

今週の話題：

<野生型麻疹ウイルスと世界麻疹ヌクレオチドサーベイランスデータベース (MeaNS) の遺伝的多様性>

* 導入：

2012年の世界ワクチンアクションプランにより設定された麻疹掃滅の目標にとって、伝播している野生型麻疹ウイルスの遺伝的特徴は重要である。麻疹試験サーベイランスと分子免疫学は掃滅の地域検証に必要なエビデンスを提供する。麻疹掃滅は、質の高いサーベイランスシステムで12か月以上の間、決められたエリア（国や地域等）でその地方特有の麻疹の伝播が認められないことと定義されている。WHOの枠組みにおける麻疹と風疹の掃滅の認定には疫学データと実験データの検証が必要である。国または地域での地方特有の麻疹ウイルスの伝播の中断が、ウイルスの配列分析と入念なケーススタディーによって確認され、地方の流行遺伝子型が消滅したことが記録される必要がある。

1998年に野生型麻疹ウイルスの遺伝的特徴と一連のWHO参照標準株の命名と記述方法が、野生型麻疹ウイルスの遺伝的多様性と世界規模の分布を監視し記録するために定義された。これらの手続きは2001、2003、2005、2006、2012年に再検討と更新をされた。2008年、WHO国際麻疹風疹研究所ネットワーク (GMRLN) はすべての地域から検出された麻疹ウイルスの塩基配列を収集し保管するために麻疹ヌクレオチドサーベイランス (MeaNS) データベースを設置した。このレポートは以前のレポートを更新し、WHO参照標準株の最近のリスト、「命名株」の確立方法、2014年における麻疹ウイルスの遺伝子型の世界規模の状況と分布について記述している。

MeaNS (<http://www.who-measles.org/>) は、ロンドンの健康保護局（現在のイングランド公衆衛生サービス、PHE）とWHOの共同プロジェクトとして創設された。このデータベースは主にGMRLNのメンバーより提出されたか、GenBankよりダウンロードされた塩基配列情報を収集している。塩基配列の大半は、遺伝子型麻疹ウイルスにおける推奨された最小シーケンスウィンドウである核タンパク質 (N-450) のカルボキシル末端150アミノ酸をコードする450ヌクレオチド由来である。しかしながら、赤血球凝集素 (HA) 遺伝子の塩基配列をコードしている完全タンパク質とN遺伝子の塩基配列をコードしている完全タンパク質を含む塩基配列もまた提出された。標準的なWHOの命名と追加の疫学データを生み出すのに求められる情報は、それぞれの配列に対して収集された。詳しい情報、政策へのアクセス、MeaNSのユーザーマニュアルはウェブサイトから入手できる。2015年7月1日の時点で、MeaNSは24,571個のN-450塩基配列を保有しており、6つすべてのWHO地域にある56の研究所から提出があった。風疹に対しては、類似した世界規模の塩基配列データベースである、RubeNS (<http://www.who-rubella.org/>) がある。

* 遺伝子型参照標準株の更新：

WHOによって識別された野生型麻疹ウイルスの遺伝子型とそれぞれの遺伝子型における参照標準株のリストを表1に示している。新しい遺伝子型を確立する基準は2012年に出版されたものと変わらず、それ以降新しい遺伝子型はでていない。しかし、遺伝子型C2、D2、D3、G2、およびH2は少なくとも最近10年（表1）でこれらの遺伝子型の報告がないので不活性と考えられている。24個の遺伝子型参照標準株は現代の塩基配列からしばしば分岐している。しかし、標準塩基配列はまだ異なった遺伝子型に対して十分な代表性を有しているので、これらの塩基配列は高精度な新しい塩基配列に対して遺伝子型を割り当てるために使用できる。

WHOは、野生型麻疹ウイルスからのすべての塩基配列が循環するウイルスの包括的な概観、時間的、地理的な株の分布供給するために、代表的な塩基配列を提出するより、MeaNSへの提出を推奨している。MeaNSが麻疹ウイルスを追跡するための貴重なツールであり続けるためには、塩基配列がタイムリーな方法において提出することは不可欠である。そのため、WHOは塩基配列研究所に検体受付の2か月以内に塩基配列の提出を求めている。

