

## 話題の感染症

## ヒトパレコウイルス (Human Parechovirus : HPeV) 感染症

## Human Parechovirus infection

いとう  
伊藤  
Miyabi ITO

みやび やま した てる お みな がわ ひろ こ  
雅 : 山下 照夫 : 皆川 洋子  
Teruo YAMASHITA Hiroko MINAGAWA

## 要旨

ヒトパレコウイルス (Human parechovirus : HPeV) は主に小児の胃腸炎や呼吸器疾患患者から分離されるウイルスである。ピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類される。同科エンテロウイルス属に分類されていたエコーウイルス 22 型およびエコーウイルス 23 型がウイルス学的特徴から 1999 年にパレコウイルス属として独立し、ヒトパレコウイルス 1 型 (HPeV-1) 及び 2 型 (HPeV-2) と改名された。現在のところ 6 種類の血清型/遺伝子型が報告されるが、わが国では HPeV-1 と HPeV-3 の感染例が多い。エンテロウイルスに比較して低年齢からの検出が目立ち、夏から冬に流行するが、血清型/遺伝子型による違いもある。

## はじめに

パレコウイルス属は、1999 年に新たにピコルナウイルス科 (*Picornaviridae* : pico = 小さい rna = RNA) に設けられた。同ウイルス科には、他にエンテロウイルス属 (ポリオ、コクサッキー、エコーウイルス等)、ライノウイルス属、カルディオウイルス属 (脳脊髄炎ウイルス等)、アフトウイルス属 (口蹄疫ウイルス)、ヘパトウイルス属 (A 型肝炎ウイルス)、エルボウイルス属、コブウイルス属 (アイチウイルス)、テッシュウイルス属等が属している。

パレコウイルス属は、ヒトパレコウイルス Human parechovirus (HPeV) と Ljungan virus (LV) から成る。前者は胃腸炎、呼吸器症状を示すヒト (主に小児) から検出され、過去にエコーウイルス 22 型、

23 型とされたものを含め 2007 年までに 6 つの血清型/遺伝子型が知られている。後者は、野ネズミ bank vole (*Clethrionomys glareolus*) から検出され 2 つ以上の血清型が存在する。本稿では、ヒトパレコウイルスについて分子生物学的特徴、各型の病原性、疫学的特徴、診断法を紹介する。

## I. 病原体

ヒトパレコウイルスは、かつてピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類されていたエコーウイルス 22 型、23 型が、他のエンテロウイルス属とは血清学および遺伝子学的に異なることから、1999 年に新たにパレコウイルス属 (*Genus Parechovirus par* (a) = 傍 echo = エコー) が創設され、Human parechovirus 1 (HPeV-1 : 旧 Echo22) および HPeV-2 (旧 Echo23) と改名されたウイルスである<sup>1-9)</sup>。

## II. 分子生物学的特徴

ピコルナウイルスはエンベロープのない、約 30nm の球状粒子で、遺伝子は約 7,000 ~ 9,500 塩基長の線状 (+) 鎖 RNA である。遺伝子構造は、翻訳領域 (ORF) の 5' 側および 3' 側に非翻訳領域 (UTR) が存在し<sup>10)</sup>、ORF は上流に構造タンパク質 (1A, 1B, 1C, 1D または VP4, VP2, VP3, VP1)、下流に非構造タンパク質 (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D) がコードされている。

