

話題の感染症

ノロウイルス感染症の現状と診療面の変化

Current status of norovirus infection and the changes in medical care

うし じま ひろ し
牛 島 廣 治
Hiroshi USHIJIMA

キーワード

ウイルス性下痢症 ノロウイルス 分子疫学 迅速診断 日本

はじめに

胃腸炎を来すウイルスには、ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、アストロウイルス、アデノウイルスなど 10 種以上のウイルスがあり、さら

にそれぞれのウイルスは遺伝子型、亜遺伝子型などに分けられる。また分子疫学的手法により、検出頻度、遺伝子の変異や組換えが報告されている¹⁾。われわれは monoplex (RT-) PCR や multiplex (RT-) PCR、遺伝子解析などによってこれらのウイルスの分子疫学を行ってきた(図 1)。近年胃腸炎にかかわる新しいウイルスが発見されることが多く、その場合には過去の検体に戻って検査し報告してきた^{2,3)}。

カリシウイルス科にはノロウイルス、サポウイルス、ラゴウイルス、ベシウイルス、ネボウイルスの属がある。ヒトに関係するウイルスはノロウイルス

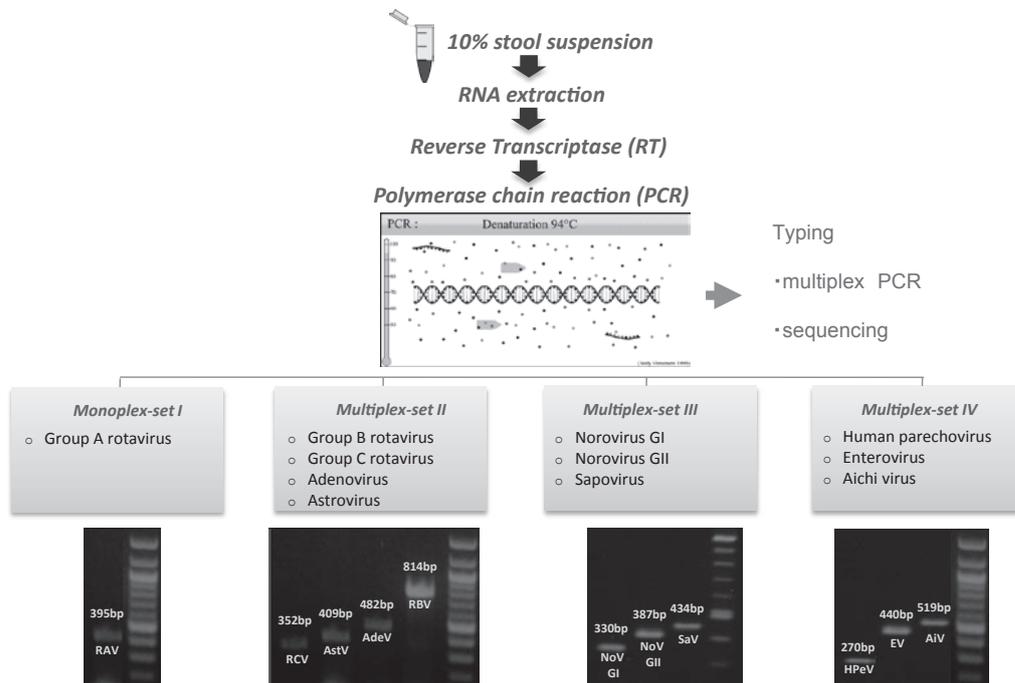


図 1 下痢症ウイルスの遺伝子診断 (われわれが行っているスクリーニング法、1st RT-PCR)

ロタウイルス以外はセット別の multiplex RT-PCR 法で行っている。さらに 2nd PCR を加えている。(出典: Thongprachum A 他)

(図 1 は巻末のカラーページに掲載しています)

属とサポウイルス属で共に胃腸炎症状が主である。一方、ラゴウイルス属はウサギ出血病ウイルス、ベシウイルス属にはブタ水疱疹ウイルス（口蹄疫に似た口鼻周囲と蹄の水疱）やネコカリシウイルス（呼吸器症状）、ネボウイルス属にはニューベリーウイルス（ウシの下痢症）がある。その他、分類は確定していないが新しいウイルスが発見されている⁴⁾。

ノロウイルスと思われる胃腸炎は1940年代から報告されている。素焼きの容器を通る病源体でありボランティア実験で下痢を起こす。プロトタイプのNorwalk virusは1968年のオハイオ州Norwalk市の小学校でのケーキによる食中毒の糞便の中から1972年Kapikian博士により免疫電子顕微鏡法で発見された。その後、電子顕微鏡を用いてリファレンス株と言われるNorwalk virus以後のHawaii virus、Snow Mountain virusなどが報告された。免疫電子顕微鏡の手法においても株特異性が強く、その中で9つの群に分けられた⁴⁾。

ヒトのノロウイルスはこれまで細胞培養に成功していないが、マウスのノロウイルスがマウスのマクロファージ系統の細胞を用いて培養可能となった。（ヒトノロウイルスの細胞培養に成功したとの情報を得ており歴史が新しく塗り替えられるかもしれない。）

Norwalk virusの全遺伝子配列は1990年に決定された。5'末端から、プロテアーゼやポリメラーゼを含む非構造蛋白領域(ORF1)、カプシド蛋白1領域(VP1:主要蛋白)(ORF2)とカプシド領域2(VP2:マイナー蛋白)(ORF3)に分けられる(図2)。患者検体から顕出された株の遺伝子配列が報告されるようになり、遺伝子増幅のためのプライマーが設定された。その結果、遺伝子増幅器を利用し簡便にノロウイルスの遺伝子が増幅できるようになった。そして診断、疫学、属・型・亜型などの分類が可能となった⁴⁾。

I. ノロウイルスの特徴と複製

ノロウイルスの形態は約38-40nmの正20面体で180個のVP1蛋白(90個のDimer)からなる(図2)。VP1蛋白は約60Kダルトンで他に12-29KダルトンのVP2がある。また遺伝子がない約23nmの60個のVP1蛋白からなる粒子もある。ゲノムは7.3-8.3kbのプラス一本鎖で3'末端にはポリAが続いており、5'末端にはウイルス複製に関連するVPgが結合する。感染性を有する遺伝子でメッセンジャーRNAの機能も有する。ノロウイルスの細胞侵入についてはま

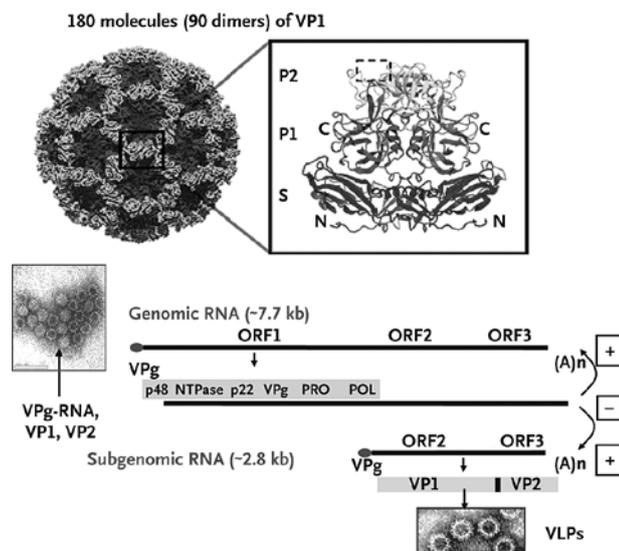


図2 ノロウイルスの構造とゲノム複製・構造蛋白の産生の模式図

90個のダイマーからなるカプシド蛋白。+鎖RNAゲノムから複製と構造・非構造蛋白が作られる。(出典:Glass R. 2009)

