

3. 環境と胃腸炎ウイルス：ウイルス吸着性細菌との関わり

佐野 大輔

北海道大学大学院工学研究院環境創生工学部門

ノロウイルスやロタウイルスに代表される胃腸炎ウイルスは、ヒト-ヒト間の感染に加えて、水や食品、もしくはドアノブなどの環境表面を介して感染するため、感染制御のためには感染者との接触を避けるだけでなく、胃腸炎ウイルスに汚染された水、食品及び環境表面の適切な消毒が求められる。本稿の著者らは、これまでの研究において、胃腸炎ウイルスの消毒剤感受性や水環境中動態に影響を与える存在として、血液型決定抗原 (Histo-blood group antigen: HBGA) 陽性細菌に着目してきた。本稿では、HBGA 陽性細菌に関わる研究事例をまとめ、胃腸炎ウイルスの生活環に与える影響について、これまでに報告されている内容を紹介する。

1. はじめに

ノロウイルスやロタウイルスに代表される胃腸炎ウイルスは、感染者由来糞便により汚染された水、食品及び環境表面を介して感染が拡大する場合がある。2012年、ドイツ東部において中国からの輸入イチゴを原因とする大規模なノロウイルス感染症が発生し、胃腸炎患者数が約1万2千人に達した¹⁾。汚染が確認されたイチゴから得られたノロウイルスの遺伝子型が単一ではなく複数であったことから、イチゴの栽培時に灌漑水として未処理の汚水が使用されたことが原因と考えられている²⁾。また2016年にはスペイン・バルセロナで、ノロウイルスに汚染されたボトル入り飲料水によって4000人以上の感染症患者が発生した(原稿執筆時点ではウェブニュースのみの発表)。ボトル入り飲料水の製造段階のどこで汚染が生じたのかは判明していないが、取水時点で原水が糞便により汚染されていたか、ボトルの洗浄液が何らかの理由により汚染されていたことが疑われる。これらは大規模なノロウイルス感染症が発生した特異な例とも言えるが、ノロウイルスの感染制御のためには、感染者との接触を避けるだけでなく、ノロウイルスの環境中における特性、例えば環境水、食品表面及び環境表面での不活化速度や消毒剤感受性などを十分に理解して、汚染された水、食品及び環境表面を適切に消毒することが求められる。

本稿の著者らは、これまでの研究において、ノロウイルスを含む胃腸炎ウイルスの環境中における挙動に影響を与える存在として、血液型決定抗原 (Histo-blood group antigen: HBGA) 陽性細菌に着目してきた。HBGA 陽性細菌は、胃腸炎ウイルスを特異的に捕捉し、水環境中での移動距離や沈降速度、消毒剤感受性等に影響を与える可能性があるためである。本稿では、まずHBGAと胃腸炎ウイルスの相互作用についてこれまでに得られている知見をまとめた後、HBGA 陽性細菌に関わる研究事例を示し、HBGA 陽性細菌が胃腸炎ウイルスの生活環に与える影響に関する知見を紹介すると同時に、関連して今後重要となると考えられる研究課題を整理することとする。

2. HBGA と胃腸炎ウイルスの相互作用

HBGAは赤血球表面や腸管上皮細胞に発現しているオリゴ糖であり、ABH血液型抗原とLewis式血液型抗原が含まれる(図1)。HBGAを唾液中や腸粘液中に分泌する分泌型個体(Se^+)が非分泌型個体(Se^-)よりもノロウイルスへの感染感受性が高いことが2003年頃以降報告されている³⁾。ヒトノロウイルスの外殻タンパク質を構成するVP1タンパク質の突出部(P2サブドメイン)が、腸管上皮細胞表面上に発現されたHBGAに吸着することが感染成立に重要であると考えられている⁴⁾。小腸上皮組織の生