表1：麻疹ウイルス遺伝子型参照標準株 (WER参照)

* 「命名株」を配分する方法：

以前のレポートで認められたように、N-450に基づく麻疹ウイルスの塩基性遺伝子は伝播経路の識別として有効な方法でなかった。その代わりに、現在一般的に「命名株」と呼ばれる、塩基配列型変異体の使用が導入された。N-450配列の一致に基づいた「命名株」に対して循環する株を関連づけることは、最近の循環するウイルスを反映したアクセス可能で便利な用語を提供した。塩基配列の提出者たちは最近循環するウイルスから取得された塩基配列と先在している「命名株」の塩基配列を比較することができる。1つの共有データベースの使用は「命名株」の名称の重複を避けるのに必要不可欠である。遺伝子型の名称が同じである間に、「命名株」の使用はGMRLNが進行集団発生と散发例から麻疹ウイルスの伝播を監視できる動的な命名法を提供するであろうと考えることが重要である。「命名株」の名称は歴史上保存されるだろうが、いったん株が伝播しなくなると、その重要性は減少するだろう。

「命名株」に基づいた名称が効果的に機能するために、メカニズムは必要でありMeaNSのデータベー

スにおいて標本ウイルス塩基配列を識別してこれらの株を定義するために確立されている。「命名株」は複数の国で2年以内に報告された疫学的に重要な塩基配列を示しており、公認された MeaNS の提出者が提案できる。命名株の塩基配列は MeaNS の公共データベースにあり、GenBank を通して利用できなければならない。命名は MeaNS で最古の対象株に由来しており、疫学的重要性を意味していない。「命名株」はすぐに MeaNS で識別され、すべての「命名株」は MeaNS 専用セクションに遺伝子型によって記載される。最近の循環する遺伝子型の中に遺伝子型 B3 に5つ、遺伝子型 D4 に11、遺伝子型 D8 に8、遺伝子型 D9 に2、遺伝子型 H1 に6つの「命名株」がある。

疫学的連鎖と源の属性は疫学調査と事例報告で行われるべきである。複数の国で定義された「命名株」が発見されているので、同一の N-450 の塩基配列の発見だけでは必ずしも疫学的関連性を確認できないことに注意することが重要である。

* MeaNS の最近の変化 :

2012年1月から2015年7月までに、MeaNSにおけるN-450塩基配列の数が7,691から24,571まで218%増加した。(言い換えれば、その期間に追加された16,844の塩基配列が提出またはアップロードされた) MeaNS は麻疹ウイルス配列、遺伝子型、そして配列比較の提案に対して国際的なはじまりを提供した。MeaNS の専用ウェブサイトはそれぞれの「命名株」を説明するところを設けている。正確な塩基配列の適合が見つければ、その「命名株」は調査結果のリストの上位に示されるだろう。MeaNS のウェブサイトで使用している系統発生の樹形図において、遺伝子型参照標準株と「命名株」は入力配列と並んで示されている。

MeaNS の国際的利用は2008年に運用されるようになってから年々著しく増加している。増加している利用と需要を促すために、利用者はサイト管理者にコンタクトをとることで、大量に塩基配列をアップロードすることができる。大量のアップデート依頼が増加しており、将来的に MeaNS のウェブサイトは直接大量のアップデートができるように変更されるだろう。

* 2005年から2014年に報告された麻疹ウイルス遺伝子型の国際的分布 :