ピコルナウイルス科のエンテロウイルス属とパレコウイルス属の遺伝子構造比較 (図 1)。

HPeV 遺伝子の基本構造は他のピコルナウイルスと同様、約 7,300 塩基の翻訳領域の 5' 側に約 700 塩

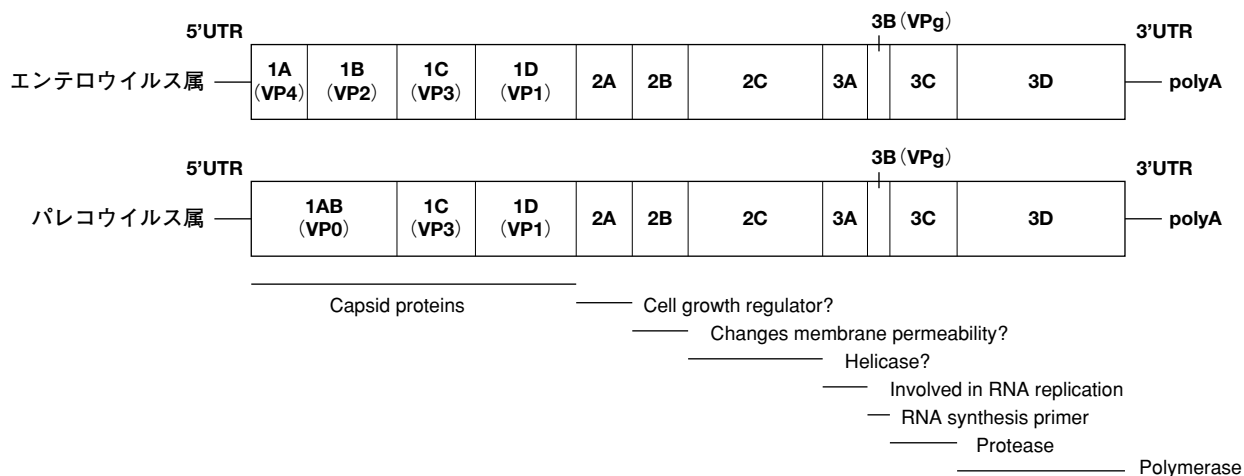


図1 ピコルナウイルス科のエンテロウイルス属とパレコウイルス属の遺伝子構造比較  
(文献7を元に作成)

基、3'側に約90塩基の非翻訳領域が存在する。HPeVの特徴は構造タンパク質VP4とVP2の間にポリペプチド開裂がみられず、結合したままの状態(VP0)でウイルス粒子に取り込まれること、VP3領域のN末端に他のピコルナウイルスには存在しないプラスに荷電した約30アミノ酸からなるペプチド鎖を持つことである<sup>2,3,7)</sup>。HPeV-1では構造タンパク質のうち前述したVP0およびVP1が抗原決定領域であることが実験的に証明されており<sup>11)</sup>、さらにRGDモチーフ(後述)を含むVP1が抗原決定に重要であることが報告されている<sup>12)</sup>。

また、多くのピコルナウイルスの非構造タンパク質2A領域にはタンパク質分解能が認められ、たとえばライノウイルスとエンテロウイルスはこの領域にトリプシン様システインプロテアーゼ活性を、カルディオウイルスやアフトウイルスは特異的開裂構造であるNPGP(アスパラギン-プロリン-グリシン-プロリン)モチーフを持つが、HPeVの2A領域には、コブウイルスやヘパトウイルスと同じようにこれらの構造は認められない。同領域のアミノ酸配列には、細胞増殖の制御に関係する細胞内タンパク(H-rev107ファミリーに属する)との類似が報告されている<sup>13)</sup>。パレコウイルス粒子の3次構造は解析が進められているが、表面は他のピコルナウイルスと比較し滑らかであると推測されている<sup>7)</sup>。

HPeV遺伝子全塩基配列の解析をもとにエントリーに関与する細胞表面分子(レセプター)や翻訳、複製についての詳細が研究されている<sup>12,14-16)</sup>、HPeV-1

では細胞表面との相互作用にインテグリン $\beta$ 1サブユニットやmatrix metalloproteinase 9(MMP-9)が関連していることが推測されており<sup>17)</sup>、レセプターとしてインテグリン $\alpha_v\beta_3$ が報告されている<sup>18)</sup>。しかし、HPeV-1以外の血清型については、分離株の情報不足しており、今後さらなる分子生物学的な解析およびウイルスの進化や疫学の研究が必要である。

### III. RGDモチーフ

今までに同定されたHPeVは、HPeV-3を例外としてVP1領域のC末端にRGDモチーフ構造(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)を持つ。この構造は、吸着の際HPeV粒子と感染細胞面のインテグリンとの接着に必須とされ、HPeV-3以外のHPeVには不可欠な構造とされる<sup>3,14,19-21)</sup>。また、HPeV-1では実験的にRGDモチーフに対する抗血清が中和活性を持つことが報告されている<sup>12)</sup>。同じくRGDモチーフを持つエンテロウイルス属のCoxsackievirus A9(CV-A9)では、実験的にRGDを含むペプチドの添加により細胞感染効率の低下が報告されており<sup>22)</sup>、口蹄疫ウイルスやEchovirus 9(E-9)のRGDモチーフにも同様の機能が報告されている<sup>23,24)</sup>。RGDモチーフを欠く変異ウイルスRGD-less mutantのマウスに対する病原性の違い<sup>25)</sup>、実験的にRGDをRGE(アルギニン-グリシン-グルタミン酸)に変化させたウイルスクローンやGD(グリシン-アスパラギン酸)

を欠損させたウイルスクローンの感染効率の低下や感染能消失<sup>14)</sup>が報告されている。

一方、HPeV-3は他のHPeVのVP1領域末端にあるRGDモチーフが無いという特徴を持ち<sup>26)</sup>、本ウイルスの生物学的特徴との関連についても興味もたれる。CV-A9およびE-9分離株の中にRGDモチーフを持たないが感染性を保持している株の存在が確認されており<sup>22, 24, 27)</sup>、HPeVについてもRGD依存性およびRGD非依存性の少なくとも2種類の感染侵入様式の存在が推測される。