(図2は巻末のカラーページに掲載しています)

だわからないところがある。糖鎖結合と関連する P2 領域と他の領域が関係して細胞に結合し、そしてエンドサイトーシスで細胞に侵入する。ウイルスゲノムの複製、非構造蛋白の合成と開裂、カプシド蛋白の合成が生じ、最終的にはウイルス構造の集合体となる。細胞が破壊されて細胞外に出て行く。5' 末端と ORF1 と ORF2 の間には短い共通の配列部分があり、異なる近縁のウイルス株が同時感染し増殖する場合に遺伝子が組換えられて新しいリコンビナントウイルスが産生されることがある。またウイルスポリメラーゼで複製が行われる時に点変異が生じる。これらが新しいウイルスの産生に関係する。カプシド領域は内部の Shell 領域と外部の Protruding 領域 (P 領域) に分けられ、P 領域はさらに P1 と P2 に分けられる (図 2)。P2 領域は、ウイルス抗体との結合や histo-blood group 抗原 (HBGA) など重要な部分であり、アミノ酸レベルでも変化が激しい部位である (図 3)。P 領域は、固定されたものではなく常に海の中の海藻のように揺れ動くとされている。そこにより適合した抗体や HBGA が手のひらに物が掴まれているように緩やかに入り込んでいく。Shell 領域にも抗体結合部位があるとされ、比

較的ウイルスに共通した抗体結合やレセプターとの結合も考えられている。したがってウイルスの実際の侵入には Shell 領域も重要と考えられている^{4,5)}。

II. ノロウイルスの分類

カプシド領域の遺伝子配列の相同性からノロウイルスは 2015 年の時点で、Genogroup (遺伝子群) I から VII に分かれている。GI はヒト、GII はヒトとブタ、GIII はウシ、GIV はヒト、ネコ、イヌ、そして GV はマウスである。ヒトの場合は GII が多く、GI は稀で、GIV は極稀である。GI はさらに 9、GII は 22 の genotype (遺伝子型) に分けられる (図 4)。現時点ではヒトと動物の人獣共通感染症はない。しかしながら無菌ブタやチンパンジーにヒトノロウイルスを感染させることはできた。現在ノロウイルスの命名は下記のように推奨されている^{6,7)}。

norovirus GII/Hu/FR/2004/GII.P12-GII.3/Paris23 [a: norovirus genogroup/b: host: Hu (ヒト), Bo (ウシ), Mu (マウス), Po (ブタ), Ca (イヌ)/c: 国コード (ISO 2 文字)/d: 採取年/e: genogroup と genotype (ORF1 と ORF2)/f: 株名, 即ち市と連番号]

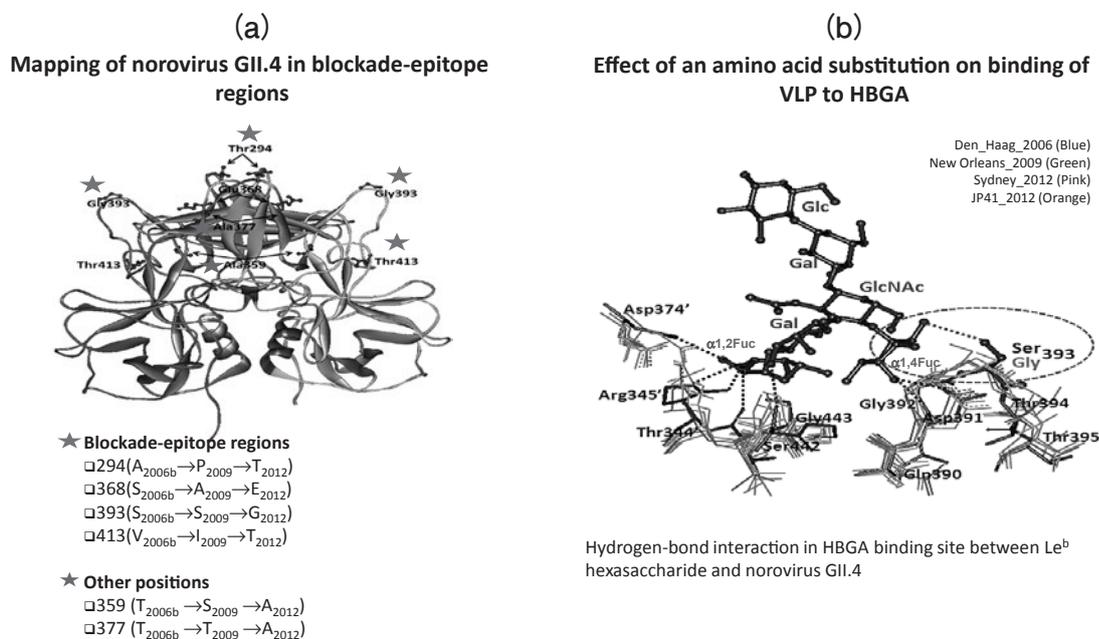


図 3 ノロウイルス カプシド蛋白 P 領域の 3 次元構造と流行株間の Blockade epitope および糖鎖の結合部位

(a) 赤の星印: GII.4 の変異株ごとの Blockade epitope (抗体などが結合し感染阻止に関係する部位) におけるアミノ酸置換。青の星印: その他の部位における置換。(b) HBGA の糖鎖の GII.4 変異株への水素結合の立体図。2012 変異株ではアミノ酸置換 (Ser から Gly) によって水素結合が消失している。(Thongprachum A, 2014)

(図 3 は巻末のカラーページに掲載しています)

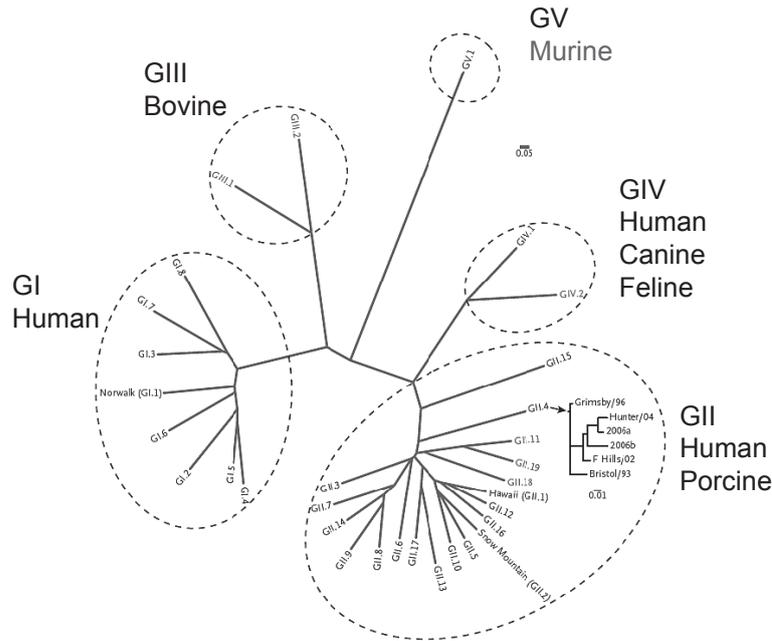


図4 ノロウイルスの系統樹 (ヒトと動物を含めたGI~GV 遺伝子型)