連絡先

〒060-8628

北海道札幌市北区北13条西8丁目

北海道大学大学院工学研究院環境創生工学部門

TEL: 011-706-7597

FAX: 011-706-7162

E-mail: dsano@eng.hokudai.ac.jp

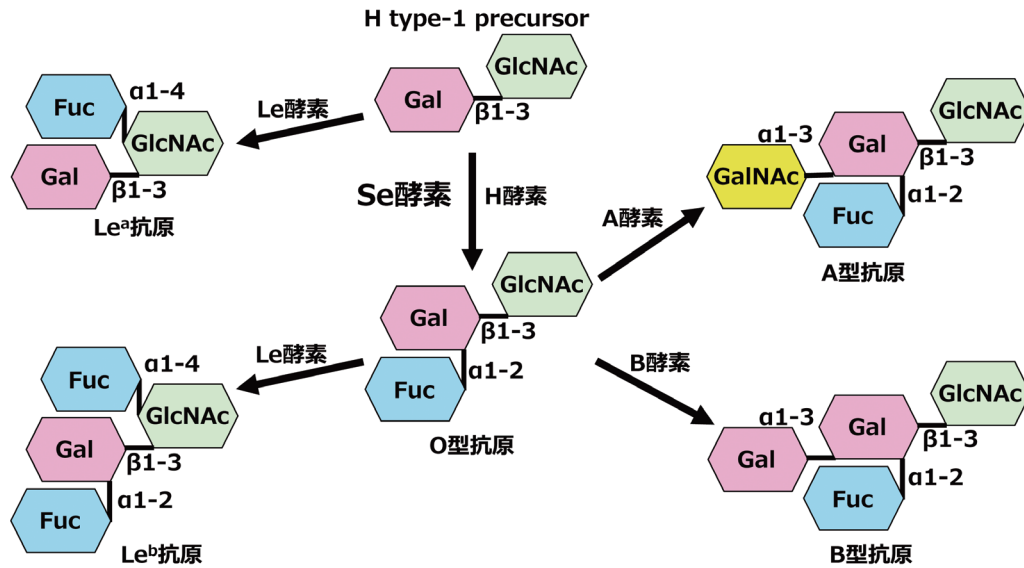


図1 HBGAの構造. ここでは galactose が N-acetylglucosamine に β 1-3 結合している type-1 の前駆体由来する HBGA のみを示した. この他に galactose が N-acetylglucosamine に β 1-4 結合している type-2 前駆体由来する HBGA が存在する.

検サンプルに由来する幹細胞から合成したオルガノイドによりヒトノロウイルスの *in vitro* 培養が可能であることが最近報告されたが、ヒトノロウイルスの増殖が認められたのは Se^+ の個体由来するオルガノイドのみであり、 Se^- 由来のオルガノイドでは感染が認められなかったとしている⁵⁾. 遺伝子型間、もしくは株間で HBGA 認識プロファイルが異なり^{6, 7, 8)}, 最も多くの感染症患者を出している遺伝子型である GII. 4 は幅広い種類の HBGA を認識する⁹⁾. しかしながら、HBGA が感染受容体であるか否かは現段階で明らかではなく、小腸上皮の生検サンプルを用いた実験では、HBGA 発現の有無に関係なくノロウイルス中空粒子が小腸上皮細胞に入り込むことが報告されている¹⁰⁾. マウスノロウイルスがタンパク質の感染受容体を利用していることが最近報告されたが^{11, 12)}, 現段階でヒトノロウイルスの感染受容体の同定には至っていない. 上述したオルガノイドを用いた実験は、感染受容体の同定を含むヒトノロウイルスの感染機序を解明する有力なツールとなるだろう.

HBGA はノロウイルスの感染受容体でもあるとの報告が2012年以降に出てきている. Hu らは、結晶構造解析により、ノロウイルス HAL1166 株 (P[14]) の VP8* が、A 型抗原と特異的に相互作用することを報告した¹³⁾. 同年、Huang らは P 遺伝子型ごとに認識する HBGA が異なることを報告している¹⁴⁾. Ramani らは、新生児にノロウイルス感染症を引き起こす遺伝子型 (P[11]) が、type 2 H 抗原の前駆体の特異的に認識することを報告し、未成熟な HBGA 合成関連遺伝子の発現が新生児のノロウイルス感染症に関わっていると¹⁵⁾. 2014 年になるとノロウイ

ルス感染症患者の遺伝子型に着目した報告が増え、Imbert-Marcille らは P[8] ノロウイルスによる感染症患者 51 名の中に非分泌型個体が存在しなかったことから、分泌型に関わる遺伝子である α -1, 2-fucosyltransferase (FUT2, 図1の Se 酵素) がノロウイルス感染への抵抗性を決定しているとした¹⁶⁾. Trang らはベトナムにおける急性胃腸炎による入院患者 (5 歳以下) の遺伝子型を調査し、ノロウイルスとノロウイルスの感染症患者は全て分泌型個体であったことを報告している¹⁷⁾. Nordgren らは Lewis 非分泌型個体が P[8] ノロウイルスに対する抵抗性を有していると、P[8] がノロウイルスワクチンの構成遺伝子型であることから、Lewis 非分泌型個体の割合が高いアフリカなどでノロウイルスワクチンの効率が低いことの原因ではないかと考察している¹⁸⁾.