#### IV. 血清型/遺伝子型と病原性

現在、HPeVには1～6型の血清型/遺伝子型が報告されている。

HPeV-1(旧Echo22)は1956年に小児夏季下痢症の病原体として分離された<sup>1)</sup>。その後、胃腸炎、呼吸器疾患、無菌性髄膜炎、脳炎、心筋炎、新生児敗血症様症候群(neonatal sepsis-like syndrome)等との関連が世界中から報告されている<sup>28, 29, 31~44)</sup>。エンテロウイルス感染症に比較すると中枢神経症状は少ないようである。また、健康者や無症状幼児からの分離も報告されている<sup>35, 41, 45, 46)</sup>。標準株Harris株は1992年に全塩基配列が登録されている<sup>2)</sup>。HPeV-1は、HPeVの中ではもっとも多く検出例が報告されており、ウイルス構造および機能の解析も進んでいる。

HPeV-2(旧Echo23)はHPeV-1(旧Echo22)およびEcho24と同時に報告された<sup>1)</sup>。標準株Williamson株は1998年に全塩基配列が登録されている<sup>4)</sup>。分離例は1996年スウェーデンより胃腸炎および呼吸器疾患患者<sup>48)</sup>から、2006年にはカナダより胃腸炎および敗血症<sup>47)</sup>から報告されている。一方、国内からの報告は少なく、国立感染症研究所の病原体検出情報によると1983年に1例、85年に1例、86年に1例、2000年に3例、01年に4例、03年に1例の報告があるのみである。

HPeV-3は2004年にわれわれが報告したウイルス<sup>26)</sup>で、1999年に発熱、胃腸炎症状、一過性下肢麻痺症状を示した1歳小児の糞便検体より分離(標準株A308-99株)された。この症例ではペア血清における有意な抗体価上昇から病原体診断が確定された。患者は後遺症なく回復している。VeroおよびHeLa細胞にて分離されたウイルスは、エンテロウイルス様

のCPE(細胞変性効果)を示したため、既知のエンテロウイルス、パレコウイルス、アイチウイルス等の抗血清にて同定を試みたが中和されず確定できなかった。このため電子顕微鏡観察、SDS-PAGE法による構造タンパクの解析、精製ウイルス抗原に対する抗血清の作成、遺伝子全塩基配列の解析結果より、分離ウイルスは血清学および遺伝子学的に新型HPeVと考えられHPeV-3と定められた<sup>26)</sup>。国内では、主に胃腸炎、呼吸器疾患患者から、一方、ヨーロッパや北アメリカからは胃腸炎、呼吸器疾患患者に加え、新生児感染症<sup>47, 49, 50)</sup>、敗血症様疾患<sup>47, 49, 51)</sup>、乳幼児突然死症候群(SIDS)患者<sup>52)</sup>から検出されており、関連性が推測されている。

HPeV-4は2006年にオランダ(K251176-02株)<sup>53)</sup>とイギリス(T75-4077株)<sup>54)</sup>からそれぞれ報告された新しい血清型であるが、古くは1973年にアメリカカリフォルニア州で分離されていたウイルスである。オランダ(K251176-02)株は発熱と哺乳不良を示した6日齢の新生児糞便検体から検出されている。エンテロウイルス様のCPEを示すが、エンテロウイルス検出用RT-PCR法では遺伝子は増幅されず、HPeV検出用RT-PCR法<sup>51)</sup>にて遺伝子を検出、血清学的検査ではHPeV-1, 2, 3に対する抗血清で中和されなかったことから全塩基配列の解析により4型と同定された<sup>53)</sup>。イギリス(T75-4077)株はHPeV-1(旧Echo22)の変異株として1996年に報告された分離株7例<sup>55)</sup>の詳細な解析により、新たに1株が4型と同定されたものである<sup>54)</sup>。最近になりわが国からも2例が報告されている。臨床症状は1名が細菌性肺炎および急性胃腸炎<sup>56)</sup>、1名がリンパ節炎<sup>57)</sup>であり、報告例が少ないため、さらに過去の未同定株を含めた分離株の解析が必要である。HPeV-4の遺伝子はSimilarity plots解析によるとK251176-02株の構造領域はHPeV-5に、非構造領域はHPeV-3に近い<sup>53)</sup>。一方、T75-4077株の構造領域はHPeV-3以外の血清型の方に近く、非構造領域は他の血清型に比較してHPeV-3に近いことより、近縁ウイルス間で遺伝子組み換えの起こった可能性が示唆されている<sup>54)</sup>。

HPeV-5は1986年に分離されHPeV-2(旧Echo23)とされた株(Connecticut/86株)の全塩基配列解析の結果、イギリスで型別同定されなかった株(T92-15株)とともに5型として2006年に再分類されたものである<sup>5, 54)</sup>。病原性については報告がなく不明で

ある。

HPeV-4 及び HPeV-5 については VP1 領域のアミノ酸配列の相同性が他の HPeVs と比較して 75% 以下と同科のエンテロウイルスに報告される血清型の相違に相当するため新しい型と定められた<sup>53,54)</sup>。

