

No.9 重点感染症シリーズ

エンテロウイルス感染症 論文動向

1. 論文からみたエンテロウイルス研究

“Enterovirus”をタイトルに含む論文（エンテロウイルス論文）の出版数（1981年以降、累積）を Fig. 1に示す。2024年3月時点で累計6,000報に迫る（5,993報）。国別では、中国（1,509報）、米国（1,038報）、台湾（500報）、フランス（351報）、英国（338報）、日本（278報）…の順となる（整数カウント）。

これらの国々について、1994～1996年、1999～2001年、2004～2006年、2009～2011年、2014～2016年、2019～2021年における論文数の推移を見た（Fig. 2）。最も特徴的なのが中国で、2004～2006年までは他5か国に比べ論文数は基だ少ないものであったが、2009～2011年頃急増し、2014～2016年には米国を大きく上回った。

そこで、中・米・日・日の累積論文数を出版年ごとに比較したのが Fig. 3である。台湾が1998年頃、中国が2008年頃から急増し始めているが、これらはちょうどアウトブレイクの時期と一致している。なお、台湾が2010年頃に日本を上回るまでは米>日>台>中の順であった。中国は2015年に米国を上回り今やエンテロウイルス論文の約4分の1を占めている。

Table 3に被引用数上位のエンテロウイルス論文30報を示した。エンテロウイルスの中では EV-A71が特に多い。また、日本の論文が3報（12位、14位、25位）あり、うち2報はいずれも2009年に出版された「エンテロウイルスのレセプター」に関する論文、もう1報は水中のウイルス検出に関する論文である。以下、日本の3報について紹介する。