知られている24の遺伝子型のうち13は2005年から2014年のうちに検出され報告されている(地図1、表2)が、いくつかは低頻度で報告されている。2014年 MeaNS に提出された野生型麻疹ウイルスの6826のN-450塩基配列のうち、4606は遺伝子型H1、1323は遺伝子型B3、897は遺伝子型D8、92は遺伝子型D9、25は遺伝子型D4、3は遺伝子型G3であった。これらの遺伝子型の報告は、報告時に強い偏りがあるので、麻疹ウイルスの国際的分布を正確に示していないということに注意する必要がある。しかし、それは分子疫学的サーベイランスを管理するWHO地域間の能力の差を示している。塩基配列の大部分は西太平洋地方とヨーロッパ地方から提出されており、それらの地区は十分に確立されたウイルス学的サーベイランスを保有している(図1)。アフリカ地方、東南アジア地方における MeaNS への報告の違いのため、当該地域で麻疹のウイルス学的サーベイランスを強化する必要がある。

2014年に最も高い頻度で報告された遺伝子型は、遺伝子型H1(表2、図1)であり、それは364の十分に確立した地方研究所と高感度のウイルス学的サーベイランスシステムを有している中国の風土病である。遺伝子型H1は他国へのウイルスの輸入とも関連していた。

2014年に最も広く分布した麻疹ウイルス遺伝子型は遺伝子型B3とD8であった(地図1)。従来より、遺伝子型B3ウイルスはアフリカのサハラ以南の主な風土病である。しかし2014年、遺伝子型B3、特に「命名株」MV/ Harare. ZWE/39.09と同じ塩基配列のウイルスが国際的に分布していた。遺伝子型B3ウイルスはフィリピンでの大規模な麻疹集団発生を含むすべてのWHO加盟国のうち49か国でケースと集団発生に関係していた。

過去に、遺伝子型D8は東南アジア、特にインド大陸で最初に確認された。しかし、2014年アフリカ地方を除いたすべてのWHO加盟国で遺伝子型D8の集団発生の報告があった。

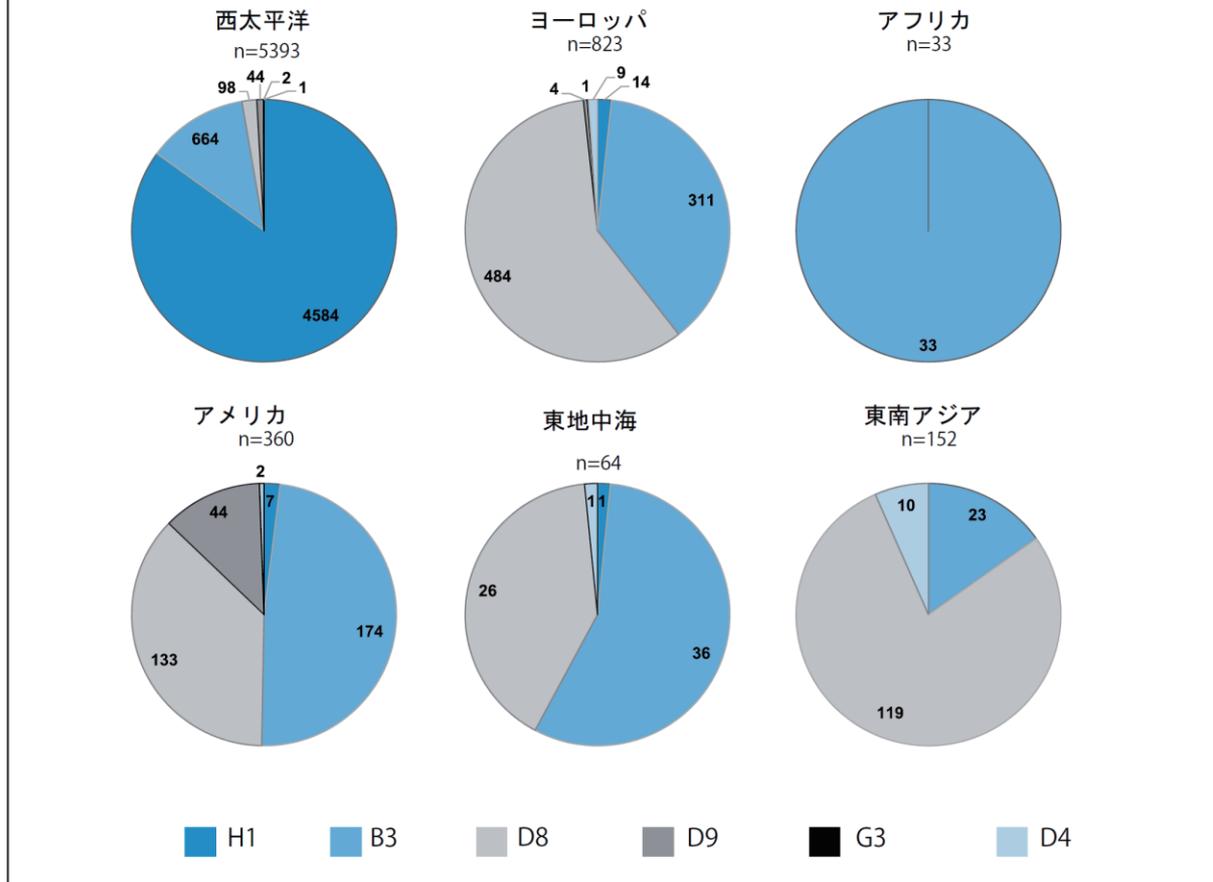
地図1: 野生型麻疹ウイルス遺伝子型と2014年の加盟国での麻疹発生報告の国際分布(WER参照)