3. HBGA 陽性細菌

個人的な話で恐縮であるが、筆者は東北大学大学院工学研究科土木工学専攻の博士課程学生として、2000 年頃から下水処理における腸管系ウイルス除去技術の開発に携わっていた. その際、下水処理における活性汚泥処理 (好気条件下で細菌が炭素や窒素を同化することで下水中の汚れを取り除く生物処理) において、腸管系ウイルスが活性汚泥フロック (活性汚泥細菌の塊) に物理的に吸着して除去される事実に基づき、活性汚泥細菌が有する腸管系ウイルス吸着因子の同定に関わる研究を行った¹⁹⁾. 最終的に同定された吸着因子は細菌由来の細胞外シャペロンタンパク質の一種であり、おそらくウイルス外殻タンパク質に存在するループ構造などを認識することで、結合力は弱いな

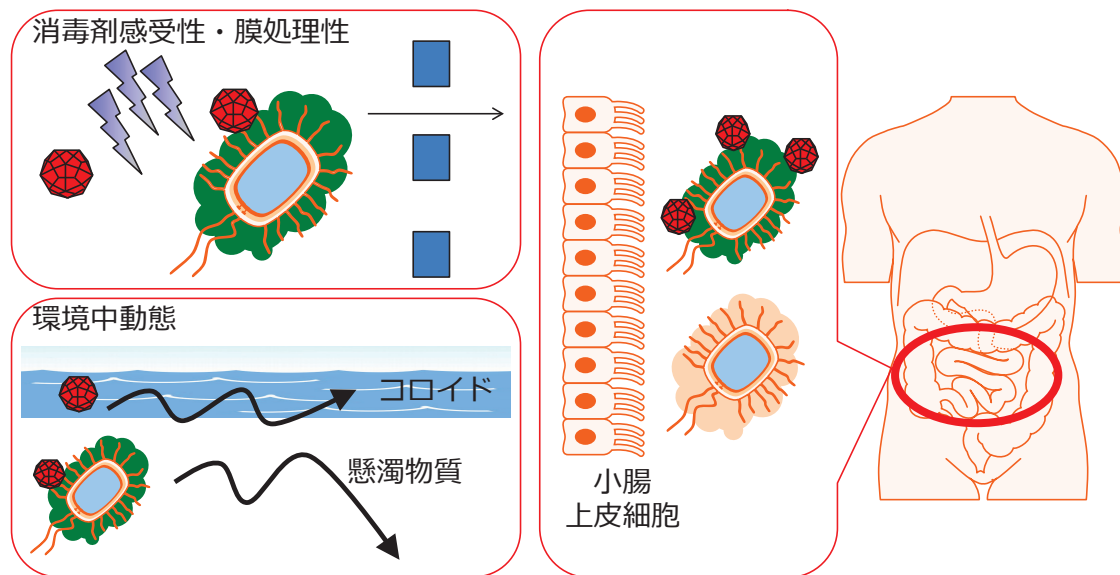


図2 HBGA 陽性細菌がノロウイルスの生態に与える影響に関する模式図。

がらも複数種の腸管系ウイルス（試験ウイルスはポリオウイルス1型（Sabin）、サルコタウイルス、ノロウイルスGI.7, GI.3, GI.4（2006b）及びGI.6）と相互作用することを確認した²⁰⁾。

以上のような下水中からのウイルス除去に関わる仕事では、効率的な除去技術の開発を目指すと同時に、どの程度の除去効率を目指すべきなのか、「除去レベルの目標」を設定する必要がある。この「除去レベルの目標」は、「未処理下水中の胃腸炎ウイルス濃度」と「下水処理水中で許容される胃腸炎ウイルス濃度」との差に等しい²¹⁾。「未処理下水中の胃腸炎ウイルス濃度」を測定する手法は種々確立されており、多検体中の複数種のウイルス由来遺伝子を同時に定量する手法も報告されているが²²⁾、「下水処理水中で許容される胃腸炎ウイルス濃度」は簡単に決めることができない。胃腸炎ウイルスが口から入って感染が成立し症状が出るプロセスは、免疫反応とウイルス増殖のせめぎ合いであることを考慮すると、「下水処理水中の胃腸炎ウイルス許容濃度」を決めるには免疫反応に関わる個体差などを考慮に入れなければならないことになる。このように考えた筆者は、下水中の胃腸炎ウイルスに関わる仕事に携わる我々のような衛生環境工学者も、免疫学の最低限の知識が今後必要となるのではないかと思に至った。

しかしながら、筆者が教育を受けた土木工学は、物理系の数学モデルを基盤として都市インフラ（道路や港湾、橋梁など）を構築するための学問分野であり、微生物学すら単独の科目としては存在しないことから、筆者自身の免疫学の素養は皆無であった。そこで、博士（工学）の学位を得た後の2005年頃から、免疫学の入門書を読み漁るところから始めることとした。幸いイラストが多く挿入された

