



Title	Long-Term Viral Shedding and Viral Genome Mutation in Norovirus Infection
Author(s)	三好, 龍也
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55758
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	三好 龍也
論文題名 Title	Long-Term Viral Shedding and Viral Genome Mutation in Norovirus Infection (ノロウイルス感染におけるウイルス排泄期間及びウイルス遺伝子変異の解析)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 ノロウイルス (NoV) は、感染性胃腸炎の主な原因ウイルスであり、食中毒や施設内での感染性胃腸炎の集団発生の原因ウイルスとして重要である。NoVに感染した食品取扱者等が食品を汚染し、その食品を喫食することなどにより発生する食中毒、保育園、老人介護施設や幼稚園・小学校等の教育機関、病院などにおける施設内でのヒト-ヒト感染による集団感染事例では、多数の患者が発生する。そのためNoV感染者に対する適切な対応、二次感染予防が常に求められている。NoV感染においては頻回の嘔吐、下痢を伴うことが多いが、通常、2、3日で回復し予後も良好である。しかし、NoVは嘔吐、下痢などの症状が消失した後も長期間にわたり糞便中にウイルスが排泄されていることが判明している。そのヒト体内に長期存在中にウイルス遺伝子変異が生じ、新たな感染源の一要因になる可能性が示唆されている。 本研究では、NoV集団感染事例、散発症例において、感染患者糞便中へのウイルス排泄期間、排泄期間中のウイルスの量的変化について調査、考察する。さらに、長期間にわたり糞便中へのウイルス排泄が確認された症例において、その期間中のウイルス遺伝子変異についても解析、考察する。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 NoV集団感染事例2事例 (Episode 1, Episode 2) 及びNoVによる感染性胃腸炎散発症例4症例について、患者糞便からウイルスRNAを抽出し、RT-PCR法によりウイルス遺伝子の検出を行った。また、リアルタイムPCR法を用いて糞便中のウイルス遺伝子定量を行い、ウイルス排泄期間及び排泄量を解析した。さらに、Episode 1において、長期間にわたりNoVの排泄がみとめられた2症例について、排泄されたNoVのVP1領域のシーケンスを行い、ウイルス遺伝子の変異を解析した。 Episode 1では、小児の発症者8名中6名が1ヶ月以上経過してもNoV遺伝子が検出され、その内の1名は、最長173日後でもウイルス遺伝子が検出された。Episode 2では、事例発生初期の検体と比べて遺伝子量は減少しているものの、事例発生から3週間後の調査でも小児10名中7名、成人2名中2名でNoV遺伝子が検出された。NoVによる小児の感染性胃腸炎散発症例については、4例とも発症後12日以上にわたりNoV遺伝子が検出され、その内2名は1ヶ月以上検出された。 Episode 1で長期間NoV遺伝子の検出された2症例 (inpatient 6, inpatient 8) の発症初期の検体ではVP1領域のシーケンスは一致した。inpatient 6では、26日目に検出されたNoVで4か所のアミノ酸変異を伴う変異が確認された。inpatient 8では、29日目に検出されたNoVで9か所のアミノ酸変異を伴う変異と1か所の欠損が、54日目に検出されたNoVで10か所のアミノ酸変異を伴う変異と1か所の欠損が確認された。inpatient 6及びinpatient 8にみられた11のアミノ酸変異の内、10の変異がウイルス粒子の最も外側のP2 domainに集中し、295、297、394番目のアミノ酸変異がinpatient 6と8で共通した変異であった。5つエピトープ (epitope A-E) が、NoVとhisto-blood group antigens (HBGAs) の結合に重要と考えられている。今回みられた変異は、これらのエピトープ及びその近傍であり、2症例ともepitope AとDに変異が見られた。epitope A、Dは中和などのウイルス抗原性の変異に重要と考えられており、これらの症例にみられた変異は、宿主の免疫選択圧によるescape mutantの可能性が示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 小児のNoV感染においては、症状が消失後も長期間にわたり糞便中にウイルスが排泄されていた。また、長期間ウイルス排泄がみとめられた症例について、その期間中におこるウイルス変異を同定した。ウイルスと宿主の結合に重要と考えられる領域に、これらの変異がみとめられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 三好 龍也		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	松浦善治
	副 査 大阪大学教授	堀口 幸彦
	副 査 大阪大学教授	塩田 達郎

論文審査の結果の要旨

毎年、ノロウイルス (NoV) により多数の感染性胃腸炎、食中毒、施設内での感染性胃腸炎の集団感染事例が発生している。そのため NoV 感染予防や感染拡大防止対策が求められているが、NoV 感染におけるウイルスの排泄やウイルスの変異については不明な点が多い。本論文では、NoV 集団感染事例や散発事例の感染者における NoV 排泄期間と排泄量を調査し、その期間におけるウイルス変異について解析した。その結果、小児では、成人に比べ長期に渡りウイルスを排泄し、1ヶ月以上ウイルスを排泄する症例も多くみられ、最長173日後でも糞便中からウイルス遺伝子が検出された。長期間排泄されたウイルスの遺伝子変異の解析により、11のアミノ酸変異中、10の変異がウイルス粒子の最も外側の P2 domain に検出され、中和などのウイルス抗原性の変異に重要と考えられているエピトープ領域やその近傍に集中していた。

これらの研究成果は、NoV 感染者への対応方法等の二次感染を防止する対策を考えるうえで有用な情報を与えると共に、ウイルス遺伝子変異等の NoV 感染機構の解明に寄与できると考えられ、学位に値するものと認める。