

女性研究者支援 研究助成 2018 – 感染症領域 –
研究成果報告書（公表用） <概要>

所 属	東京大学医学系研究科 発達医科学
氏 名	星野 愛
研 究 テーマ	ロタウイルス感染症に併発する急性脳症：疫学調査とヒト・ウイルスゲノム解析

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【研究目的】

ロタウイルスは小児感染性胃腸炎の主な原因病原体である。臨床病型は多彩で胃腸炎から一部に急性脳炎脳症に進展する重症例がいる。乳児期のワクチン接種を含めた集団レベルでの感染予防が重要である。

日本での感染予防の動向としては2011年に単価ロタワクチン、2012年に5価ワクチンの任意接種が導入され、その効果としてロタウイルス胃腸炎の入院率減少の報告がある。一方で予後不良の急性脳炎脳症を対象とした疫学的変動については十分な検討はされていない。本研究の第1の目的は、2010年と2017年に実施した急性脳症の全国疫学調査を二次利用し、「ワクチン任意接種前後のロタウイルス脳炎脳症の疫学的変動」について検証することである。

ロタウイルス脳炎脳症を含めた胃腸炎関連脳炎脳症は希少疾患であるが死亡に至る例が一定数報告される。宿主側の発症リスク要因としては、海外のウイルス性脳炎患者で*IL10*遺伝子多型が疾患感受性遺伝子と報告されているが、これまで日本人の胃腸炎関連脳炎患者集団への検討はされていない。本研究の第2の目的は、ロタウイルス脳炎脳症を含む胃腸炎関連脳炎脳症日本人小児例を対象に診療機関より集積した臨床情報を用いて重症化に関連するリスク要因の検討と、患者末梢血DNAを用いて*IL10*遺伝子多型を解析対象に発症リスク要因を検討し、ロタウイルス感染を含めた胃腸炎関連脳症の発症/重症化リスク因子を明らかにすることである。

【研究方法】**1) ワクチン任意接種前後のロタウイルス脳炎脳症の疫学的変動の調査**

任意ワクチン導入前(2007-2010年発症)のロタウイルス関連脳炎脳症(n=40)と導入後(2014-2017年発症)のロタウイルス関連脳炎脳症(n=47)を比較し①脳症報告全数におけるロタウイルス関連脳炎脳症の割合、②年間報告数、③月間報告数・推移、④発症年齢、⑤予後、⑥発症年齢と予後の関連を検討した。

2) ロタウイルス感染を含めた胃腸炎関連脳炎脳症の発症/重症化リスク要因の検討

ロタウイルス関連例を含む胃腸炎関連脳炎脳症の患者臨床情報・ヒトゲノムDNA(n=44)を用いて、①発症年齢分布、②先行感染病原体と検出法、③既往歴/基礎疾患の有無、発症時けいれん発作型・持続時間、AST・ALT値が重症化リスクになるか解析した。また、患者ゲノムDNAを用いて2つの完全連鎖SNP(rs1800872・rs1800871)についてSanger法でジェノタイプングし患者対照関連解析を実施した。

【研究成果】

1) ワクチン任意接種前後のロタウイルス脳炎脳症の疫学的変動の調査により、ロタウイルス脳炎脳症の年間平均発症者数は約20-30人と推測され両期で大きな変動はないことが推測された。85%が未就学児の発症で、月間発症報告はロタウイルス胃腸炎の流行時期(3-5月)に一致していた。また、ロタウイルス脳炎脳症罹患患者のうち最重症はワクチン任意接種導入前の調査と比較し、導入後の調査で有意な減少を示した。個別症例のワクチン接種歴について把握していない制約があるが、生後2ヶ月から初回接種を行うロタウイルスワクチン任意接種の導入が転機となり脳炎脳症合併の最重度乳児例の予後が緩和した可能性が推測された。本調査成果は2020年10月から予定されているロタワクチンの定期接種導入前の有用な疫学的基礎データになる可能性がある。2) ロタウイルス感染を含めた胃腸炎関連脳炎脳症の発症/重症化リスク要因の検討により、ロタウイルス感染を含めた胃腸炎関連脳炎脳症の重症化リスク要因としては、病初期のけいれん重積持続時間15分以上と、血清AST・ALT高値が予後不良群に有意な関連を示した。*L10*遺伝子多型(rs1800872・rs1800871)は日本人胃腸炎関連脳症の発症リスクとして影響している可能性が考えられた。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020年9月	第123回日本小児科学会学術集会. 星野愛, 葛西真理子, 柴田明子, 高梨さやか, 高橋尚人, 岡明, 牛島廣治, 水口雅. 胃腸炎関連急性脳症の発症リスク要因の多面的検討 —患者背景調査と <i>IL10</i> 遺伝子多型の関連解析—
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		