

9. 仙台市における結膜炎や尿道炎に関連するアデノウイルスの感染環の解明

○花岡 希（旧所属 国立感染症研究所 現所属 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所）

【研究目的】

眼感染症に関連するアデノウイルス（Human mastadenovirus:Ad）は、尿道炎と関連することが指摘されている¹⁾。申請者はこれまで仙台市内の泌尿器科や眼科と連携し結膜炎と尿道炎に関連する Ad の型が年毎に変遷することや、強く相関することを示唆した²⁾。本研究では、結膜炎や尿道炎に関連する Ad の感染環解明のため、限定された地域である仙台市内の眼科や泌尿器科由来検体から分離した Ad の完全長ゲノム解析を行い、遺伝学的に詳細な比較解析を実施する。

【研究の必要性】

近年、男子尿道炎への Ad の関与が明らかとなっている¹⁾。Ad は現在、血清型や遺伝型を含めて、100 を超える型が報告されている³⁾。2020 年から 2022 年の新型コロナウイルスの流行下において、Ad 感染者数は激減した⁴⁾。2022 年からは患者数が増加し、世界的に注目された原因不明小児急性肝炎への関与⁵⁾や、2023 年では、日本での咽頭結膜熱患者数の全国的な未曾有の急増等⁴⁾、社会的に大きな影響を与えるウイルスである。しかしながら、Ad の研究は進んでおらず、市中での感染環も明らかになっていない。新規の組み換え Ad 型の存在も明らかになっているが、検出に焦点を当てた遺伝子の部分配列のみの解析が主流となっていることから、Ad の市中での感染状況の詳細や病態との関連は明らかになっていない。Ad の感染環や、病態との関連を明らかにしていくうえで、Ad の検出のみではなく、ウイルスを確実に単離し、完全長ゲノム配列を解読し、ウイルスの構造や宿主内での複製、宿主免疫応答に関連する ORF や転写制御領域を含めた、詳細な遺伝学的な解析が必要である。

申請者らはこれまで、仙台市内の泌尿器科クリニックと連携し、尿道炎関連 Ad 型は、主に流行性角結膜炎：EKC と関連する一部の型と一致し、さらにこれらの Ad 検出には経時的な変遷があり、市中での Ad 流行との関連性を指摘し、既存の病原体情報データベースである病原微生物検出情報：IASR の情報や公開されているレセプト情報を利用し、仙台市内での Ad 流行環の解析を試みた^{1,2)}。その結果、仙台市における EKC に関連する Ad 型の検出同定情報は 2010 年から 2018 年の間で、2016 年の Ad54 型の検出報告 1 件のみであり、情報数の少なさから、尿道炎患者から同定された Ad 型と眼関連 Ad 型の相関解析は実施できなかった。そこで、近年では、仙台市内の主要眼科に協力をお願いし、共同で EKC や結膜炎関連患者の結膜擦過検体から積極的な Ad 解析を行い、仙台市内の EKC 関連 Ad の流行型の把握やこれらの Ad 型が泌尿器関連 Ad と同様に、時期によって異なることや、泌尿器関連 Ad 検出型との一致する型と一致しない型の存在などを示唆している。一方で、資金面等から、泌尿器や眼科由来の

分離 Ad の詳細な遺伝学的解析等は進んでいない。

以上より、本研究では、仙台市内の Ad 感染環の解明のために、これまで分離した Ad 等に対して、次世代シーケンサー (NGS) を用いて、完全長ゲノム配列を決定することで、泌尿器や眼、各々から分離同定されたウイルスの遺伝学的な詳細な比較解析を実施する。得られた結果は、仙台市内での眼科—泌尿器科間での Ad の関連性を明らかにし、流行状況が限定された地域での市中における Ad 疾患の解析が可能になる。本研究が遂行できれば、Ad の感染環の一端を解明できる可能性がある。

【研究計画】

同一地域内で尿道炎患者から分離された Ad と EKC 関連 Ad との遺伝学的な比較相関解析を行った。

【実施内容・結果】

2018 年から 2025 年 5 月までの仙台市内の泌尿器科クリニックでの男子尿道炎患者における HAdV 型と同市内眼科での流行性角結膜炎 (EKC) 関連 HAdV 型、IDWR 等の HAdV 検出型を経時的に比較した。2018 年からは各年毎に市内での型間の相関係数を算出した。

解析の結果仙台市内では B 種や D 種の Ad が同定され、型別の結果、同定の多い順に EKC 関連では、D37、D56、B3、D54、D64/85、D8 型等、尿道炎関連では、D37、D56、D64/85・B11/34 型等が同定された。新型コロナウイルス流行禍での検出数の低下や年毎の流行型の違いも認められた。検出上位の D56 型は 2019 年、2022 年で中程度の相関 ($r=0.4$)、D37 型は 2022 年に非常に強い相関 ($r=0.8$) が認められた。

【考察】主要な尿道炎関連 Ad の検出型と眼関連 Ad 型とはおおむね一致していることが示唆されたが、一方で同一種内でも尿道炎への関連性が異なっていることも確認された。特に培養細胞で特徴的な増殖開始遅延が認められる HAdV-D8 型や D54 型は眼科領域での流行が認められたが、尿道炎患者では、ほとんど同定されない特徴も認められた。

【考察と今後の課題】

先行研究では、眼関連 Ad の流行と尿道炎関連 Ad の検出型はおおむね一致していることが示唆され、D37 型等は市内での流行時期の関連も示唆された。一方で、培養細胞で特徴的な増殖開始遅延が認められる HAdV-D8 型や D54 型は眼科領域での流行が認められたが、尿道炎患者では、ほとんど同定されない等型毎の特徴も認められた。

【参考文献】

1. Hanaoka N, Ito S, Konagaya M, et al. Infectious human adenoviruses are shed in urine even after disappearance of urethral symptoms. PLoS One. 2019;14(3):e0212434.
2. 花岡 希, 伊藤 晋, 今野 瑛之, 佐渡 一成, 野尻 直未, 吉田 初佳, 高橋 健一郎, 齋藤 智也. 尿道炎関連アデノウイルスの感染環に関する検討. 日本性感染症学会誌 (0917-0324) 33 巻 2 号 Page104.
3. Kajon AE. Adenovirus infections: new insights for the clinical laboratory. J Clin Microbiol. 2024;62(9):e0083622.
4. <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/graph/iasrgv-adeno/index.html>
5. <https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/departments/11110-aden-hepatitis.html>

【経費使途明細】

使 途：助成金分のみ記載	金 額
NGS 費用	118910 円
消耗品類一式	181090 円
合 計	300,000 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円