

ノート

急性呼吸器感染症における遺伝子組換え型 アデノウイルスの動向 (2023 年~2024 年 3 月) -三重県

矢野拓弥, 川合秀弘, 下尾貴宏

Trend of recombinant adenoviruses causing acute respiratory infections
(from 2023 to March 2024) - Mie prefecture

Takuya YANO, Hidehiro KAWAI and Takahiro SHIMOO

三重県感染症発生動向調査事業において, 2023 年 1 月~2024 年 3 月の間に県内の医療機関を受診し, 急性呼吸器症状を呈した患者から採取した呼吸器由来の臨床検体を用いて検出されたアデノウイルス(AdV) について遺伝子組換え型 AdV の動向を調査した. 調査期間中に検出された AdV の遺伝子である Hexon, Penton base, Fiber を用いて遺伝子系統樹解析による遺伝子組換え型 AdV の検索を実施した. 検出された遺伝子組換え型 AdV は 89 型 1 件と 108 型 4 件, さらに AdV 5 型と 89 型の新規の遺伝子組換え型 AdV が 1 件検出された.

キーワード: 三重県感染症発生動向調査事業, アデノウイルス, 遺伝子組換え型, 急性呼吸器感染症, Hexon, Penton base, Fiber

はじめに

アデノウイルス(AdV) は直径約 80~100nm の特徴的な正 20 面体構造で, ウイルス粒子の外側の capsid は 240 個の Hexon と正 20 面体の各頂点に 12 個の Penton を有し合計 252 個の capsomer から構成され, Penton は Penton base と Fiber と呼ばれる突起からなる¹⁻³⁾. また AdV はエンベロープを持たない二本鎖 DNA ウイルスであり, ヒトに多彩な感染症を引き起こすことが知られており, 急性呼吸器感染症, 眼感染症, 消化器感染症が代表的な疾患である²⁾.

現在, アデノウイルス科マストアデノウイルスに属するヒトマストアデノウイルスは A 種から G 種までの 7 種に分類されている^{2,4)}. また AdV の型は 100 以上報告されており, 52 型以降は塩基配列の決定による遺伝型として報告されている⁵⁻⁷⁾. なお, 遺伝子組換え型が複数存在する AdV は Penton base, Hexon および Fiber の 3 領域の遺伝子配列の決定が必要で,

従来, 実施されていた Hexon 領域の配列情報のみでは遺伝子組換え型の同定は不能である^{7,8)}. 近年, 国内で流行性角結膜炎患者から多く検出されている遺伝子組換え型 AdV54 型⁹⁾ は, Penton と Hexon 領域は AdV54 型であるが Fiber 領域は AdV8 型の遺伝子配列を有している. 他にも呼吸器症状を呈した小児患者から検出された AdV57 型および AdV 89 型が遺伝子組換え型 AdV として報告されている^{10,11)}.

2023 年 5 月の新型コロナウイルス感染症の 5 類移行に伴い防疫措置等が緩和された. その後, 2023 年夏季以降, 三重県では AdV が起因とされる咽頭結膜熱の患者数は過去 10 年で最多となった¹²⁾.

そこで我々は三重県感染症発生動向調査事業において本県で 2023 年以降に呼吸器症状を有した患者から検出された AdV について遺伝子組換え型の有無を探索し, その動向把握調査を実施したので報告する.

1. 対象と方法

1.1 対象

三重県感染症発生動向調査事業において、2023年1月～2024年3月の間に県内の医療機関を受診し、急性呼吸器症状を呈した患者から採取された呼吸器由来の臨床検体98件を用いて検出された一部のAdV(30件)について遺伝子組換え型の解析に用いた。

なお、調査対象者の臨床情報および臨床検体の使用に関しては、三重県感染症発生動向調査事業における病原体検査指針に基づき、調査対象者または保護者による承諾書への署名を得ている。検査依頼医療機関記入の調査票(患者情報)の使用にあたっては、倫理的配慮として、個人情報保護に留意し実施した。