HPeV-6 は 2007 年にわが国から報告された血清型で、2000 年にライ (Reye) 症候群で死亡した 1 歳小児の髄液検体から分離された。標準株 NII561-2000 株は、遺伝子学および血清学的に新たに 6 型として同定されたものである。その他、胃腸炎、発疹症、上気道炎、弛緩性麻痺等の症状を示した患者 9 例からの検出も同時に報告されている<sup>57)</sup>。

感染症発生動向調査の検体を用いた当所の解析では、1999～2006 年の 8 年間に約 4,300 例の糞便検体より 104 例の HPeV を検出している (HPeV-1 : 58 例, HPeV-3 : 44 例, HPeV-4 : 1 例, HPeV-6 : 1 例)。HPeV-1 は胃腸炎患者から、HPeV-3 は呼吸器疾患患者から多く検出される傾向がある (投稿準備中)。

ヒトパレコウイルスに関する報告例 (表 1)。

## V. 疫学

比較的分離報告例の蓄積されている HPeV-1 および HPeV-3 については、若干の疫学解析報告がなされている。

1967～74 年の WHO の調査では、HPeV-1 (当時は Echo22) は合計 581 分離例のうち 1 歳以下からの分離が 61%、15 歳以下が 97% であり、エンテロウイルスに比較して低年齢からの検出が多いと報告している<sup>34)</sup>。また、スウェーデンにおける 1966～90 年 (25 年間) の調査では、109 例のうち 1 歳以下が 72% であったと報告している<sup>32)</sup>。わが国からは HPeV-1 が分離された呼吸器感染症患者 14 例はすべて 2 歳以下であったとの報告がある<sup>44)</sup>。血清疫学解析では、わが国では 1 歳以上の抗体保有率が高いことが報告されており<sup>41, 58, 59)</sup>、フィンランドでは新生児の 95% が移行抗体を持ち、2～12 カ月齢は 20%、1 歳以上は 91% が抗体を保有していたことが報告されている<sup>36)</sup>。日本や欧米において HPeV-1 初感染の多くは乳児期に経験され、免疫を獲得すると推測される。

HPeV-3 を発見した 1999 年に行った当所の調査では、HPeV-3 に対する健康な愛知県民の中和抗体保有率は、6 カ月～1 歳未満では 15%、1～3 歳では

45%、4～9 歳では 77%、10～19 歳では 83%、20 歳以上では 73% であった<sup>26)</sup>。この結果は健康者の多くが HPeV-3 に幼児期以前に感染既往をもつことを示しており、HPeV-3 は 1999 年ごろ突然出現したわけではなく、以前から身近に存在していたと考えられた。

HPeV-3 は HPeV-1 に比較してさらに低年齢の患者より分離されると報告されているが、この差に移行抗体<sup>51)</sup> や RGD モチーフの有無<sup>54)</sup> が関係している可能性も推測されている。また、HPeV-3 は HPeV-1 に比較して敗血症様症状や中枢神経症状を伴う割合が高いことも報告されている<sup>51)</sup>。

季節性については HPeV-1 はスウェーデンで晩夏～秋および冬～初春に<sup>32)</sup>、HPeV-3 はオランダで春～初夏<sup>51)</sup>、カナダでは秋～冬<sup>47)</sup> に発症した患者からの検出が多いことが報告されている。われわれの調査ではわが国の HPeV 感染症患者の 9 割は 1 歳以下に集中しており、HPeV-1 は秋～冬に、一方、HPeV-3 は夏～秋に多く検出されるという傾向を得ている (投稿準備中)。

## VI. ヒトパレコウイルス感染症の診断

ウイルスの分離は、糞便、咽頭ぬぐい液 (あるいは鼻咽頭吸引液、気管内分泌液)、髄液検体からの細胞培養法による分離が可能である。Vero, HeLa, RD-18S, CaCo2, BGM, HEp2, BSC-1, LLC-MK2, 293, HT-29, A549 細胞等を用いた分離報告がある。HPeV-1 に比べ HPeV-3 の CPE 出現が遅い<sup>46)</sup> との報告もあるが、われわれの経験では 3～14 日でエンテロウイルス様の CPE が出現する。数回の盲継代を必要とする場合もある。型同定は中和抗体法によるのが一般的であるが、HPeV-3～6 型については抗血清の入手が難しく、ELISA 法も確立されていないため、検体あるいは培養上清を用いた特異的プライマーによる RT-PCR 法、リアルタイム PCR 法が推奨される<sup>26, 36, 47, 51, 60-62)</sup>。エンテロウイルス様の CPE を示すが、エンテロウイルス抗血清で中和同定されない分離株に対して、またはエンテロウイルスに対する RT-PCR 法では遺伝子の増幅がみられない検体に対して、HPeV の検出には遺伝子検索が確実である。われわれは通常 HPeV 分離には Vero 細胞、HeLa 細胞を用いている。CPE 出現がエンテロウイルスに比較して緩やかな印象がある。RT-PCR 法の併用に

