

1. ジカウイルス—ウイルスと実験室診断

高崎 智彦

神奈川県衛生研究所

ジカウイルスが世界的に注目されたのは、2007年のミクロネシアのヤップ島でのジカ熱（ジカウイルス感染症）の流行であった。しかし、ジカウイルスそのものは1947年ウガンダのジカの森で、ロックフェラー研究所が黄熱研究のための捕虜動物として飼育されていたアカゲザルから分離された。1頭のアカゲザルが突然発熱したため、黄熱ウイルスに感染したのではと、ウイルス分離を試みた結果分離したウイルスがジカウイルス（Zika virus）であった。この最初の分離株（MR766株）¹⁾は、その後ロックフェラー研究所に日本人として戦後初めて留学された大谷明（元国立感染症研究所所長）先生が、帰国時に凍結乾燥アンプルの状態分で与されたもので、旧予防衛生研究所時代から国立感染症研究所に50数年間保管されていた。ミクロネシアの分離株²⁾は入手できなかったが、MR766株を起すことができた。そこで我々は、MR766株の全長遺伝子配列（10807bp）を決定し2014年9月にGenBankに登録した（Accession No. LC002520）。MR766株を用いてウイルス遺伝子検出系と抗ジカウイルスIgM捕捉ELISAを構築できた。

ジカウイルスのヒトからの分離は、1952年のウガンダでの分離は実験室内感染であったので、1954年のナイジェリアの発熱と頭痛を伴った10歳の少女からの分離がジカウイルスの最初のヒトからの分離³⁾のようである。しかし、1968年のナイジェリアで発生した熱性疾患の流行の中、3人の子供からウイルスが分離された⁴⁾。はっきりとした臨床研究の中でジカウイルスが分離されたという意味ではこの時であるともいえる。

ジカウイルスの全遺伝子配列の登録は、ブラジルでの流行まではそれ程多くなかったが、WHOのPHEIC宣言以降76株の全長遺伝子配列が登録されている（2016年5月25日現在、重複する株も含まれる）。それらに基づいて解析すると現在中南米で流行している株は、Asian lineageに属し、ポリネシアでの流行株に近く、2007年のミクロネシア株とも同じグループに分類できる。GenBankに登録されたNS5領域を用いてPhylogenetic Analysisを行うとデングウイルス側で分岐する²⁾が、全遺伝子配列で解析すると日本脳炎ウイルス血清型群側で分岐する⁵⁾。しかし、どちらに近いかというよりも別のグループであると考えべきと思われる。日本への輸入症例は2016年5月23日現在で9例であるが、7例目まではウイルス分離に成功していない。2013年のタヒチからのジカ熱症例では、尿中から検出された遺伝子からE領域の配列470bpを決定することができ、GenBankに登録した（accession number: AB908162）。ウイルス分離には至らなかったが、2007年のミクロネシア株に近縁であることが確認された⁶⁾。タヒチからの輸入症例以後、ブラジルを含めたジカ熱の日本への輸入症例ではギランバレー症候群を発症した症例や重症化した症例はなかった。フラビウイルス属のウイルスの増殖力には5' UTRや3' UTRが重要であるという報告⁷⁾もあり、病原性の変化などの解明には今後も全遺伝子配列情報の蓄積が重要である。

ウイルス血症の期間は、ヤップ島での流行などでは発病日から3～5日とされている^{2,8)}が、日本国内の輸入症例は10例未満の症例数であるが、血清中からの遺伝子検出はそれ程多くなくデング熱と比較するとウイルス血症期間は短いようである。尿からのウイルス遺伝子検出が血液中からの検出よりも期間的に長く、遺伝子検出の検体として血液と尿を併用することが重要である。デング熱の診断で有用性が確認されている非構造タンパクNS1抗原検出が、ジカウイルスでも検出可能かどうかはまだ明らかではないが、ヒトにおけるウイルス増殖がデングウイルスと似ていることから、ジカウイルスNS1抗原検出の可能性は高く検査キットの開発がすすめられている。

ジカ熱は、症状の項目としてはデング熱と類似している

連絡先

〒253-0087

神奈川県茅ヶ崎市下町屋1-3-1

神奈川県衛生研究所

TEL: 0476-83-4400

FAX: 0476-83-4457

E-mail: dengue3124 @ yahoo.co.jp

が、症状は軽症である。そのため発疹がでて受診することも多く、ウイルス血症は治まり回復期の検体しか確保できない場合も多い。そのためIgM抗体検査も重要である。IgM抗体検査はIgM抗体捕捉ELISA法が汎用されているが、抗 Dengue ウイルス IgM 抗体陽性血清（Dengue 熱患者血清）の中にジカウイルス IgM 捕捉 ELISA に対して交差反応を示すものも存在する。しかし、血清希釈法により endpoint を比較することで鑑別が可能である場合が多い。逆に、抗ジカウイルス IgM 抗体陽性患者血清が、Dengue ウイルス IgM 捕捉 ELISA に対して交差反応を示した検体は今までのところないが、検体数が少ないため可能性は否定できない。日本人の多くは同じフラビウイルス属の日本脳炎ウイルスに対する抗体を保有している。ジカ熱の輸入症例が増えて、実験室診断のデータが蓄積し、日本脳炎ウイルス抗体を有するヒトにおける交差免疫反応に関する解析もすすめる必要がある。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ: Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *The Transaction of the Tropical Medicine & Hygiene* 46(5) 509-520 (1952)
- 2) Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008 Aug;14(8):1232-9.
- 3) Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954 Mar;48(2): 139-45.
- 4) Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol.* 1975 Mar;69(1):49-64.
- 5) Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol.* 2016 Feb;97(2):269-73
- 6) S Kutsuna, Y Kato, T Takasaki, M L Moi, A Kotaki, H Uemura, T Matono, Y Fujiya, M Mawatari, N Takeshita, K Hayakawa, S Kanagawa, N Ohmagari. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Eurosurveillance, Volume 19(4)8-11.* 2014.
- 7) Kuno, G. & Chang, GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol,* 152, 687-96. 2007
- 8) Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chui L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *Journal of Medical Virology.* 2012. 84(9) 1501-1505.

Zika virus — virus and laboratory diagnosis

Tomohiko TAKASAKI

Kanagawa Prefectural Institute of Public Health