1.2 アデノウイルスのPenton base, Hexon およびFiber領域の遺伝子解析

AdVのHexon(H)領域は主要な中和決定領と関連していると考えられており、本領域をPCR法によるAdV遺伝子の検出のためスクリーニングを実施し、得られたHexon(H)領域のPCR増幅産物について塩基配列を決定しAdVの型別同定を実施した¹³⁾。

型が決定されたAdVは、前述のHexon(H)に加えて、抗原決定基を有するPenton base(P)およびFiber(F)領域の3領域における塩基配列の決定を試み、遺伝子組換え型AdVの検索を実施した。

なお、遺伝子組換え型AdVの表記の例として、AdV54型はPenton base(P)とHexon(H)領域は、AdV54型であるがFiber(F)領域は、AdV8型の配列を有している。この場合の遺伝子組換え型は、AdV54型(P54H54F8)と表記される。

表1 アデノウイルス型別(Hexon領域)

採取年	型別(Hexon領域)			計
	AdV2	AdV3	AdV5	
2023年	9	13	2	24
2024年(1月～3月)		5	1	6
計	9	18	3	30

1.3 アデノウイルスの遺伝子系統樹解析

前述の塩基配列を決定したAdVの3領域(Penton base, Hexon, Fiber)を用いて遺伝子系統樹解析を実施した。

AdVの遺伝子系統樹解析には、塩基配列解析ソフトウェアMolecular Evolutionary Genetics Analysis(MEGA) version 11を用いた。

AdVの3領域(Penton base, Hexon, Fiber)における遺伝子系統樹の作成には近隣結合法(Neighbor-Joining: NJ法)により行い、Bootstrap testは1,000回実施した。

結果

1. アデノウイルスのHexon領域における遺伝子型別

2023年1月～2024年3月の間にAdVのHexon(H)領域のPCR法による該当する遺伝子の検出および型同定した結果を表1に示した。調査期間中に検出されたHexon領域におけるAdVの型別内訳は、AdV2型(9件)、AdV3型(18件)およびAdV5型(3件)の計30件であった。

表2 アデノウイルスの3領域(Penton base, Hexon, Fiber)における組換え型

採取年	AdV2型			AdV3型	AdV5型		計	
	3領域	2型	89型 [※]	108型 [※]	3型	5型		5型+89型 [※]
2023年		4	1	4	13	2	24	
2024年(1月～3月)					5		1	6
計		4	1	4	18	2	1	30

※組換え型AdV

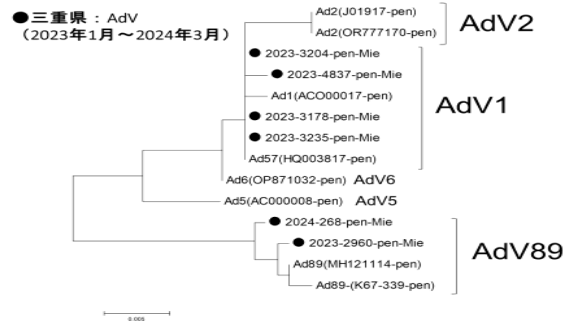


図1 アデノウイルス系統樹解析 (Penton領域)

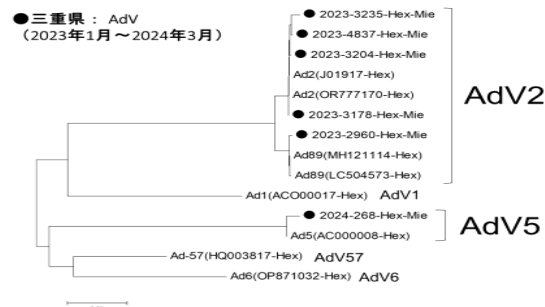


図2 アデノウイルス系統樹解析 (Hexon領域)