表1 ヒトパレコウイルスに関する報告例

	国または機関	検出年・登録年	患者数	主な臨床症状	標準株・分離株 (accession No.)	文献
HPeV-1	ドイツ	1961	4	胃腸炎		28
	アメリカ	1964, 1965	18	呼吸器疾患		29
	日本	1964, 1966, 1967	29	胃腸炎、呼吸器疾患		41
	スウェーデン	1966 ~ 1990	109	胃腸炎、呼吸器疾患、リンパ節腫脹、 脳炎、心筋炎		32
	アメリカ	1967	1	心筋炎		39
	WHO	1967 ~ 1974	581	胃腸炎、呼吸器疾患、リンパ節腫脹、 脳炎、心筋炎		34
	アメリカ	1970	1	心筋炎		43
	カナダ	1977 ~ 1978	8	尿毒症		42
	ジャマイカ	1986	3	急性弛緩性麻痺、無菌性髄膜炎		33
	フィンランド	1989	1	脳炎		37
	フィンランド	1991	4	胃腸炎、呼吸器感染症		36
	イスラエル	1992	2	胃腸炎、壊死性腸炎		30
	カナダ	1985 ~ 2004	20	胃腸炎、呼吸器感染症		47
	オランダ	2000 ~ 2005	27	胃腸炎、呼吸器感染症、敗血症、 中枢神経症状		51
	日本	1991 ~ 2005	14	胃腸炎、呼吸器感染症、手足口病		57
	フィンランド	1992	1		Harris (L02971)	2
	日本	1999, 2000	3	胃腸炎、呼吸器感染症		26
	日本	1999, 2000	14	呼吸器感染症		44
	フランス	2002	1	脳脊髄炎		38
	ドイツ	2006	1	下痢症	BNI-788St (EF051629)	unpublished
HPeV-2	スウェーデン	1953 ~ 1993	5	胃腸炎、呼吸器感染症		1, 48
	イギリス	1998	1		Williamson (AJ005695)	4
	カナダ	2001, 2003	3	胃腸炎、敗血症		47
HPeV-3	日本	1999	3	胃腸炎、麻痺、発疹症、呼吸器感染症	A308-99 (AB084913)	26
	カナダ	2001, 2004	5	胃腸炎、敗血症、新生児感染症 (高熱、発疹、呼吸器症状)	Can82853-01 (AJ889918)	47, 49, 50
	アメリカ	2003, 2004	3	乳幼児突然死症候群		52
	オランダ	2000 ~ 2005	10	胃腸炎、呼吸器感染症、敗血症、 中枢神経症状		51
	日本	1991 ~ 2005	16	胃腸炎、呼吸器感染症、発疹症、 無菌性髄膜炎、不明熱、筋炎		57
HPeV-4	オランダ	2002	1	発熱、食欲不振	K251176-02 (DQ315670)	53
	アメリカ	1973, 1975, 1982	3		T75-4077 (AM235750)	54, 55
	日本	1993	1	リンパ節炎		57
	日本	2005	1	細菌性肺炎および急性胃腸炎		56
HPeV-5	アメリカ	1998	1		86-6760 Connecticut/86 (AF055846)*	5
	アメリカ	1982, 1983, 1992	4		T92-15 (AM235749)	54, 55
	カナダ	2003	2	ウイルス血症		47
HPeV-6	日本	2000	1	ライ症候群	NII561-2000 (AB252582)	57
		2000, 2001	9	胃腸炎、呼吸器感染症、発疹症、 弛緩性麻痺		57

\*旧 Echo23 (HPeV-2)

より、分離培養陰性であった検体から直接 HPeV 遺伝子を検出した経験があり、RT-PCR 法は感度の良い検出系と思われる。最近 HPeV の VP0 領域合成ペプチドを利用した ELISA 法<sup>63)</sup> など、血清診断法につながる研究もなされている。

### おわりに

ヒトパレコウイルス感染症は、同じくピコルナウイルス科に属するエンテロウイルスによる感染と同様に不顕性感染の多いことが推測される。小児においては胃腸炎、呼吸器感染症が一般的であるが、中枢神経症状はじめ多様な臨床症状が報告されている。HPeV-1 および HPeV-3 以外の血清型に属する HPeV の検出報告は少ないが、国内にとどまらずヨーロッパ、カナダ、アメリカ等から報告があり、血清型により病原性が異なる可能性ははじめ、興味深い感染症である。