GI, GII, GIV がヒトの感染に関係する。ヒトの感染の場合は GII が多い。
 (出典：Glass R. 2009). 最近の論文では GI~GVII に分けている。Vinjé 2015²¹⁾

を付ける。2014年から見出された新しい GII.17 は norovirus GII/Hu/JN/2014/GII.P17-GII.17/Kawasaki とする。

Ⅲ. 組織血液型抗原

ヒト組織血液型抗原 (HBGA) 即ち ABO 型、ルイス型、分泌・非分泌型などと呼ばれる HBGA が赤血球だけでなく、腸管細胞の表面および唾液などの分泌物の中に見出されている⁸⁾ (図5)。その分泌量や型は、ヒトのみならず組織・分泌液によって、また時間や健康状態によっても異なる。ノロウイルス食中毒の集団発生の時に、喫食しても下痢を生ずる人とそうでない人もいる。HBGA が感染成立 (侵入)、特にウイルスのレセプターとして関与するのではないかとの考えがある。また HBGA はウイルスのレセプターではなく単にウイルスが細胞により接近することに役に立っているとの考えもある。すなわち腸管細胞上の粘膜液の中に HBGA が多く含まれる。また2つ以上のレセプターが存在する可能性も考えられる。HBGA はブタなどの動物にも存在する。また HBGA 様物質は、二枚貝の中腸腺にも存在する。ノロウイルスが HBGA と結合するポ

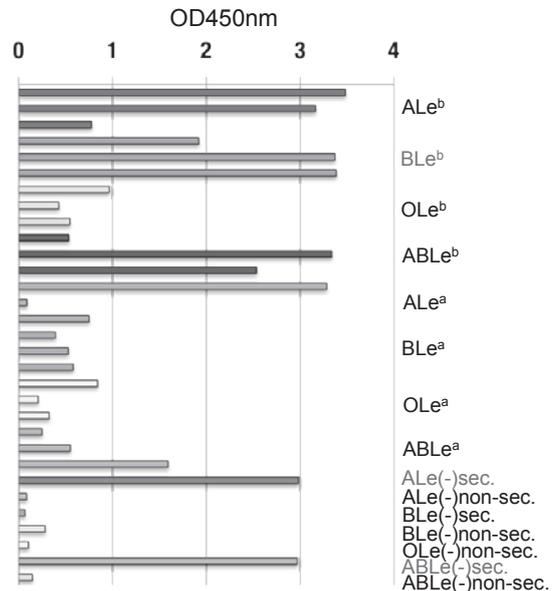


図5 種々の血液型のヒト唾液と GII.4 (1997variant, 1207 株) との反応

1207 株に対しては分泌型、ALe^b, BLe^b, ABLe^b がより強く反応する。(出典：Yazawa S et al. 2014)

ケットは P2 領域にある (図 3b の赤点線の輪の部分)。また感染を阻止する抗体の結合部位 (blockade-epitope) も P 領域にある (図 3a の赤星の部分)。ノロウイルスの流行株によるアミノ酸の違い、立体構

造の違いを加えて図示した(図3)。通常は非分泌型のヒトは感染しにくい(図5)。

ノロウイルス感染の回復期には血中のノロウイルス特異的IgA、IgG、そして糞便中のノロウイルス特異的分泌型IgAも上昇する。免疫獲得後IgAはIgGより早く3か月目には低下傾向を示す。再感染するとより早く抗体の上昇が見られる⁹⁾(図6)。ノロウイルス抗体を獲得しても再感染を防ぐことは難しい。細胞性免疫、自然免疫も感染防御に関与している。一方でノロウイルスの便中への排泄はRT-PCRによる検出では数日から1か月続くことが知られている。免疫不全の患者の場合はさらにウイルスの排泄が継続する¹⁰⁾。

IV. ノロウイルス感染症の疫学

1) わが国、世界のノロウイルス感染症

ノロウイルスの分子疫学は遺伝子解析によって進

められている。ノロウイルスのカプシド遺伝子の5'側が比較的安定した配列部分であり、多くの型別や系統樹解析はその部分を用いている^{4,7)}。しかしながらポリメラーゼ領域の解析もゲノム内の組換えや、新型のウイルスを見出すのに用いられる。またカプシドのP1、P2領域の塩基、アミノ酸配列の変異も調べる。世界的なノロウイルスの流行は数年おきに見られる。特にGII.4内の複数の変異株の流行が見られた(図7a)が、2014年からGII.17が目立つようになった。しかしながら現時点ではGII.17の流行には至っていない。

小児を中心とした感染症週報による週別感染性胃腸炎患者報告数(2010/11-2015/2016)をロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルスで見るとノロウイルスGIIが圧倒的に多く、ロタウイルス、アストロウイルスが続く。また、ノロウイルスGII胃腸炎は11、12月がピークで、ロタウイルス胃腸炎は2、3、4月が小さいピークであった。サポウイルス胃腸炎は冬季がやや多いがそれ以外の季節にも散発的に見