入門書が数多く出版されており、免疫学分野の進展速度に驚異を覚えつつ知識を増やす努力を継続したわけであるが、その中で、東京医科歯科大学名誉教授の矢田純一先生による「免疫-からだを護る不思議なしくみ」²³⁾にあった1つの記述が目にとまった。それは「HBGAに対する血中IgM型抗体が存在する理由は、HBGAを保持する腸内細菌が存在するためと考えられている」旨の記述である。本稿の読者にとっては当然の知識であろうと思うが、博士論文で腸管系ウイルス吸着細菌に関する仕事を行い^{19, 20)}、また2003年頃から増え始めたHBGAとノロウイルスの相互作用に関する論文^{3, 4)}に接していた著者は、この記述をもとに、HBGA陽性細菌がノロウイルス吸着細菌として何らかの役割を果たしているかもしれない、との着想を得たわけである。

そこでHBGA陽性細菌に関する文献を検索したところ、1961年のSpringerらによる論文「Blood group activity of gram-negative bacteria」に辿り着いた。Springerらは、ヒトが非自己のHBGAに対する血中IgM型抗体を保持する理由が、HBGA陽性の腸内細菌種が存在することにあると考え、様々な感染症患者糞便から単離された細菌に対して赤血球凝集抑制試験を行うことで、血液型活性を有する株を同定した²⁴⁾。この時単離された血液型活性を有する株には、*Escherichia* 属、*Salmonella* 属、*Klebsiella* 属、*Citrobacter* 属、*Pseudomonas* 属など、多様な属が含まれている。その後、糖鎖構造の解析技術の発達を背景として細菌由来の糖鎖構造に関する研究報告が増加したが、HBGA関連としては1989年にAndersonらが、*Escherichia coli* O86のリポ多糖（lipopolysaccharide LPS）中のO抗原がB型抗原の繰返しであることを報告した²⁵⁾。さらに

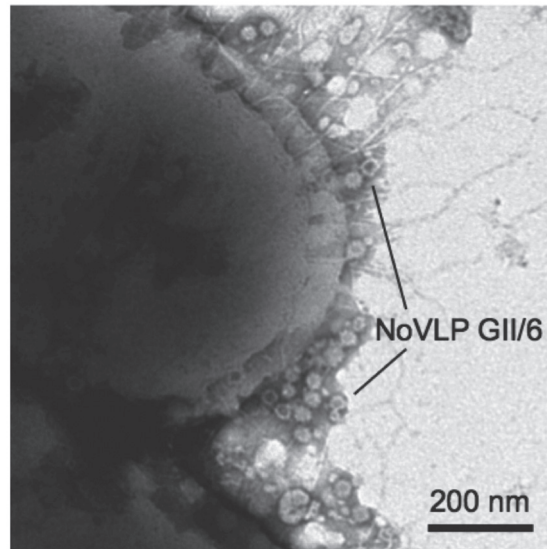


図3 *Enterobacter cloacae* SENG-6に捕捉されたノロウイルス中空粒子の電子顕微鏡画像。

2005年には、Yiらが*E. coli* O86のB型抗原合成遺伝子クラスターを同定している²⁶⁾。2010年にはStowellらが、HBGA陽性の病原細菌に対する自然免疫機構として、腸管内で合成されたレクチン（Galectin-4及び-8）がHBGA陽性大腸菌に結合し表面膜構造を乱すことで不活化する自然免疫のプロセスが存在することを報告した²⁷⁾。

このHBGA陽性細菌が存在するという事実と、ノロウイルスがHBGAを特異的に認識するという事実を元に、著者はHBGA陽性細菌がノロウイルス吸着細菌として存在し、ノロウイルスの生態に有意な影響を与えているという仮説を立て、その証明を試みた。当初考えたノロウイルス吸着細菌の影響が及びうる場合は3つある（図2）。1つは塩素や紫外線などによる消毒処理や膜ろ過処理などの水処理であり、吸着細菌に捕捉されたノロウイルスに対する消毒効果は、単独で浮遊しているノロウイルスに対するものよりも下がる可能性がある一方で、吸着細菌に捕捉されたノロウイルスは、自身の直径よりも大きな孔径の膜で除去可能かもしれない。2つ目は水環境であり、単独で浮遊したノロウイルス粒子はコロイド粒子として長く水中に留まるが、吸着細菌に捕捉されたウイルス粒子は粘土粒子などと共に一定時間後には川底などへ沈降するであろう。3つ目は感染・増殖の場である腸管において、ノロウイルス吸着性の腸内細菌が小腸上皮を覆う粘液中に存在した場合、ノロウイルス粒子を捕捉することで感染を阻害するか、もしくは小腸にノロウイルスを長く留まらせることによって感染機会を増加させる可能性が考えられる。