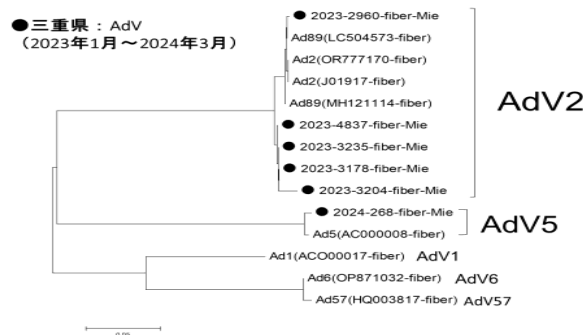


図3 アデノウイルス系統樹解析 (Fiber領域)

採取年別のAdV型別内訳(Hexon領域)は、2023年はAdV2型(9件)、AdV3型(13件)およびAdV5型(2件)の計24件であった。

2024年1月～2024年3月は、AdV3型(5件)とAdV5型(1件)の計6件検出された。

2. アデノウイルス3領域(Penton base, Hexon, Fiber)の遺伝子組換え型の検索

AdVの3領域(Penton base, Hexon, Fiber)における遺伝子系統樹解析と遺伝子組換え型の検索結果を図1, 2, 3および表2に示した。

本調査の結果より遺伝子組換え型AdV89型(P89H2F2)、108型(P1H2F2)およびAdV5型+89型(P89H5F5)が検出された。詳細は以

下のとおりである。AdVの型別におけるHexon領域の解析でAdV2型と決定された9件のうち、遺伝子非組換え型AdVは2型4件検出され、遺伝子組換え型AdVは89型1件および108型4件を確認した。

また、Hexon領域の解析でAdV5型の遺伝子非組換え型は、AdV5型2件が検出され、遺伝子組換え型AdV5型+89型1件を確認した。

なお、遺伝子組換え型AdV5型+89型は、現時点で正式な遺伝子型の分類されていないため暫定的な表記となる。またHexon領域の解析でAdV3型であった18件は、全て遺伝子組換えが起こっていないAdVであった。

考 察

近年, AdV は抗原決定基である Hexon, Fiber, Penton base の遺伝子配列が組み変わった新たな型である AdV が報告されているが, 国内動向の情報は非常に少ない. そこで本県において遺伝子組換え型 AdV の探索のため, 従来の Hexon 領域に基づく型別解析に加え, Penton base と Fiber の遺伝子解析を行い, その浸潤状況を調査した.

2023 年 1 月～2024 年 3 月の調査期間中に検出された AdV について Penton base, Hexon, Fiber の 3 領域の遺伝子解析を実施し, AdV 遺伝子組換え型の検索を行った. Hexon 領域の解析で AdV2 型であった 9 件のうち, 遺伝子組換え型 AdV は 89 型 (P89H2F2) 1 件と 108 型

(P1H2F2) 4 件検出され, 本県における遺伝子組換え型 AdV の浸潤状況が明らかとなった.

さらに, 2024 年には AdV 5 型と 89 型の新規の遺伝子組換え型 AdV が検出されており, この新規の遺伝子組換え型 AdV は, 既に愛知県から 6 例の検出報告事例¹⁴⁾がある. 今回, 本県においても検出確認されたことは, 国内において広く拡散しているか否かの詳細は不明であるものの, 愛知県と隣県の三重県における発生事例であったことは, 地域発生および地域流行の可能性を視野にいたした遺伝子組換え型 AdV の今後の動向に関心が持たれる.

2023 年の夏季には, 三重県において AdV が起因とされる咽頭結膜熱の定点あたりの患者数は 5.56 人で, 1999 年の集計以降, 最多であった¹⁵⁾. 2023 年の全国における AdV の検出報告では AdV3 型¹⁶⁾が最も多く検出された. そこで, Hexon 領域の解析で AdV3 型であった 18 件について, 3 領域の遺伝子組換えの有無を調べた結果, 全ての AdV で, 遺伝子組換えは生じておらず, 2023 年の流行との直接的な関連性は確認されなかった. 今後も新たな知見の収集のためにも, AdV3 型の継続的な動向監視が必要であると思われる.

