益社団法人 日本食品衛生協会) 712 ~ 718 (2015).

〔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:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/adenopfc-m/2110-idsc/4th/4325-adenovirus-page.html>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
藤本 嗣人 (FUJIMOTO TSUGUTO)  
国立感染症研究所  
感染症疫学センター・室長  
研究者番号: 60446771