著者が試みたHBGA陽性細菌の単離方法はシンプルで、抗HBGA抗体（抗A抗体、抗B抗体、もしくは抗H抗体）を固定した96ウェルプレートに健康な成人由来の糞

便懸濁液50μLを添加し、よく洗浄した後に200μLの腸内細菌用液体培地をウェルに添加し、37°Cで24時間微好気条件下で培養を行う、という方法である²⁸⁾。この方法では、用いた液体培地で、かつ好氣的に増殖可能な細菌を対象が絞られてしまうという欠点があるが、水環境中で死滅せずにノロウイルスを捕捉し、また微好気状態にある小腸で個体数を増やすことができる株を単離することを想定し、まずは好気性もしくは通生嫌気性の細菌にターゲットを置いた。その結果、*Enterobacter*属や*E. coli*に近縁な複数の株が得られ（論文内で同定した株は22株）、特に*Enterobacter cloacae*に近縁の*Enterobacter* sp. SENG-6がA型抗原様物質を菌体外に分泌し、ノロウイルス粒子を特異的に吸着することが可能であることを示した²⁸⁾（図3、のちにこの株は*Enterobacter cloacae*に属することが確認された²⁹⁾）。株間にはHBGA様物質分泌量に差があると考えられたが、たった1検体の糞便から複数の株が得られたことは、Springerらが55年前に既に報告したように²⁴⁾、多様なHBGA陽性細菌が存在することを示すものである。

4. HBGA陽性細菌とノロウイルス

ノロウイルスを特異的に捕捉するHBGA陽性細菌の存在を著者が報告した後、HBGA陽性細菌の存在がノロウイルスの熱耐性に与える影響を評価した研究に関する論文が出ている。Liらは、フローサイトメトリーを用いてHBGA陽性細菌株を新たに取得し、ノロウイルス（GI.1及びGII.4（Dijon 1996））と混合して90°C、2分間の熱処理を施し、その際のノロウイルス抗原性の変化をELISAにより検出した。その結果、HBGA陽性細菌との共存下において、非共存下と比べてノロウイルス抗原性の熱耐性

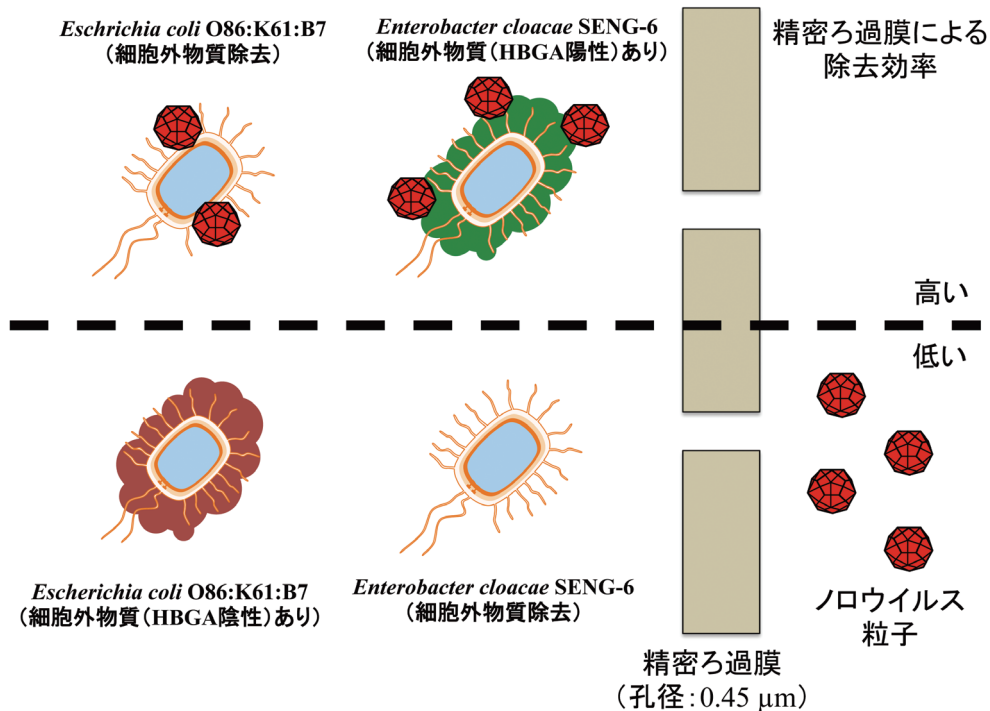


図4 HBGA陽性細菌がノロウイルスの精密ろ過膜による除去効率に与える影響³¹⁾

が向上したとしている³⁰⁾。

著書らは下水処理におけるHBGA陽性細菌の活用を目指す、膜ろ過処理におけるノロウイルス除去効率に与えるHBGA陽性細菌の影響について調査した。その結果、細胞外物質(Extracellular polymeric substances: EPS)にA型抗原様物質を分泌する*Enterobacter cloacae* SENG-6との共存下では精密ろ過膜(孔径0.45μm)による除去効率が高まるが、EPSを除去した菌体と共存しても除去効率は増加しないこと、またLPS中にB抗原を保持する*E. coli* O86との共存下では、EPS(HBGA陰性)を除去した場合においてのみ、膜ろ過による除去効率が上昇することを示した³¹⁾。これらの結果は、細菌が産生するHBGA様物質との接触が水中のノロウイルスの膜ろ過による除去には重要であることを示している(図4)。