### 文 献

- 1) Wigand, R., Sabin, A.B.: Properties of ECHO types 22, 23 and 24 viruses. *Arch Ges Virusforsch* **11** : 224-247, 1961.
- 2) Hyypia, T., Horsnell, C., Maaronen, M., Khan, M., Kalkkinen, N., Auvinen, P., Kinnunen, L., Stanway, G.: A distinct picornavirus group identified by sequence analysis. *PNAS* **89** : 8847-8851, 1992.
- 3) Stanway, G., Kalkkinen, N., Roivainen, M., Ghazi, F., Khan, M., Smyth, M., Meurman, O., Hyypia, T.: Molecular and biological characteristics of echovirus 22, A representative of a new picornavirus group. *J Virol* **68** : 8232-8238, 1994.
- 4) Ghazi, F., Hughes, P. J., Hyypia, T., Stanway, G.: Molecular analysis of human parechovirus type 2 (formerly echovirus 23). *J Gen Virol* **79** : 2641-2650, 1998.
- 5) Oberste, M.S., Maher, K., Pallansch, M.A.: Complete sequence of echovirus 23 and its relationship to echovirus 22 and other human enterovirus. *Virus Res* **56** : 217-223, 1998.
- 6) Stanway, G., Hyypia, T.: Parechoviruses. *J Virol* **73** : 5249-5254, 1999.
- 7) Stanway, G., Joki-Korpela, P., Hyypia, T.: Human parechoviruses-biology and clinical significance. *Rev Med Virol* **10** : 57-69, 2000.
- 8) Joki-Korpela, P., Hyypia, T.: Parechoviruses, a novel group of human parechoviruses. *Ann Med* **33** : 466-471, 2001.
- 9) King, A.M.Q., Brown, F., Christian, P., Hovi, T., Hyypia, T., Knowles, N.J., Lemon, S.M., Minor, P.D., Palmenberg, A.C., Skern, T., Stanway, G.: Picornaviridae In *Virus taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, pp.657-673. Edited by Regenmortel, C., M.Fauquet, D.H.L., Bishop, C.H., Calisher, E.B., Carsten, M.K., Estes, S.M., Lemon, J., Maniloff, M.A., Mayo, D.J., McGeoch, C.R., Pringle, R.B.Wickner (ed.) Academic Press, New York, NY 1999.
- 10) Stanway, G.: Structure, function and evolution of picornavirus. *J Gen Virol* **71** : 2483-2501, 1990.
- 11) Alho, A., Marttila, J., Ilonen, J., Hyypia, T.: Diagnostic potential of parechovirus capsid proteins. *J Clin Microbiol* **41** : 2294-2299, 2003.
- 12) Joki-Korpela, P., Roivainen, M., Poyry, T., Hyypia, T.: Antigenic properties of human Parechovirus 1. *J Med Virol* **81** : 1709-1718, 2000.
- 13) Hughes, P. J., Stanway, G.: The 2A proteins of three picornaviruses are related to each other and to the H-rev 107 family of proteins involved in the control of cell proliferation. *J Gen Virol* **81** : 201-207, 2000.
- 14) Boonyakiat, Y., Hughes, P.J., Ghazi, F., Stanway, G.: Arginine-Glycine-Aspartic acid motif is critical for Human parechovirus1 entry. *J Virol* **75** : 10000-10004, 2001.
- 15) Joki-Korpela, P., Marjomaki, V., Rogerus, C., Heino, J., Hyypia, T.: Entry of human parechovirus 1. *J Virol* **75** : 1958-1967, 2001.
- 16) Krogerus, C., Egger, D., Samuilova, O., Hyypia, T., Bienz, K.: Replication complex of human parechovirus 1. *J Virol* **77** : 8512-8523, 2003.
- 17) Pulli, T., Koivunen, E., Hyypia T.: Cell-surface interactions of echovirus 22. *J Biol Chem* **272** : 21176-21180, 1997.
- 18) Triantafilou, K., Triantafilou, M., Takada, Y., Fernandez, N.: Human parechovirus 1 utilizes integrins alphavbeta3 and alphavbeta1 as receptors. *J Virol* **74** : 5856-5862, 2000.
- 19) Ruoslahti, E., Pierschbacher, M.D.: New perspectives in cell adhesion : RGD and integrins. *Science* **238** : 491-493, 1987.
- 20) Hynes, R.O.: Integrins : versatility, modulation, and Signaling in cell adhesion. *Cell* **69** : 11-25, 1992.
- 21) Baranowski, E., Ruiz-Jarabo, C.M., Sevilla, N., Amdreu, D., Beck, E., Domingo, E.: Cell recognition by foot-and-mouth disease virus that lacks the RGD integrin-binding motif: flexibility in aphthovirus receptor usage. *J Virol* **74** : 1641-1647, 2000.
- 22) Hughes, P. J., Horsnell, C., Hyypia, T., Stanway, G.: The coxsackievirus A9 RGD motif is not essential for virus infectivity. *J Virol* **69** : 8035-8040, 1995.
- 23) Fox, G., Parry, N.A., Barnett, P.V., McGinn, B., Rowlands, D.J., Brown, F.: The cell attachment site on foot-and-mouth disease virus includes the amino acid sequence RGD (arginine-glycine-aspartic acid). *J Gen Virol* **70** : 625-637, 1989.
- 24) Zimmermann, H., Eggers, H.J., Kraus, W., Nelsen-Salz, B.: Cell attachment and mouse virulence of echovirus 9 correlate with an RGD motif in the capsid protein VP1.