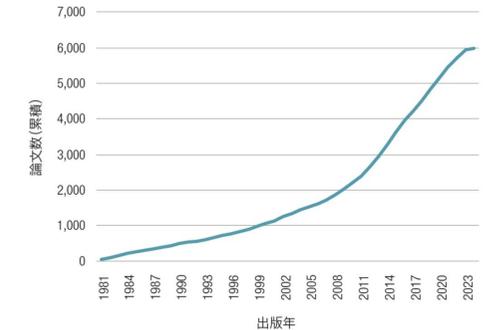


Fig. 1 エンテロウイルス論文数（累積） Scopus 2024.3.19

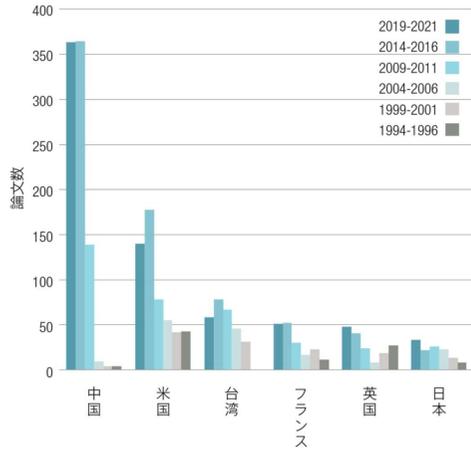


Fig. 2 エンテロウイルス論文数（国別） Scopus 2024.3.19

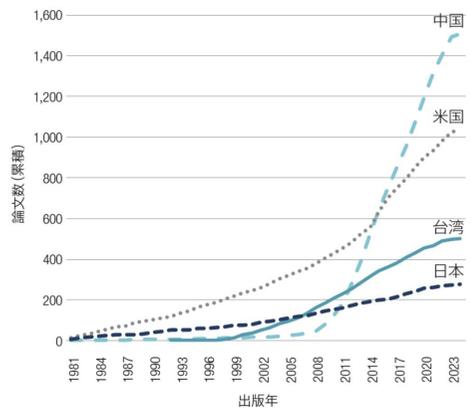


Fig. 3 エンテロウイルス論文数（国別・累積） Scopus 2024.3.19

Table 1 エンテロウイルス論文（被引用数上位 30 報） Scopus 2024.3.10

引用数	内容	掲載誌	著者(責任)
1,075	台湾で EV-A71 感染症が流行	<i>N Engl J Med</i>	1999 Mont Ho 台・国家衛生研究所
1,074	EV-A71 のウイルス学/疫学/病因/制御	<i>Lancet Infect Dis</i>	2010 Solomon, Tom リバプール大
771	ヒトエンテロウイルスの分子進化：血清型と VP1 配列の相関とピコナウイルス分類への応用	<i>J Virol.</i>	1999 Oberste, M. Steven 米・CDC
696	元の臨床検体から全エンテロウイルス血清型を直接同定するための VP1 配列の高感度セネステッド PCR 増幅	<i>J Clin Microbiol.</i>	2006 Oberste, M. Steven 米・CDC
675	EV-A71 の臨床的特徴・診断・管理	<i>Lancet Neurol</i>	2010 Solomon, Tom リバプール大
659	エンテロウイルスのサーベイランス-米国, 1970～2005 年	<i>MMWR. Surveillance summaries</i>	2006 Nino Khetsuriani 米・CDC
658	EV-A71 の進化とその臨床的および公衆衛生上の重要性の概要	<i>FEMS Microbiol Rev</i>	2002 Peter C McMinn テレソノ小児健康研究所, 豪・プリンセス・マーガレット小児病院
624	EV-A71 感染症の小児における神経合併症	<i>N Engl J Med</i>	1999 Huang, CC 台・国立成功大
611	エンテロウイルスとノロウイルスの自動ジェノタイプングツール	<i>J Clin Virol.</i>	2011 Annelies Kroneman 蘭・国立公衆衛生環境研究所
509	VP1 の部分配列決定によるヒトエンテロウイルスの型別	<i>J Clin Microbiol.</i>	1999 Oberste, M. Steven 米・CDC
428	2008 年に中国の富陽市で発生した手足口病の原因となった新興組換えヒト EV-A71	<i>Virology Journal</i>	2010 Li, Dexin 中・CDC
427	天然海水からのエンテロウイルス・ノーウォークウイルス濃縮法の開発と検出への応用	<i>Appl. Environ. Microbiol.</i>	2002 片山 浩之 東大
426	1970 年から 1998 年に分離されたエンテロウイルス 71 株の分子疫学と進化	<i>J Virol.</i>	1999 Brown, BA 米・CDC
422	EV-A71 受容体 SCARB2 の同定	<i>Nat. Med.</i>	2009 小池 智 都医学研
407	エンテロウイルス感染症と 1 型糖尿病：分子観察研究の系統的レビューとメタアナリシス	<i>BMJ</i>	2011 M Craig 豪・ウェストミッド小児病院
395	EV 誘発性心筋炎は持続性心筋感染症との関連：ウイルス複製・組織損傷・炎症の定量分析	<i>PNAS</i>	1992 Karin Klingel マックスプランク研
382	コロナウイルスおよびエンテロウイルスの複製プロテアーゼの活性を阻害する α-クトアミド	<i>J. Med. Chem.</i>	2020 Liu, Hong; Hilgenfeld, Rolf 上海薬物研究所, 上海薬物研究所, 独・リュベック大
377	中国における EV-A71 ワクチンの有効性・安全性・免疫原性	<i>N Engl J Med</i>	2014 Wang, Nan シンパツク
374	中国山東省におけるヒト EV-A71 のサブジェタイプ C4 に関連する手足口病の発生	<i>J Clin Virol.</i>	2009 Wang, Zi-Jun 中・CDC
370	EV-A71 関連手足口病後の肺水腫の臨床的特徴と危険因子	<i>Lancet</i>	1999 Lin, TY 台・長庚小児病院
369	IDDM の病因におけるコクサッキー-B および他のエンテロウイルス感染症の役割に関する前向き研究	<i>Diabetes</i>	1995 Heikki Hyöty フィンランド・タンペレ大
359	西豪州における手足口病流行下の小児の EV-A71 感染による神経症状	<i>Clin Infect Dis</i>	2001 McMinn, P 豪・プリンセス・マーガレット小児病院
349	ヒト EV-A71 による流行性手足口病：シンガポール	<i>Emerg Infect Dis.</i>	2003 Kwai Peng Chan シンガポール総合病院
344	中国の小児における不活化ミョウパンアジュバント EV-A71 ワクチンの有効性/安全性/免疫学：第 III 相試験	<i>The Lancet</i>	2013 Zhu, Feng-Cai 中国 CDC
343	PSGL-1 は EV-A71 の機能的受容体	<i>Nat. Med.</i>	2009 清水 博之 感染研
333	ホスファチジルセリン小胞によってエンテロウイルスは効率的に感染する	<i>Cell</i>	2015 Nihal Altan-Bonnet NIH
332	VP1 GH ループが細胞受容体付着のアダプターセンサーとして機能：エンテロウイルス脱コートリングのモデル	<i>Nat. Struct. Mol. Biol.</i>	2012 Junzhi Wang, David I Stuart, Elizabeth E Fry 中・食品薬品検定研究院, オックスフォード大, オックスフォード大
332	手足口病の最大規模の発生。2008 年にシンガポールで発生した口蹄疫：EV-A71 株とコクサッキーウイルス A 株の役割	<i>Int J Infect Dis</i>	2010 Vincent T.K. Chow 中科院 生物物理研究所, シンガポール国大
328	ピコナウイルスとエンテロウイルスの多様性と関連するヒト疾患	<i>Infect Genet Evol</i>	2013 Caroline Tapparel ジュネーブ大学病院
326	健康な小児に対する不活化 EV-A71 ワクチン	<i>N Engl J Med</i>	2014 Li, Qihan 中国医学科学院, 医学生物学研究所