細菌由来HBGAに関しては、その他にヒトノロウイルスの感染への関わりについて複数の報告が行われている。発端はJonesらによる2014年の論文であり、ヒトノロウイルスが*in vitro*でB細胞に感染する際、細菌由来HBGA(H型抗原)と共存する必要があると報告した³²⁾。細菌由来HBGAは人工合成されたH型抗原でも代替可能であり、B細胞で数百倍までヒトノロウイルスを増殖させることに成功している。B細胞を用いたヒトノロウイルスの増殖は、現時点で再現性の確認が取れている研究室と取れていない研究室に分かれている状況であるが、*in vivo*においてB細胞がヒトノロウイルスの主要な感染・複製の場であるか、

またその感染を腸内細菌が促進しているか、については否定的な報告が相次いでいる。例えばBrownらは、B細胞不全のヒト個体でもノロウイルスの感染が生じるとして、B細胞が主要なヒトノロウイルスの複製の場にはなりえないとした³³⁾。Leiらはノトバイオート豚を用いた実験を行い、HBGA陽性細菌である*Enterobacter cloacae* (ATCC 13047)を定着させたブタにヒトノロウイルス(GII.4(2006b))を接種すると、細菌を定着させていないブタと比べ、下痢の頻度は変わらないものの、糞便中へのノロウイルス排出量が著しく減少したことを報告した³⁴⁾。また、空腸組織を採取してウイルス抗原とB細胞に関する免疫組織化学染色を行ったところ、ウイルス抗原は上皮細胞に、B細胞は免疫固有層から検出された。以上の結果から、HBGA陽性細菌はヒトノロウイルスの感染能力に対し制限的な役割を持つとした。

5. おわりに

本稿ではHBGA陽性細菌と胃腸炎ウイルス、特にノロウイルスとの関わりに関する既往の知見を示した。現段階でHBGA陽性細菌とロタウイルスの間の相互作用に関しては、総説の中で可能性について言及されている³⁵⁾だけで研究報告は出てきていないが、VP8*とHBGA陽性細菌が相互作用することは、*in vitro*で比較的簡単に確認することが出来るだろう。また、細菌以外にも非ヒト由来のHBGAとして牡蠣由来³⁶⁾やレタス由来³⁷⁾が報告されて

おり、牡蠣の場合には体内組織に発現する HBGA 様物質が遺伝子型特異的な牡蠣体内へのノロウイルス蓄積効率を決定していると考えられている³⁶⁾。牡蠣体内やレタス表面において、HBGA 陽性細菌が共存した場合にノロウイルスの挙動がどのように変化するかも興味深い。多様な HBGA 陽性細菌が存在することは確かであるが^{24, 28)}、存在場所及び量といった存在実態も明確でない。例えば、これまでに見出されている HBGA 陽性細菌は全て好気性もしくは通性嫌気性のグラム陰性細菌であるが、糞便中の菌株は大多数が絶対嫌気性であり、水環境中の好気条件下で増殖できないとしても、HBGA 陽性の絶対嫌気性細菌がノロウイルスを捕捉している状況は十分に考えられる。HBGA 陽性細菌の存在実態は、今後解明されるべき重要な課題である。