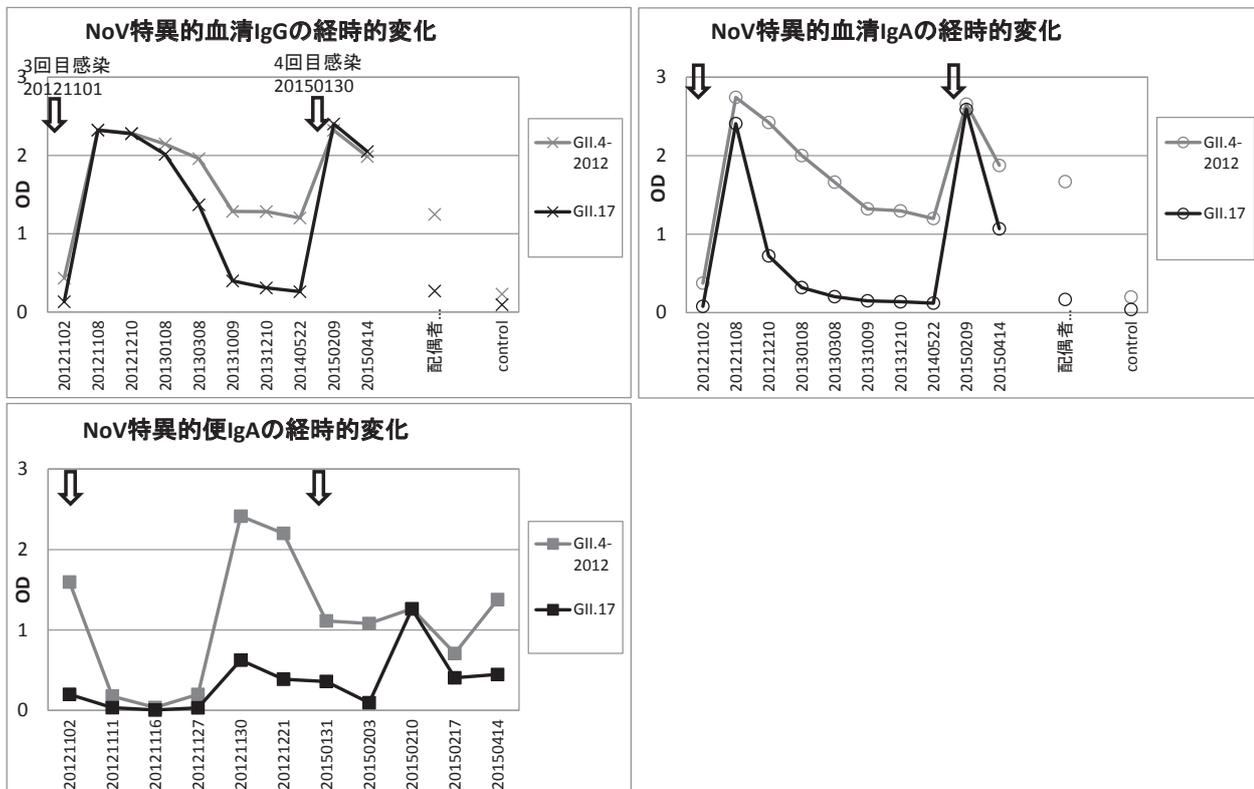


図6 ノロウイルスに繰り返し感染者した1例における血清および便中特異抗体の変動

(GII.4_2012とGII.17のVLPを用いた。3回目の感染はGII.4_2009、4回目の感染はGII.17)(出典:清水2015)

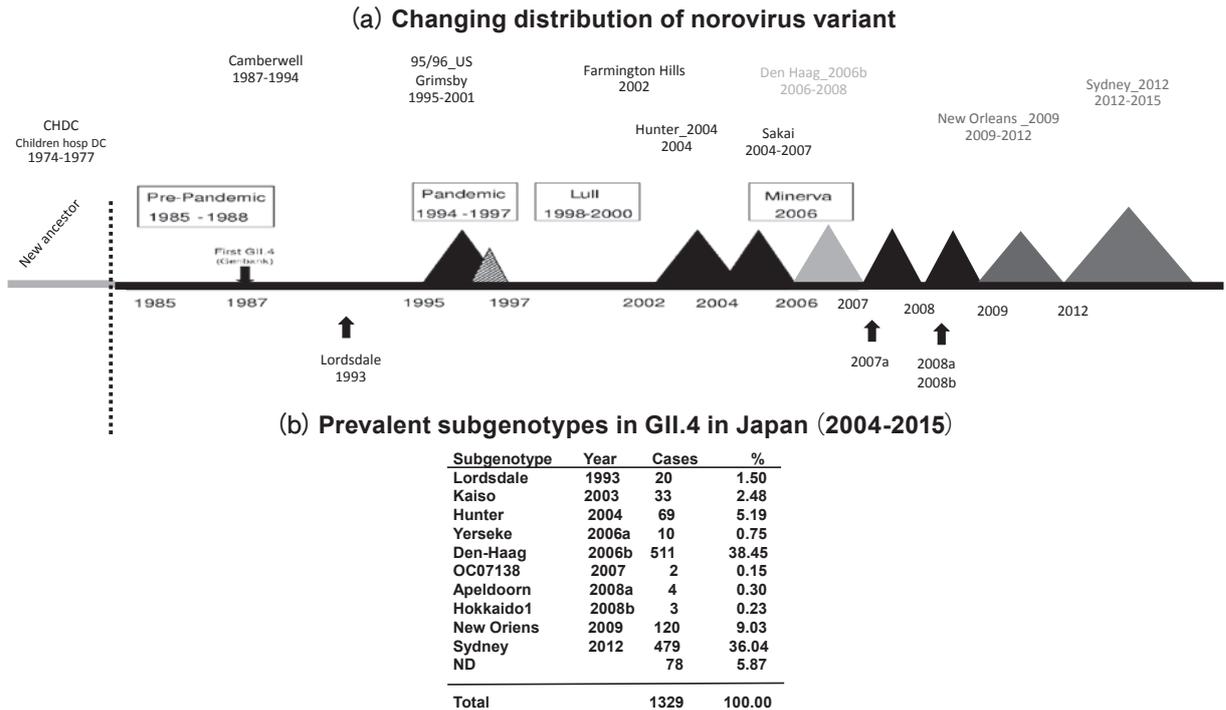


図7 ノロウイルス GII.4 変異株の経年的変化とその頻度

(a) ノロウイルス GII.4 変異株流行の経年的変化 (出典: Vinjé 2015²¹) の改変)
 (b) 我々が経験した GII.4 変異株の例数と割合 2004-2015 (出典: 牛島)

(図7は巻末のカラーページに掲載しています)

られた(図8)。ノロウイルス GI 胃腸炎も散発的にみられた。

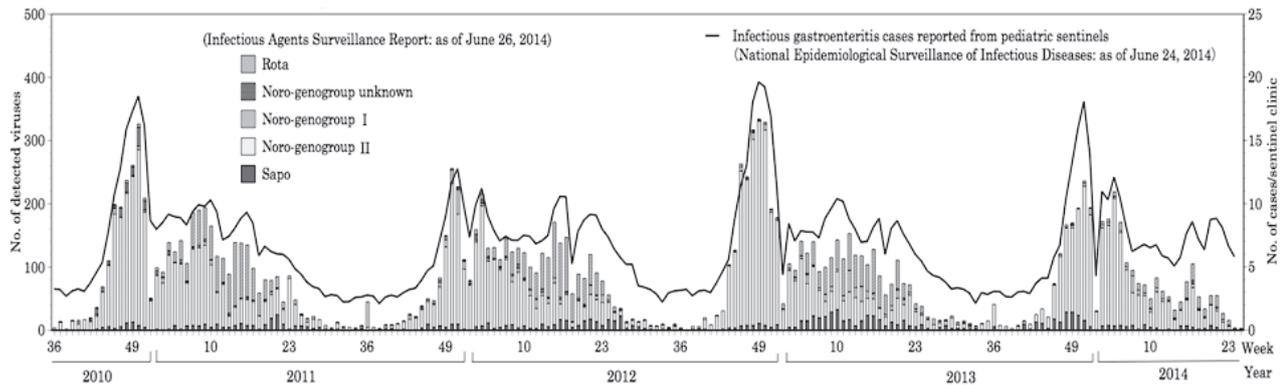
2) 我々のノロウイルス感染症の疫学

一方、我々の2009-2015の北海道、東京、京都、静岡、佐賀、大阪での小児の胃腸炎の成績でも同様な結果を得た(図9)。また2つ以上のウイルスの混合感染も見られ、特に1, 2月のノロウイルスのシーズンが終わり、ロタウイルスのシーズンの始まる時期に多く見られた¹¹⁾。さらに各年のノロウイルス GI, GII の型別頻度を見ると GII.4 が34%から86%を示した。GII.6 と GII.3 が年によって大きく割合は変わるが2, 3番目を示していた。2005-2006のように GII.3 が GII.4 よりも多い年、GII.4 が2006-2007, 2012-2013のように80%を越える年もあった。GII.4 が多い年は大きな流行の年であった。また2014-2015のように頻度が従来少ない GII.17 が増える年もあった(表1)。統計上、1995-2001/2002-2010 と2009-2015の2つに分けてノロウイルスの型別の頻度を示した。型別の分類が2013年に見直されたため幾らかの修正が必要ではあるが、表示した