## No.9 重点感染症シリーズ

## エンテロウイルス感染症 論文動向

## EV-A71 の受容体

ウイルスが宿主細胞に感染し増殖するためには、ウイルスレセプター（受容体）を利用して細胞内に侵入する必要がある。したがって、受容体を同定することは、感染の初期のみならず、感染による病原性発現機構の分子的基盤や予防治療法の研究にとっても重要である。

EV-A71 の受容体については、都医学研・小池智らが hSCARB2 (human Scavenger receptor class B2) を、感染研・清水博之、西村順裕らが PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1; 主に白血球表面に発現するシアロムチンファミリータンパク質で、セレクトインやケモカインとの結合により初期炎症反応で重要な機能を果たす) を同定し、それぞれ 2009 年に報告した (Table 2)。

Table 2 主な EV-A71 レセプター分子

レセプター分子	主な発現部位	研究機関	発表誌
hSCARB2	あらゆる組織 主にリソソーム	都医学研・ 小池 智	Nat. Med., 2009[1]
PSGL-1	白血球, 細胞表面	感染研・ 清水 博之, 西村 順裕	Nat. Med., 2009[2]

## hSCARB2

都医学研・小池智 (写真) らは、EV-A71 の感染受容体同定のため、マウス由来の L929 細胞 (低感受性) にゲノム DNA を導入してクローニングを行い、EV-A71 ウイルス感受性の付与を確認した (ここでは EV-A71 感染を指標にした)。感受性付与実験、感染阻害実験、ウイルス結合実験などの結果、hSCARB2 が EV-A71 の感染受容体であることを示した [1]。

hSCARB2 はヒトの全身で発現する細胞内タンパク質であり、リソソーム近傍に局在するタンパク質をリソソーム内へ輸送する。一部の hSCARB2 は細胞膜に存在し、EV-A71 やコクサッキーウイルス A7, A14, A16 といったエンテロウイルスの受容体となること、EV-A71 感染の初期段階では細胞表面でのウイルスの結合、ウイルスの内部移行、脱コーティング開始の仲介など中心的な役割を果たすことを報告した。