最後に, 本調査において本県での遺伝子組換え型 AdV の浸潤について僅かながらの知見を得たことは, 本調査の意義の明示に至った. しかしながら, 今回は, 短期的な調査期間であるため, 本県における遺伝子組換え型 AdV の動向の一部に過ぎない. このことより遺伝子組換え型 AdV の発生頻度や流行状況あるいは病原性などの解明に向けて多くの症例について検討する必要がある. 今後, さらなる詳細な解析を行うためにも継続的な遺伝子組換え型 AdV の動向把握を行うことは公衆衛生の向上に寄与するものと考えられる.

謝 辞

本調査研究を行うにあたり, 三重県感染症発生動向調査事業で検体採取を担当された医療機関の諸先生方, 保健所および関係各位に御礼申し上げます.

なお, 本研究の一部は, 東海乳酸菌研究会研究助成を受けたものである.

文 献

- 1) 畑中 正一 編集: ウイルス学, 朝倉書店, 東京都, 198-208 (1997).
- 2) 花岡希: DNA ウイルス/ポックスウイルス科, アデノウイルス科. 臨床と微生物, **50**(4), 297-306 (2023) .
- 3) 国立感染症研究所: 病原体検出・検査マニュアル腸管アデノウイルス(感染性胃腸炎) 令和 4 (2022) 年 5 月 Ver. 2
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/AdenoVirusDiarrhea20220518.pdf>
(2024.12.6 access)
- 4) International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV : <https://ictv.global/>
(2024.12.6 access)
- 5) 国立感染症研究所: アデノウイルス感染症 2008～2020 年. 病原微生物検出情報, **42**, 67-69 (2021) .
- 6) Human Adenovirus Working Group :
<http://hadvvg.gmu.edu/>
(2024.12.6 access)
- 7) 藤本嗣人, 小長谷昌未, 川村朋子, 花岡 希: アデノウイルスの血清型から遺伝型へ: 型別と同定法. 病原微生物検出情報, **38**, 136 (2017) .
- 8) Matsushima Y, Nakajima E, Ishikawa M, Kano A, et al : Construction of New Primer Sets for Corresponding to Genetic Evolution of Human Adenoviruses in Major Capsid Genes through Frequent Recombination
Matsushima Y, et al : Jpn J Infect Dis **67**, 495-502 (2014) .
- 9) 山岸善也, 外川佳奈, 小和田和誠, 平野映子 他: 福井市でみられたアデノウイルス 54 型による流行性角結膜炎. 病原微生物検出情報, **36**, 227-228 (2015) .
- 10) 辰己智香, 和田美江子, 三田哲朗, 飯塚節子 他: 本邦で初めて分離されたヒトアデノウイルス 57 型 (HAdV57) の 1 例-島根県. 病原微生物検出情報, **35**, 222-223 (2014) .

- 11) Takahashi K, Gonzalez G , Kobayashi M, Hanaoka N et al : Pediatric Infections by Human mastadenovirus CTypes 2, 89, and a Recombinant Type Detected in Japan between 2011 and 2018, *Viruses* (12) : 1131-1145 (2019) .
- 12) 三重県感染症情報センター：咽頭結膜熱,
https://www.kenkou.pref.mie.jp/disease_conjunctival_fever.html
(2024.12.6 access)
- 13) 国立感染症研究所：咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査・診断マニュアル（第4版）令和5年1月
- 14) 廣瀬絵美, 中村範子, 皆川洋子, 安達啓一, 安井善宏, 伊藤 雅, 佐藤克彦 : ヒトアデノウイルス 89 型と 5 型の新規組換え型株の検出-愛知県, 病原微生物検出情報, **42**, 227-228 (2021) .
- 15) 三重県感染症情報センター：定点当たり患者届出数<咽頭結膜熱>
<https://www.kenkou.pref.mie.jp/weeklyss/2.html>
(2024.12.13 access)
- 16) 国立感染症研究所：年別ウイルス検出状況, 由来ヒト：アデノウイルス, 2020～2024年,
<https://kansen-levelmap.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data66j.pdf>
(2024.12.6 access)