




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第460号	氏名	MITUI SUZUKI MARCELO TAKAHIRO
審査委員会委員	主査氏名	川本 文彦	
	副査氏名	門田 淳一	
	副査氏名	江下 優樹	
<p>論文題目： Co-dominance of G1 and emerging G3 rotaviruses in Hong Kong: A three-year surveillance in three major hospitals (香港におけるロタウイルス G1 遺伝子型と新興 G3 遺伝子型の共優占性：拠点病院における3年間の分子疫学調査)</p> <p>論文掲載雑誌名： Journal of Clinical Virology</p> <p>論文要旨： ロタウイルス下痢症は発展途上国を中心に、年間約60万人の小児が死亡している重要なウイルス感染症で、現在、1価もしくは5価の弱毒生ワクチンが開発され世界規模でのワクチンの導入が期待されている。ワクチン導入の効果を上げるためにも、流行株の遺伝子型の特定は急務である。ロタウイルスの遺伝子型は、表面蛋白質 VP7 の G genotype(G 遺伝子型)、VP4 の P genotype(P 遺伝子型)により分類される。流行株の遺伝子型の把握、ワクチンの有効性を揺るがす新興株の出現の監視等、ワクチン導入に向け、より詳細な分子疫学的調査が求められる。本研究は、アジアの交通の要所である香港において、小児・成人間に流行しているロタウイルスの G および P 遺伝子型を同定し、その分布と流行状況を明らかにすることを目的とした。 2004年12月から2007年12月に香港の3拠点病院において、小児・成人の急性下痢症患者を対象にA群ロタウイルス検出用 ELISA で陽性を示した便検体計830検体を収集し、フェノール抽出によって核酸を抽出した。VP7 遺伝子領域を RT-PCR で増幅後、Nested PCR を行い G 遺伝子型を決定し、同様に、VP4 遺伝子領域の P 遺伝子型を決定した。ダイレクトシーケンシング法によって塩基配列を決定し、MEGA software によって系統樹解析を行った。また、ロタウイルス感染による各月の症例数と調査期間に記録された気象変動との相関を検討した。 830 検体中 817 検体で遺伝子型が決定でき、G3P[8]が46.1%と最も多く、G1P[8]が36.5%と次いだ。G 遺伝子型では G1 と G3 型が84%以上を占め、P 遺伝子型では P[8]が92.9%と最も多かった。性別で比較すると感染者の55%が男性、45%が女性であり遺伝子型の分布に差異は見られなかった。年齢別の感染者数は、1歳から2歳未満の小児が33%、6カ月から1歳未満で16%、2歳から3歳未満が14%と次に多くみられた。月毎のロタウイルス感染者数を集計したところ、香港における感染のピークは、他の温帯地域と同様、冬季の11月から3月であることがわかった。シーズン別では4シーズン中、3シーズンでG1P[8]株が、1シーズンでG3P[8]株が最も多く流行していた。サンプルが採取された各病院での G 遺伝子型を比較すると、それぞれの遺伝子型の分布は各拠点病院間でも類似していた。ロタウイルスの罹患率は特に冬季に高くなり、これは、気温、気圧、湿度及び降水量との関連性が見られた。香港において3つの拠点病院で便検体から、ロタウイルスの分子疫学的解析から、G1P[8]とG3P[8]が全体の84%以上を占め、近年、世界規模で分布が拡大している G9P[8]の流行も認められ、香港においても世界各地と同様に、この数年間で流行株の変化がおきていることが示唆された。 今回、3つの拠点病院において収集された計830検体では、各病院間に G および P 遺伝子型の分布および年齢層に差異はなく、香港国内全体のロタウイルスの流行を反映できるものであることが示唆された。以上、我々は香港におけるロタウイルス流行株の遺伝子型を決定し、その流行動態を明らかにした。これらの結果は、世界規模でのロタウイルスワクチン導入に向けた方針決定の一助となることが期待される。また、今後も継続的に流行株の調査を行うことが必要であろう。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 MITUI SUZUKI MARCELO TAKAHIRO

論 文 題 目

Co-dominance of G1 and emerging G3 rotaviruses in Hong Kong: A three-year surveillance in three major hospitals.