利益相反開示について

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) Bernard H, Faber M, Wilking H, Haller S, Höhle M, Schielke A, Ducomble T, Sifczyk C, Merbecks SS, Fricke G, Hamouda O, Stark K, Werber D, on behalf of the Outbreak Investigation Team: Large multistate outbreak of norovirus gastroenteritis associated with frozen strawberry, Germany, 2012. *Eurosurveillance* 19(8):20719, 2014.
- 2) Mäde D, Trübner K, Neubert E, Höhne M, Johne R.: Detection and typing of norovirus from frozen strawberries involved in a large-scale gastroenteritis outbreak in Germany. *Food and Environmental Virology* 5:162-168, 2013.
- 3) Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, Stewart P, Le Pendu J, Baric R.: Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nature Medicine* 9(5):548-553, 2003.
- 4) Hutson AM, Atmar RL, Estes MK.: Norovirus disease: Changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends in Microbiology* 12(6), 279-287, 2004.
- 5) Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, Broughman JR, Karandikar U, Tenge VR, Neill FH, Blutt SE, Zeng XL, Qu L, Kou B, Opekun AR, Burrin D, Graham DY, Ramani S, Atmar RL, Estes MK.: Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science* 353(6306):1387-1393, 2016.
- 6) Tan M, Jiang X.: Norovirus gastroenteritis, carbohydrate receptors, and animal models. *PLoS Pathogens* 6(8):e1000983, 2010.
- 7) Jin M, Tan M, Xia M, Wei C, Huang P, Wang L, Zhong W, Duan Z, Jiang X.: Strain-specific interaction of a GII.10 norovirus with HBGAs. *Virology* 476:386-394, 2015.
- 8) Kambhampati A, Payne DC, Costantini V, Lopman BA.: Host genetic susceptibility to enteric viruses: A systematic review and metaanalysis. *Clinical Infectious Disease* 62(1): 11-18, 2016.
- 9) Shirato H, Ogawa S, Ito H, Sato T, Kameyama A, Narimatsu H, Xiaofan Z, Miyamura T, Wakita T, Ishii K, Takeda N. Noroviruses distinguish between type 1 and type 2 histo-blood group antigens for binding. *Journal of Virology* 82(21):10756-10767, 2008.
- 10) Murakami K, Kurihara C, Oka T, Shimoike T, Fujii Y, Takai-Todaka R, Park Y, Wakita T, Matsuda T, Hokari R, Miura S, Katayama K.: Norovirus binding to intestinal epithelial cells is independent of histo-blood group antigens. *PLoS One* 8(6):e66534, 2013.
- 11) Orchard RC, Wilen CB, Doench JG, Baldrige MT, McCune BT, Lee YCJ, Lee S, Pruett-Miller SM, Nelson CA, Fremont DH, Vergin HW.: Discovery of a proteinaceous cellular receptor for a norovirus. *Science* 353(6302):933-936, 2016.
- 12) Haga K, Fujimoto A, Takai-Todaka R, Miki M, Doan YH, Murakami K, Yokoyama M, Murata K, Nakanishi A, Katayama K.: Functional receptor molecules CD300lf and CD300ld within the CD300 family enable murine noroviruses to infect cells. *PNAS* 113(41):E6248-E6255, 2016.
- 13) Hu L, Crawford SE, Czako R, Cortes-Penfield NW, Smith DF, Le Pendu J, Estes MK, Prasad BVV.: Cell attachment protein VP8* of a human rotavirus specifically interacts with A-type histo-blood group antigen. *Nature* 485:256-259.
- 14) Huang P, Xia M, Tan M, Zhong W, Wei C, Wang L, Morrow A, Jiang X.: Spike protein VP8* of human rotavirus recognizes histo-blood group antigens in a type-specific manner. *Journal of Virology* 86(9):4833-4843, 2012.
- 15) Ramani S, Cortes-Penfield NW, Hu L, Crawford SE, Czako R, Smith DF, Kang G, Ramig RF, Le Pendu J, Prasad BVV, Estes MK.: The VP8* domain of neonatal rotavirus strain G10P[11] binds to type II precursor glycans. *Journal of Virology* 87(13):7255-7264, 2013.
- 16) Imbert-Marcille BM, Barbe L, Dupe M, Le Moullac-Vaidye B, Besse B, Peltier C, Ruvoen-Clouet N, Le Pendu J.: A FUT2 gene common polymorphism determines resistance to rotavirus A of the P[8] genotype. *Journal of Infectious Diseases* 209: 1227-1230, 2014.
- 17) Trang NV, Vu HT, Le NT, Huang P, Jiang X, Anh DD.: Association between norovirus and rotavirus infection and histo-blood group antigen types in Vietnamese children. *Journal of Clinical Microbiology* 52(5):1366-1374, 2014.
- 18) Nordgren J, Sharma S, Bucardo F, Nasir W, Gunaydin G, Ouermi D, Nitiema LW, Becker-Dreps S, Simpoire J, Hammarstrom L, Larson G, Svensson L.: Both lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner. *Clinical Infectious Disease* 59(11):1567-1573, 2014.
- 19) Sano D, Matsuo T, Omura T.: Virus-binding proteins recovered from bacterial culture derived from activated sludge by affinity chromatography assay using a viral capsid peptide. *Applied and Environmental*