表2: 2014年から2005年に報告された麻疹ウイルス遺伝子型の頻度(WER参照)

* MeaNS 使用者へのガイダンス :

1. 「代表的塩基配列」の提出だけでなくむしろすべての野生型麻疹ウイルスの塩基配列を MeaNS に提出されるべきである。塩基配列は塩基配列研究所の検体受付の2か月以内に提出されるべきである。
2. MeaNS 使用者は、分子疫学的研究のために「命名株」を調べ、可能であれば「命名株」と彼らの国で報告された検出塩基配列を関連づけてほしい。
3. 掃滅へ向かっているメンバー国は伝播連鎖の少なくとも80%の遺伝子型情報を入手してほしい。
4. ウイルス学的サーベイランスは実際に進歩しているが、国家プログラムは血清検体に加え、ウイルス探索と遺伝子型の標本を収集し続けることが求められる。
5. MeaNS は野生型麻疹ウイルスの伝播の前進を監視することに利用されている。したがって、ワクチン由来塩基配列は MeaNS のデータベースに提出されるべきではない。

図1 MeaNSに報告された麻疹ウイルス遺伝子型の頻度 WHO地域別 2014年
n=それぞれの地域により提出された結果の数



* 結論 :

6つのすべてのWHO地域は麻疹掃滅目標を2020年までに目標期日と確立しているため、十分なウイルス学的サーベイランスは特有の遺伝子型が存在しないことを検証するのに必要な証拠の重要な構成要素となっている。分子疫学的サーベイランスは、指定された国での特有または優勢な麻疹ウイルス遺伝子型が比較的早く変化できると示している。したがって、ケースと集団発生のある一定のモニタリングとタイムリーな塩基配列データの共有が必要である。タイムリーなデータの共有は進行中のウイルス伝播経路を理解し、掃滅に対して蔓延をモニタリングすることに対して意義あることである。

野生型麻疹ウイルスの遺伝子分析を行う実験方法はGMRLNでしっかりと確立されている。ウイルス学的サーベイランスの活動を、特に現在不十分な地域にも広げ続けることが大切である。GMRLNは現在、分子試験の品質管理と品質保証を強化している。GMRLNの研究所は、拡張または代替の塩基配列ウインドウと次世代塩基配列技術の可能性と実用性について調査している。

* 著者所属 :

- a 世界保健機関、ジュネーブ、スイスの予防接種、ワクチンおよび生物製剤の部
- b アメリカアトランタの疾病管理予防センター
- c 公衆衛生イギリス、ロンドン、イングランド (対応著者 : MickN Mulders、muldersm@who.int)

(倉澤悠維、小野玲、白川利朗)