(香港におけるロタウイルス G1 遺伝子型と新興 G3 遺伝子型の共優占性：拠点病院における 3 年間の分子疫学調査)

要 旨

【背景】 ロタウイルス下痢症は発展途上国を中心に、全世界で推定年間約 60 万人の小児が死亡している重要なウイルス感染症である。現在、1 価もしくは 5 価の弱毒生ワクチンが開発され世界規模でのワクチンの導入が期待されている。ワクチン導入の効果を上げるためにも、流行株の遺伝子型の特定は急務である。ロタウイルスの遺伝子型は、中和抗原である表面蛋白質 VP7 によって G genotype(G 遺伝子型)、VP4 によって P genotype(P 遺伝子型)が規定される。流行株の遺伝子型の把握、ワクチンの有効性を揺るがす新興株の出現の監視等、ワクチン導入に向け、より詳細な分子疫学的調査が求められる。

【目的】 東南アジアの交通の要所である香港において、小児・成人において流行しているロタウイルスの G および P 遺伝子型を同定し、これまでの分子疫学的研究と比較し、その分布と流行状況を明らかにする。

【方法】2004年12月から2007年12月に香港の3拠点病院において、小児・成人の急性下痢症患者を対象にA群ロタウイルス検出用ELISAで陽性を示した便検体計830検体を収集し、フェノール抽出によって核酸を抽出した。VP7遺伝子領域をRT-PCRで増幅後、特異的プライマーによりNested PCRを行い、G遺伝子型を決定し、同様に、VP4遺伝子領域によってP遺伝子型を決定した。ダイレクトシーケンス法によって塩基配列を決定し、MEGA softwareによって系統樹解析を行った。また、ロタウイルス感染による各月の症例数と調査期間に記録された気象変動との相関を検討した。

【結果】830検体中817検体で遺伝子型が決定でき、G3P[8]が46.1%と最も多く、G1P[8]が36.5%と次いだ。G遺伝子型ではG1とG3型が84%以上を占め、P遺伝子型ではP[8]が92.9%と最も多かった。性別で比較すると感染者の55%が男性、45%が女性であり遺伝子型の分布に差異は見られなかった。年齢別の感染者数は、1歳から2歳未満の小児が33%、6カ月から1歳未満で16%、2歳から3歳未満が14%と次に多くみられた。月毎のロタウイルス感染者数を集計したところ、香港における感染のピークは、他の温帯地域と同様、冬季の11月から3月であることがわかった。シーズン別では4シーズン中、3シーズンでG1P[8]株が、1シーズンでG3P[8]株が最も多く流行していた。

サンプルが採取された各病院でのG遺伝子型を比較すると、それぞれの遺伝子型の分布は各拠点病院間でも類似していた。ロタウイルスの罹患率は特に冬季に高くなり、これは、気温、気圧、湿度及び降水量との関連性が見られた。

【考察】香港において3つの拠点病院で2004年から2007年まで継続的に採取された便検体から、ロタウイルスの分子疫学的解析を行なった。G1P[8]とG3P[8]が全体の84%以上を占め、近年、世界規模で分布が拡大しているG9P[8]の流行も認められ、香港においても世界各地と同様に、この数年間で流行株の変化がおきていることが示唆された。今回、3つの拠点病院において収集された計830検体を用いてその流行を調査したが、各病院間ではGおよびP遺伝子型の分布および年齢層に差異はなく、香港国内全体のロタウイルスの流行を反映できるものであると示唆された。以上、我々は香港におけるロタウイルス流行株の遺伝子型を決定し、その流行動態を明らかにした。これらの結果は、世界規模でのロタウイルスワクチン導入に向けた方針決定の一助となることが期待される。また、今後も継続的に流行株の調査を行うことが必要であろう。