(表2)。GII.4 が最も多く、GII.3 が次であった。2003-2004 のカプシドで GII.3 と分類した株のポリメラーゼ部分を見ると以前とは異なる GII.4 のポリメラーゼに変異、すなわち組換えが生じていた(図10)。このようなキメラウイルスは genotype 内、genotype 間、さらに genogroup 間でも見出されている。近縁のウイルス株間で組換えはより生じやすいと思われる。2009-2015 の遺伝子型の月別分布(図11a) と2009-2015 の GII.4 の変異型(流行型)の月別分布(図11b)を示す。Den_Haag_2006b から New_Orleans_2009、そして Sydney_2012 に年を跨ぎながら変わっているのがわかる。また2012年の11月から流行した Sydney_2012 がその年の1月、2月に1例ずつ見出されていた。GII.17 においても2014年2月に1例認め、2015年1-3月に流行し始めた。総じて Den_Haag_2006b (38%) と Sydney_2012 (36%) の割合が多かった³⁾(図7b)。

V. ノロウイルス感染症の病態

ノロウイルスは十二指腸や上部空腸の腸管細胞内



週別ノロウイルス、サポウイルス、ロタウイルス検出報告数、2015/16&2014/15シーズン
(病原微生物検出情報：2016年1月31日現在報告数)

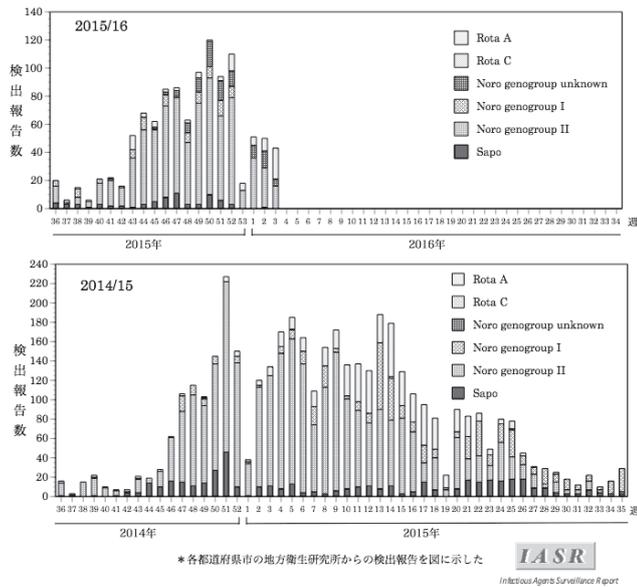


図8 週別感染性胃腸炎患者報告数とロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルスの検出報告数の推移

(2010/11-2013/14シーズンのグラフに2014/2015と2015/2016を加えた。
(出典：国立感染症研究所感染症疫学センター (IASR))

(図8は巻末のカラーページに掲載しています)

で増殖する。その結果、絨毛の膨化や平坦化が生じると共に、腸内細胞の酵素活性の低下や消化・吸収の低下、高分子物質の体内への移動などを来す。最終的には、細胞が壊れてウイルスが腸管内に放出される^{4, 10)}。一方、ノロウイルス RNA が血清や髄液中にも認められる。詳細な病態はまだ良くわからない。感染にはウイルス側、細胞表面の HBGA、抗体 (特に中和抗体)、自然免疫、細胞性免疫などが関係する。またそれらの質、量、強さなどが関係する。腸管上皮はムチン質で被覆されており、その成分と量にも関係する。感染モデルとして無菌ブタやチンパンジーへの経口あるいは静脈注射で胃腸炎が見られる¹⁰⁾。ノロウイルスの易感染者は繰り返し感

染を示す。同じ遺伝子型やその変異株でも感染が成立する。回復期抗体で同一の遺伝子型内では同時に抗体価の上昇が見られるが、再度ノロウイルスに感染する (図6)。

VI. ノロウイルスの診断

1970年代の電子顕微鏡によるウイルスの検出から始まり、1980年代は患者の糞便から超遠心法によって精製したウイルスを用いて患者のノロウイルス抗体の検出が酵素抗体法で試みられた。1990年 Jiang 博士による Norwalk 株の全遺伝子解析とそれに続くノロウイルスの遺伝子解析から RT-PCR 法に

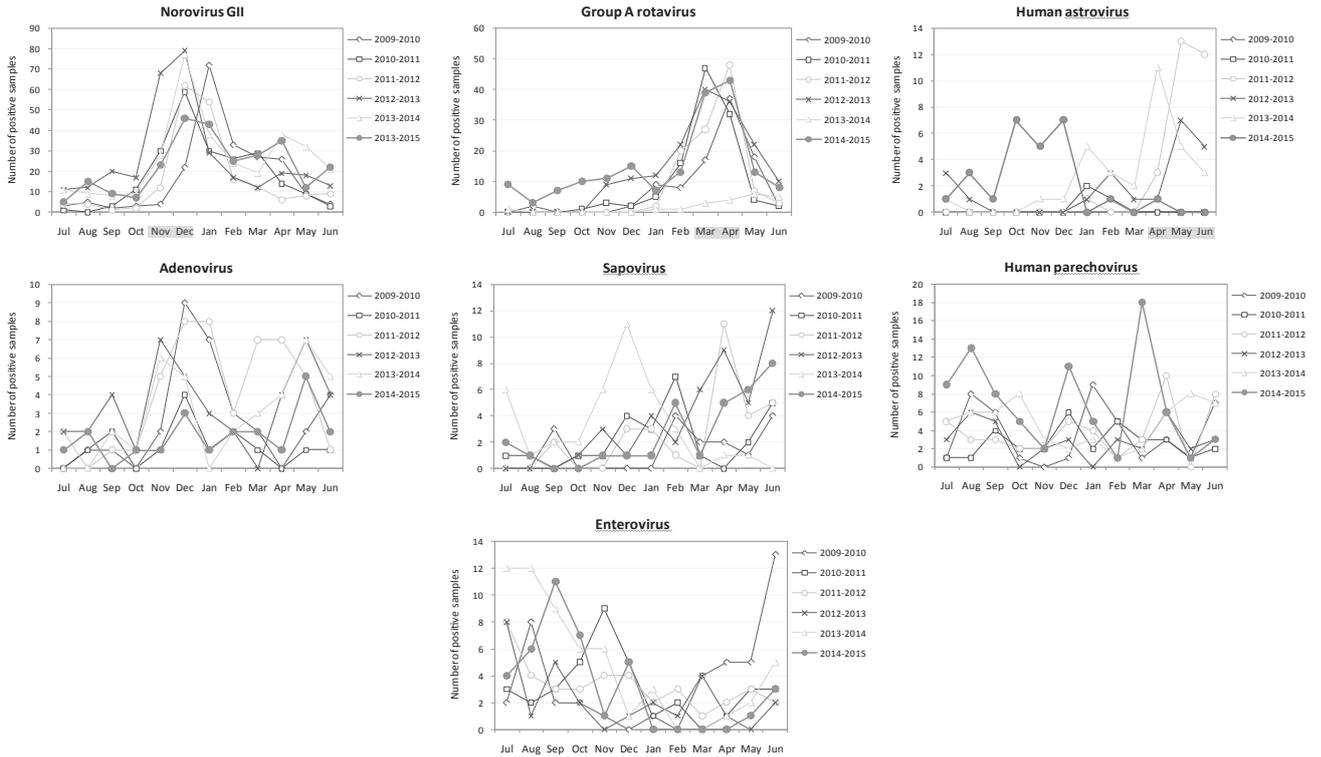


図9 わが国小児の下痢症ウイルスごとの月別分布 (2009-2015)

(出典: Thongprachum A)

(図9は巻末のカラーページに掲載しています)