## PSGL-1

感染研・清水博之 (写真) らは、PSGL-1 (CD162) が Jurkat 細

胞 (ヒト白血病 T 細胞由来の細胞株、抗がん剤や放射線に対する感受性の差異のメカニズム解明に用いられる) における EV-A71 受容体であることを発見した。ヒト T 細胞 cDNA ライブラリーを用いて EV-A71 結合分子の発現クローニングを行い、EV-A71 が PSGL-1 に結合することを報告した [2, 3]。



## 他にも報告された EV-A71 受容体

エンテロウイルスの受容体として報告されているものには、hSCARB2, PSGL-1 以外に、Annexin II, シアリル化グリコリン, ヘパラン硫酸, Vimentin, Nucleolin などもある。

## 水中のウイルスを検出

水中にウイルスが存在する可能性は古くから知られてきた。特に腸管系ウイルスは水環境におけるウイルスの主たる対象となる [4]。通常、水環境中のウイルスは感染者由来の試料に比べて非常に低濃度であるため、ウイルスを濃縮して検出精度を高める必要がある。近年、この濃縮技術の改良と水中のウイルスゲノムを増幅して検出する PCR 法の導入により環境水中から RNA ウイルスを検出する研究が盛んになった。

これらの研究に基づいて開発された検出方法は地域の集団感染を察知する手段としても期待されている。北大 (現・東大) ・北島正章らは、東京 2020 オリンピック・パラリンピック選手村の下水中に存在する新型コロナウイルス RNA 量と陽性確定者数との間に正の相関があることを示した。また個人検査による陽性者発見の 2 日前に、すでに下水中ウイルス RNA 量が増加していたことを示唆した [5, 6]。

## 水中からエンテロウイルスを検出

ウイルス濃縮法の主流となってきた陽電荷膜法は、陰電荷を帯びたウイルスを膜に吸着させ少量のピーフエクス溶液で誘出することによって濃縮する。このピーフエクス溶液は再濃縮後に PCR 法によるウイルス検出を阻害してしまうという問題がある。これまで様々な改良が試みられたが、操作の煩雑さもあり PCR 阻害作用は払拭しきれなかった [4, 7, 8]。

東大・片山浩之 (写真) らは、希硫酸による酸洗浄工程を伴う陰電荷膜濃縮法を新たに開発した。陰電荷膜でウイルス濃縮する場合、誘出液は通常アルカリ性である。このため、ろ過原液中で陰イオンを帯びたウイルス粒子が陽イオン-ウイルス粒子複合体を形成した状態で陰電荷



膜に吸着していると考えられる。そこで、あらかじめ誘出工程前に酸洗浄を行うことで陽イオンを誘出し陽イオン-ウイルス粒子複合体を分解、次にアルカリ (水酸化ナトリウム水溶液) でウイルスを再び負に帯電させることで陰電荷から誘出させるという手法を構築した。この新たなウイルス濃縮法を用いることで、ピーフエクスを誘生することなく、夏季のレジャ-海岸から汲み上げた海水 2 リットルから感染性エンテロウイルスを検出した [9]。

## References

- [1] Yamayoshi, S., et al., Nat. Med., 15, 7, 798, 2009
- [2] Nishimura, Y., et al., Nat. Med., 15, 7, 794, 2009
- [3] 西村順裕, 清水博之, ウイルス, 59, 2, 195, 2009
- [4] 片山浩之, ウイルス, 66, 2, 163, 2016
- [5] Kitajima, M., et al., JAMA Netw Open, 5, 8, e2226822, 2022
- [6] [https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page\\_00188.html](https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00188.html)
- [7] 片山浩之, モダンメディア, 51, 6, 2006
- [8] 片山浩之ら, 水環境学会誌, 25, 8, 469, 2002
- [9] Katayama, H., et al., Appl. Environ. Microbiol., 68, 3, 1033, 2002