- Virology **233** : 149-156, 1997.
- 25) Harvala, H., Kalimo, H., Stanwey, G., Hyypia, T.: The role of the viral arginine-glycine-aspartic acid motif in the mouse pathogenesis of coxsackievirus A9. *J Gen Virol* **84** : 2375-2379, 2003.
  - 26) Ito, M., Yamashita, T., Tsuzuki, H., Takeda, N., Sakae, K.: Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J Gen Virol* **85** : 391-398, 2004.
  - 27) Zimmermann, H., Eggers, H.J., Kraus, W., Nelsen-Salz, B.: Complete nucleotides sequence and biological properties of an infectious clone of prototype echovirus 9. *Virus Res* **39** : 311-319, 1995.
  - 28) Bauer, H., Wigand, R., Globig, W., Ababio, A.R.: Sauglings-Enteritis bei Infektion mit ECHO-Virus typ 22. *Arch Virusforsch* **12** : 702-705, 1962.
  - 29) Berchovich, S., Pangan, J.: Recoveries of virus from premature infants during outbreaks of respiratory disease: The relation of echovirus type 22 to disease of the upper and lower respiratory tract in the premature infant. *Bull NYAC Med.* **26** : 129-136, 1968.
  - 30) Birenbaum, E., Handsher, R., Kuint, J., Dagan, R., Raichman, B., Mendelson, E., Linder, N.: Echovirus type 22 outbreak associated with gastro-intestinal disease in a neonatal intensive care unit. *Amer J Perinatol* **14** : 469-473, 1997.
  - 31) Collier, B.A.G., Chapman, N.M., Beck, M.A., Pallansch, M.A., Gauntt, C.J., Tracy, S.M.: Echovirus 22 is an atypical enterovirus. *J Virol* **64** : 2692-2701, 1990.
  - 32) Ehrnst, A., Eriksson, M.: Epidemiological features of type 22 Echovirus infection. *Scand J Infect Dis* **25** : 275-281, 1993.
  - 33) Figueroa, J. P., Ashley, D., King, D., Hull, B.: An outbreak of acute flaccid paralysis in Jamaica associated with echovirus type 22. *J Med Virol* **29** : 315-319, 1989.
  - 34) Grist, N.R., Bell, F.J., Assaad, F.: Enteroviruses in human disease. *Prog Med Virol* **24** : 114-157, 1978.
  - 35) Jenista, J.A., Powell, K.R., Menegus, M.A.: Epidemiology of neonatal enterovirus infection. *J Pediatr* **104** : 685-690, 1984.
  - 36) Joki-Korpela, P., Hyypia, T.: Diagnosis and Epidemiology of echovirus 22 infections. *Clin Infect Dis* **26** : 129-136, 1998.
  - 37) Koskiniemi, M., Paetau, R., Linnavuori, K.: Severe encephalitis associated with disseminated echovirus 22 infection. *Scand J Infect Dis* **21** : 463-466, 1989.
  - 38) Legay, V., Chhomel, J.J., Fernandez, E., Lina, B., Aymard, M., Khalfan, S.: Encephalomyelitis due to human parechovirus type 1. *J Clin Virol* **25** : 193-195, 2002.
  - 39) Maller, H.M., Powars, D.F., Horowitz, R.E., Portnoy, P.: Fetal myocarditis associated with ECHO virus type 22, infection in a child with apparent immunological deficiency. *J Pediatr* **71** : 204-210, 1967.
  - 40) Muir, P., Kammerer, U., Koru, K., Mulders, M.N., Doyry, T., Weissbrich, B., Kandolf, R., Cleator, G.M., Vanloon, A.M.: Molecular typing of enteroviruses : current status and future requirements. The European union concerted action on virus meningitis and encephalitis. *Clin Microbiol Rev* **1** : 202-227, 1998.
  - 41) Nakao, T., Miura, R.: ECHO virus type 22 infection in a premature infant. *Tohoku J Exp Med* **102** : 61-68, 1970.
  - 42) O'Regan, S., Robitaille, P., Mongeau, J.G., McLaughlin, B.: The hemolytic uremic syndrome associated with ECHO 22 infection. *Clin Pediatr* **19** : 125-127, 1980.
  - 43) Russell, S.J.M., Belle, J.: Echoviruses and carditis. *Lancet* **i(7650)** : 784-785, 1970.
  - 44) Takao, S., Fukuda, S., Shimazu, Y., Noda, M., Tokumoto, S.: The isolation of human parechovirus 1 from cases of acute respiratory illness in children. *Jap J Infect Dis* **54** : 36-38, 2001.
  - 45) Froeschle, J.E., Feorino, P.M., Gelfand, H.M.: Continuing surveillance of enterovirus infection in healthy children in six United States cities. *Am J Epidemiol* **83** : 455-469, 1966.
  - 46) Galbraith, N.S.: A survey of enteroviruses and adenoviruses in the faeces of normal children aged 0-4 years. *J Hyg* **63** : 441-455, 1965.
  - 47) Abed, Y., Boivin, G.: Human parechovirus infections in Canada. *Emerg Infect Dis* **12** : 969-975, 2006.
  - 48) Ehrnst, A., Eriksson, M.: Echovirus type 23 observed as a nosocomial infection in infants. *Scand J Infect Dis* **28** : 205-206, 1996.
  - 49) Abed, Y., Boivin, G.: Molecular characterization of a Canadian human parechovirus (HPeV)-3 isolate and its relationship to other HPeVs. *J Med Virol* **77** : 566-570, 2005.
  - 50) Boivin, G.: Human parechovirus 3 and neonatal infection. *Emerg Infect Dis* **11** : 103-105, 2005.
  - 51) Benschop, K.S., Schinkel, J., Minnaar, R.P., Pajkrt, D., Spanjerberg, L., Kraakman, H.C., Berkhout, B., Zaaijer, H.L., Beld, M.G., Wolthers, K.C.: Human parechovirus infections in Dutch children and the association between serotype and disease severity. *Clin Infect Dis* **42** : 204-210, 2006.
  - 52) Sedmak, G., Jentzen, J.: Human parechovirus type3 (HPeV-3) association with three infant deaths in Wisconsin from September 2003 through August 2004. Association of Public Health Laboratories-Infectious Disease Conference. Orlando, Florida. March 2-4, 2005. Abstract T-22, 2005.
  - 53) Benschop, K.S., Schinkel, J., Luken, M.E., Broek, P.J.M., Beersma, M.F., Menelik, N., Eijk, H. W., Zaaijer, H.L., VandenBroucke-Grauls, C.M., Beld, M.G., Wolthers, K.C.: Fourth human parechovirus serotype. *Emerg Infect Dis* **12** : 1572-1575, 2006.
  - 54) Al-Sunaidi, M., Williams, C.H., Hughes, P.J., Schnurr, D.P., Stanway, G.: Analysis of a new human parechovirus allows the definition of parechovirus types and the Identification of RNA structural domains. *J Virol* **81** : 1013-1021, 2007.
  - 55) Schnurr, D., Dondero, M., Holland, M., Connor, J.: Characterization of echovirus 22 variants. *Arch Virol* **141** :