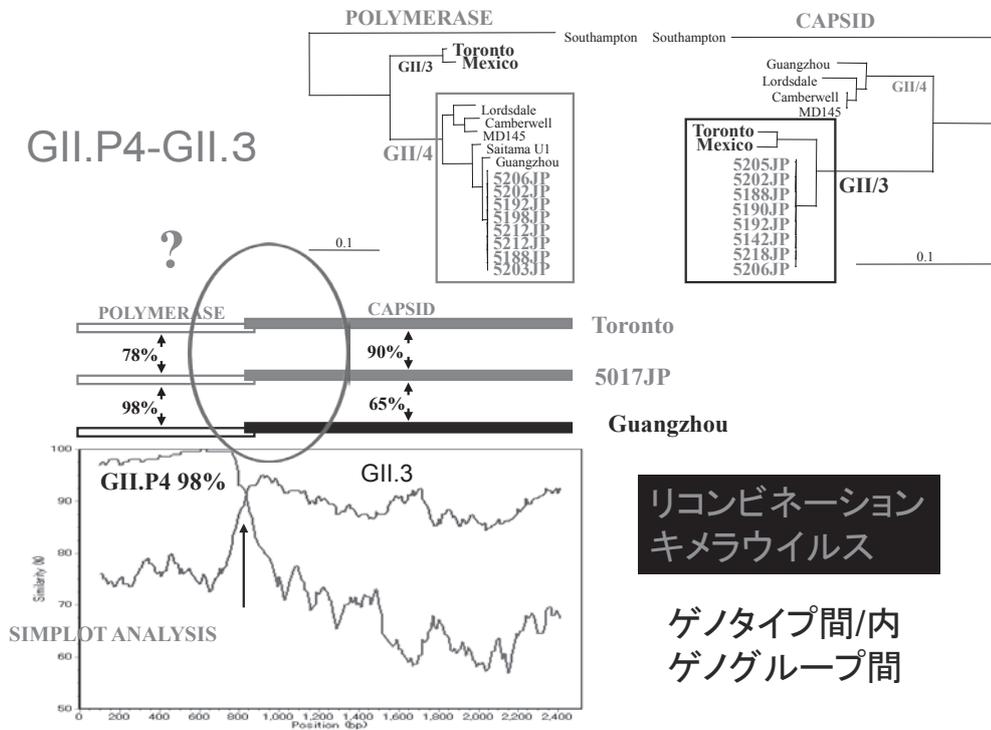


図10 リコンビナントウイルスの出現の例 (GII.P4-GII.3)

(出典: 牛島廣治)

(図10は巻末のカラーページに掲載しています)

表1 わが国小児から検出したノロウイルス GI、GII の年別頻度 (1998-2015)
(GII.1 から GII.17 の割合 (%))

Year	GI	GII.1	GII.2	GII.3	GII.4	GII.5	GII.6	GII.7	GII.8	GII.10	GII.12	GII.13	GII.14	GII.15	GII.17
1998-1999	0	0	0	28.33	51.67	0	18.33	0	0	0	1.67	0	0	0	0
1999-2000	1.11	0	5.56	18.89	64.44	2.22	5.56	0	0	0	1.11	0	1.11	0	0
2000-2001	5.63	1.41	0	19.72	56.34	2.82	5.63	0	2.82	1.41	1.41	0	1.41	1.41	0
2002-2003	5.66	0	0.94	3.77	75.47	0.94	11.32	0	0	0	1.89	0	0	0	0
2003-2004	1.72	0	13.79	43.1	34.48	0	6.9	0	0	0	0	0	0	0	0
2004-2005	1.44	0.72	0	15.83	77.7	0	4.32	0	0	0	0	0	0	0	0
2005-2006	0	1.96	1.96	52.94	37.25	0	3.92	1.96	0	0	0	0	0	0	0
2006-2007	2.06	0	2.06	6.19	86.6	0	0	3.09	0	0	0	0	0	0	0
2007-2008	5.6	0	0	4.8	73.6	0	4.8	0	0	0	0	0	11.2	0	0
2008-2009	0	0.78	3.1	5.43	71.32	0	13.95	0.78	0	0	2.33	0	2.33	0	0
2009-2010	0	0	11.43	14.29	64.29	0	0.95	2.86	0	0	2.38	0.48	3.33	0	0
2010-2011	0.47	0	7.91	27.91	54.42	0	0.93	0.47	0	0	0.47	0.93	6.98	0	0
2011-2012	0	0	3.68	15.79	71.05	0	1.58	0	0	0	0	2.63	5.26	0	0
2012-2013	2.18	0	3.74	0.62	86.29	0	1.87	1.87	0	0	0.31	0.62	2.8	0	0
2013-2014	0.61	0	0.61	25	44.21	0	22.26	0	0	0	0	6.71	0.3	0	0.3
2014-2015	3.28	0	0.36	24.09	53.28	0	9.85	0	0	0	0	0.36	0	0	10.58

(Thongprachum 2014 の改変)

表2 1995-2015 のノロウイルス遺伝子型別分布
(1995-2001/2002-2010 と 2009-2015 に分けた)

Genotype	1995-2001/2002-2010*		2009-2015#	
Genotype	Cases	Percentage	Cases	Percentage
GI.1	10	0.78%	5	0.24%
GI.2	0	0.00%	2	0.10%
GI.3	3	0.23%	6	0.29%
GI.4	14	1.09%	11	0.53%
GI.6	0	0.00%	6	0.29%
GI.8	1	0.08%		
GI.11	1	0.08%		
GII.1	4	0.31%	3	0.14%
GII.2	42	3.27%	70	3.36%
GII.3	201	15.63%	338	16.20%
GII.4	807	62.76%	1350	64.72%
GII.5	6	0.47%		
GII.6	119	9.25%	145	6.95%
GII.7	12	0.93%	18	0.86%
GII.9	1	0.08%		
GII.10	2	0.16%		
GII.12	13	1.01%	10	0.48%
GII.13	16	1.24%	33	1.58%
GII.14	4	0.31%	59	2.83%
GII.15	1	0.08%		
GII.17	1	0.08%	30	1.44%
NoV positive	1286	100.00%	2086	100.00%
NoV samples	1286		2079	
Total samples	7767	16.56%	6410	32.54%

註：※北海道、東京、大阪、京都、佐賀。#北海道、東京、静岡、大阪、京都、佐賀
現在はGIはGI.1からGI.9までであるが過去の論文ではそれ以上の遺伝子型が報告されている。

(出典：牛島廣治)

よる診断法が開発された。現在では、リアルタイムPCR法(定量も可)、RT-LAMP法、NASBA法、TRC法などが行われている¹²⁾。遺伝子診断の場合は遺伝子の変異に注意しプライマーが有効か注意しなければならない。1992年にJiangらによってバキュロウイルス系を用いたVLP(ウイルス様中空粒子)が作られた。その抗体を用いて迅速診断のイムノクロマト(IC)法が開発された。既に述べたようにノロウ

イルスは遺伝子型特異的な抗原抗体反応がロタウイルスより強い。最近流行し始めたGII.17株は、今までのイムノクロマト法では検出率が低い¹³⁾。市販の診断キットは流行中のGII.4を中心に作られているためである。GII.17以外にも偽陰性のあることがある。海外で市販されているRIDA Quick Norovirusのようなより精度・感度が高いICキットが望まれる¹⁴⁾。迅速診断ではないが検体数が多い場合は生物発光酵素免疫測定法(BLEIA)が現在のICキットより感度良く測れる¹⁵⁾。GII.17にも利用できる。現在市販されているICキットの一覧を示した(表3)。直腸スワブ¹⁶⁾、浣腸液からも可能とされている。

ノロウイルスの診断での問題点、留意点について述べると(1)ICキットで短時間、強い陽性反応ほどウイルス量が一般に多い。(2)ウイルス量と臨床症状は必ずしも一致しない。(3)ウイルス量が少ない、ウイルスの型がGII.4以外、同じ型のノロウイルスでも便検体によって、また過去に感染してすでに抗体を獲得している場合などではIC法で偽陰性となることがある。(4)新生児便や食物によってはIC法で疑陽性となることがある。(5)ノロウイルス感染に細菌(カンピロバクターなど)やウイルス(ロタウイルスやエンテロウイルスなど)の重感染が見られることがある。

したがって抗原診断や遺伝子診断でノロウイルスが見出されなかった場合、回復期の抗体の上昇で証明できることがある。必要に応じて迅速診断とともに遺伝子診断を行って確認する。神経症状(脳症、けいれんなど)、腎症が疑われる場合は血液(髄液)

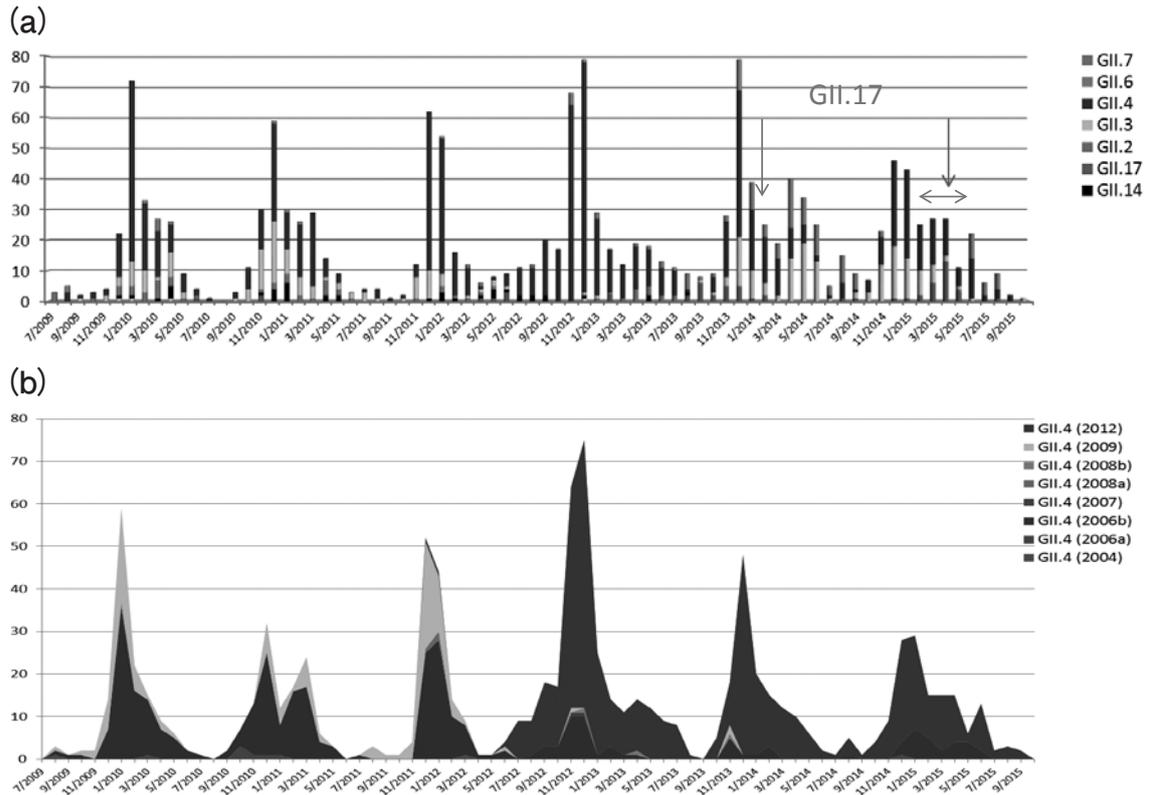


図 11 ノロウイルス GII および GII.4 のわが国での分布 (2009-2015)

(a) : GII 遺伝子型の分布 (2009-2015) (b) : GII.4 遺伝子型内での分布 (2009-2015)
 (出典 : Thongprachum A)

(図 11 は巻末のカラーページに掲載しています)

表 3 市販のイムノクロマト試薬の特徴の比較

商品名	クイックナビ-ノロ2	クイックチェイサーノロ	イムノキャッチ-ノロ	GEテストノロ	ラビッドSP-Noro
原理	マウスモノクロ 青ラテックス	マウスモノクロ 金コロイド	マウスモノクロ 金コロイド	マウスモノクロ 金コロイド	マウスモノクロ 金コロイド
標的検体	糞便、直腸拭い液 浣腸糞便	糞便、直腸拭い液 浣腸糞便	糞便	糞便	糞便
滴下量	3滴	3滴	3滴	3滴	5滴
反応時間	15分	5-10分	15分	15分	10-15分
GI, II判定なし	なし	なし	なし	あり	なし
試料の処理	フィルター1緩衝液	フィルター1緩衝液	フィルター1緩衝液	フィルター1緩衝液	フィルター1緩衝液

(出典 : 牛島廣治)

中のウイルスの遺伝子検査を行う必要がある

Ⅶ. 抗ノロウイルス薬とワクチン

ノロウイルス感染症の重症度には脱水の状態が関係するので、栄養・補液等の管理状態、嘔吐・下痢への治療が重要である(詳細は省略)。今回 GII.17 による大きな流行が危惧されたが幸いにも現時点では至っていない。また重症度でも GII.17 胃腸炎は GII.4

胃腸炎と同程度か低いような印象を持っている。

治療薬の開発をする際に、ヒトノロウイルスの細胞培養ができないことから代替ウイルスとしてネコカリシウイルスやマウスノロウイルスを用いて試験管内での増殖抑制を調べる。またノロウイルスの特徴を考えて、例えば細胞表面の糖鎖類似物質へのウイルスの結合から考えて結合阻害試験を行う(表 4)。ノロウイルスのポリメラーゼ、プロテアーゼを人工的に作製し、候補薬の酵素活性の抑制により見出す

ことなどがなされる。ポリメラーゼ阻害物質やプロテアーゼ阻害物質はRNAウイルス、DNAウイルスに共通することがあるので既知の物質を参考にして発展させる¹⁷⁾。

我々は天然の物質の中に、例えばブタの胃粘膜ムチンやイカの肝臓に含まれる糖鎖などが競合阻害をすることを見出した⁸⁾。クエン酸にもその作用が認められている¹⁸⁾。またカキ渋(タンニン)にも認められている¹⁹⁾。

ノロウイルスワクチンについては表5にまとめた。ノロウイルスワクチンの開発はVLPが作製されたことにより進んだ。カプシドの一部であるP粒子はVLPに比べ大量生産しやすいのでワクチンの候補である。ロタウイルスのリコンビナントVP6との二種混合ワクチンも考えられている。Phase III