- 1749-1758, 1996.
- 56) 若月紀代子, 渡邊香奈子, 吉田弘: 福岡市における Human parechovirus 4 の分離事例 第48回日本臨床ウイルス学会抄録 2007
- 57) Watanabe, K., Oie, M., Higuchi, M., Nishikawa, M., Fujii, M.: Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples. *Emerg Infect Dis* **13**: 889-895, 2007.
- 58) Sato, N., Sato, H., Kawana, R., Matumoto, M.: Ecological behaviour of 6 coxsackie B and 29 echo serotypes as revealed by serologic survey of general population in Aomori, Japan. *Jap J Med Sci Biol* **25**: 355-368, 1972.
- 59) Takao, S., Shimazu, Y., Fukuda, S., Noda, M., Miyazaki, K.: Seroepidemiological study of human parechovirus 1. *Jap J Infect Dis* **54**: 85-87, 2001.
- 60) Legay, V., Chhomel, J.J., Lina, B.: Specific RT-PCR procedure for the detection on human parechovirus type 1 genome in clinical samples. *J Virol Methods* **102**: 157-160, 2002.
- 61) Corless, C.E., Guiver, M., Borrow, R., Edward-Jone, V., Fox, A.J., Kaczmarek, E.B., Mutton, K.J.: Development and evaluation of "real-time" RT-PCR for the detection of enterovirus and parechovirus RNA in CSF and throat swab samples. *J Med Virol* **67**: 555-562, 2002.
- 62) Oberste, M.S., Maher K., Pallansch, M.A.: Specific detection of Echovirus 22 and 23 in cell culture supernatants by RT-PCR. *J Med Virol* **58**: 178-181, 1999.
- 63) Abed, Y., Wolf, D., Dagan, R., Boivin, G.: Development of serological assay based on synthetic peptide selected from the VP0 capsid protein for detection of human parechovirus. *J Clin Microbiol* **45**: 2037-2039, 2007.