試験が始まっている²⁰⁾。

おわりに

今回の総説ではノロウイルスの臨床、消毒、不活化、食中毒については省略した。

私は米国留学中に、ブニヤウイルスの分子疫学を行って来たことから、小児科に戻ってロタウイルス、ノロウイルスの分子疫学を行うことになった。その時には、世界の下痢症ウイルスの研究が始まって10年ぐらいいは過ぎていたが、その後、現在までこの研究を中心に約35年行っている。その間、国立予防衛生研究所(現在の国立感染症研究所)、東京大学大学院医学系研究科の国際保健学などで基礎の研究者、国際感染症・母子保健の関係者、そして小

表4 ノロウイルスの抗ウイルス薬開発(候補薬)(要約)

<ul style="list-style-type: none"> ノロウイルス 吸着・結合 阻害物質 ABO型物質(ヒト、動物)、細菌・細菌表面物質(型類似物質) 植物、甲殻類の類似物質 ノロウイルス抗体: ヒト型免疫グロブリン, ヒト型リコンビナントllama抗体、鶏卵IgY ポリメラーゼインヒビターが効果あり: AG129mice (IFN KOマウス)我々も使用して確認した 2'-C-methylcytidine favipiravir (T-705) プロテアーゼインヒビター rupintrivir*Picornavirusに使われている 核酸類似体ribavirin慢性のノロウイルス排泄患者に使用し完全ではないものの効果が認められた

(出典: 牛島廣治)

表5 ノロウイルスワクチンの開発の現状(要約)

<ol style="list-style-type: none"> ノロウイルスワクチンの開発の困難さ <ul style="list-style-type: none"> ヒトノロウイルスは無菌ブタ、チンパンジーを除くとヒトのみ感染 症状の出方に個人差ある(組織血液型抗原など) ヒトノロウイルスを用いた感染実験モデルの小動物がない(免疫不全マウス、子豚) ヒトノロウイルスは細胞培養が出来ない ウイルス様粒子を用いることが多い ボランティアを用いた研究 ノロウイルスのワクチン開発 <ul style="list-style-type: none"> ウイルス様中空粒子を抗原として用いる ボランティアを用いての感染実験、ワクチンによる予防効果を見る アジュバントの開発 GI, GIIの交差性が少ないためGIIにGIを加えるか、流行しているGIIのみか。 ワクチンの接種ルート 筋肉、経口、経鼻(筋肉内投与でもIgA抗体上昇) 有効性を見るのにHBGA Blocking反応などで見る。 抗体の持続期間(1~数年) 開発状況 <ul style="list-style-type: none"> A社 HuNoV 全カプシドVLP* GI.1, GII.4 アジュバント有 筋肉注射 Phase II 済 B社 HuNoV 全カプシドVLP* GI.3, GII.4 アジュバントなし 筋肉注射 Phase II 済 +ロタウイルス GIを加える C社 HuNoV カプシドP粒子** GII.4 +ロタウイルス(リコンビナントVP6) アジュバント有 経鼻 *バキュロウイルス系 **大腸菌系

(出典: 牛島廣治)

児科医を中心とした臨床医の協力のもとで進めてきた。ノロウイルスの研究に関しては、本文に書いているように分子疫学、臨床や診断法はかなり確立されてきたが、ワクチン、治療薬についてはもう少し時間がかかるように思われる。そのため、まだまだ研究に終わりがいいことを感じる。そして温暖化、グローバル社会が進むにつれますますノロウイルスを含めた小型球形ウイルスの感染症は重要になってくると思う。

謝 辞

研究を共に行っている沖津祥子、Thongprachum A, 高梨さやか、Khamrin P, Maneekarn, 早川智先生など、および研究検体の採取に協力を戴いた西村修一、小林正明、菊田英明、山本あつ子、杉田久美子、馬場常嘉先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 牛島廣治. ウイルス性胃腸炎の診断法と疫学の過去、現在と今後の展望 *ウイルス* 2009; **59**(1): 75-90.
- 2) 牛島廣治, thongprachum A, 高梨さやか. ウイルス性胃腸炎の我が国における現状. *感染性胃腸炎 最新医学* 2015; **70**(11): 2238-2246.
- 3) Thongprachum A, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Epidemiology of gastroenteritis viruses in Japan: Prevalence, seasonality, and outbreak. *J Med Virol* 2016; **88**(4): 551-570.
- 4) 牛島廣治, 沖津祥子, Khamrin P. カリシウイルス. *ウイルス* 2011; **61**(2): 193-204.
- 5) Green KY. Caliciviridae: The noroviruses, In: *Fields Virology*, 6th edition (Eds, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE), Lippincott Williams and Wilkins, USA, pp582-608.
- 6) Kroneman A1, Vega E, Vennema H, et al. Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Arch Virol*. 2013; **158**(10): 2059-2068.
- 7) 片山和彦. ノーウォークウイルス(ノロウイルス)の遺伝子型 2014年版 IASR 2014; **35**(7): 173-175.
- 8) Yazawa S, Yokobori T, Ueta G, et al. Blood group substances as potential therapeutic agents for the prevention and treatment of infection with noroviruses proving novel binding patterns in human tissues. *PLOS One* 2014; **9**(2): e89071.
- 9) 清水優子, Thongprachum A, 高梨さやか, 他. ノロウイルス (GII.4 と GII.17) 胃腸炎症例における免疫反応 *日本ウイルス学会 福岡*, 2015
- 10) Green KY. Norovirus infection in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect*. 2014; **20**(8): 717-723..
- 11) Thongprachum A, Takanashi S, Kalesaran AF, et al.. Four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients. *J Med Virol* 2015; **87**(7): 1141-1148.
- 12) 牛島廣治, 沖津祥子. ノロウイルス診断法の最新の知見. *消化管感染症 小児科臨床* 2012, **65**(12): 2577-2582.
- 13) Khamrin P, Thongprachum A, Takanashi S, et al. Evaluation of immunochromatography tests for detection of novel GII.17 norovirus in stool samples. *Euro Surveill*. 2015; **20**(28): pii:21185.
- 14) Théry L, Bidalot M, Pothier P, Ambert-Balay K. Evaluation of immunochromatographic tests for the rapid detection of the emerging GII.17 norovirus in stool samples, January 2016. *Euro Surveill*. 2016; **21**(4): doi: 10. 2807/1560-7917.
- 15) 鈴木渉, 大廣義幸, 塚越博之, 木村博一. 新たに開発した生物発光酵素免疫測定法 (BLEIA) によるノロウイルス検出法の評価 *感染症学雑誌* 2015; **89**(2), 230-236.
- 16) 山崎 勉. イムノクロマト法による便中ノロウイルス検出キットの評価 - 検体主による差の検討 - *感染症学雑誌* 2016; **90**(1), 92-95.
- 17) Arias A1, Emmott E, Vashist S, Goodfellow I. Progress towards the prevention and treatment of norovirus infections. *Future Microbiol*. 2013; **8**(11): 1475-1487.
- 18) Koromyslova AD, White PA, Hansman GS. Treatment of norovirus particles with citrate. *Virology* 2015; **485**: 199-204.
- 19) Kamimoto M, Nakai Y, Tsuji T et al. Antiviral effects of persimmon extract on human norovirus and its surrogate, bacteriophage MS2. *J Food Sci*. 2014; **79**(5): M941-946.
- 20) 高梨さやか, 牛島廣治. ノロウイルスワクチン開発の現状と問題 *近未来の感染症診療 外来小児科* 2015; **18**(2): 178-183.
- 21) Vinjé J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *J Clin Microbiol* 2015; **53**(2): 373-381.