- Microbiology 70(6):3434-3442, 2004.
- 20) Imai T, Sano D, Miura T, Okabe S, Wada K, Masago Y, Omura T. Adsorption characteristics of an enteric virus-binding protein to norovirus, rotavirus and poliovirus. *BMC Biotechnology*, 11:123, 2011.
 - 21) Sano D, Amarasiri M, Hata A, Watanabe T, Katayama H.: Risk management of viral infectious diseases in wastewater reclamation and reuse: Review. *Environment International* 91:220-229, 2016.
 - 22) Ishii S, Kitamura G, Segawa T, Kobayashi A, Miura T, Sano D, Okabe S.: Microfluidic quantitative PCR for simultaneous quantification of multiple viruses in environmental water samples. *Applied and Environmental Microbiology* 80(24):7505-7511, 2014.
 - 23) 矢田純一：免疫 - からだを護る不思議なしくみ。東京化学同人
 - 24) Springer GF, Williamson P, Brandes WC.: Blood group activity of gram-negative bacteria. *Journal of Experimental Medicine* 113:1077-1093, 1961.
 - 25) Andersson M, Carlin N, Leontein K, Lindquist U, Slettenengren K.: Structural studies of the O-antigenic polysaccharide of *Escherichia coli* O86, which possesses blood-group B activity. *Carbohydrate Research* 185:211-223, 1989.
 - 26) Yi W, Shao J, Zhu L, Li M, Singh M, Lu Y, Lin S, Li H, Ryu K, Shen J, Guo H, Yao Q, Bush CA, Wang PG.: *Escherichia coli* O86 O-antigen biosynthesis gene cluster and stepwise enzymatic synthesis of human blood group B antigen tetrasaccharide. *Journal of American Chemical Society* 127:2040-2041, 2005.
 - 27) Stowell SR, Arthur CM, Dias-Baruffi M, Rodrigues LC, Gourdine JP, Heimburg-Molinaro J, Ju T, Molinaro RK, Rivera-Marrero C, Xia B, Smith DF, Cummings RD.: Innate immune lectins kill bacteria expressing blood group antigen. *Nature Medicine* 16(3):295-301, 2010.
 - 28) Miura T, Sano D, Suenaga A, Yoshimura T, Fuzawa M, Nakagomi T, Nakagomi O, Okabe S.: Histo-blood group antigen-like substances of human enteric bacteria as specific adsorbents for human noroviruses. *Journal of Virology* 87(17):9441-9451, 2013.
 - 29) Ishii S, Amarasiri M, Hashiba S, Yang P, Okabe S, Sano D.: Genome sequence of *Enterobacter cloacae* strain SENG-6, a bacterium producing histo-blood group antigen-like substances that can bind with human norovirus. *Genome Annoucement* 4(4), e00893-16, 2016.
 - 30) Li D, Breiman A, Le Pendu J, Uyttendaele M.: Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from acute heat stress. *Frontiers in Microbiology* 6:1-8, 2015.
 - 31) Amarasiri M, Hashiba S, Miura T, Nakagomi T, Nakagomi O, Ishii S, Okabe S, Sano D.: Bacterial histo-blood group antigens contributing to genotype-dependent removal of human noroviruses with a microfiltration membrane. *Water Research* 95:383-391, 2016.
 - 32) Jones MK, Watanabe M, Zhu S, Graves CL, Keyes LR, Grau KR, Gonzalez-Hernandez MB, Iovine NM, Wobus CE, Vinje J, Tibbetts SA, Wallet SM, Karst SM.: Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science* 346:755-759, 2014.
 - 33) Brown JR, Gilmour K, Breuer J.: Norovirus infections occur in B-cell-deficient patients. *Clinical Infectious Diseases* 62:1136-1138, 2016.
 - 34) Lei S, Samuel H, Twitchell E, Bui T, Ramesh A, Wen K, Weiss M, Li G, Yang X, Jiang X, Yuan L.: *Enterobacter cloacae* inhibits human norovirus infectivity in gnotobiotic pigs. *Scientific reports* 6:25017, 2016.
 - 35) Coulson BS.: Expanding diversity of glycan receptor usage by rotaviruses. *Current Opinion in Virology* 15:90-96, 2015.
 - 36) Le Guyader FS, Loisy F, Atmar RL, Hutson AM, Estes MK, Ruvoen-Clouet N, Pommepuy M, Le Pendu J.: Norwalk virus-specific binding to oyster digestive tissues. *Emerging Infectious Diseases* 12(6):931-936, 2007.
 - 37) Gao X, Esseili MA, Lu Z, Saif LJ, Wang Q.: Recognition of histo-blood group antigen-like carbohydrates in lettuce by human GII.4 norovirus. *Applied and Environmental Microbiology* 82(10):2966-2974, 2016.

Environment and gastroenteritis viruses: Roles of virus-binding bacteria

Daisuke SANO

Division of Environmental Engineering, Faculty of Engineering, Hokkaido University
North 13, West 8, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido
dsano@eng.hokudai.ac.jp

Gastroenteritis viruses, including human norovirus and rotavirus, are transmitted not only through humans but also via contaminated water, foods and environmental fomites such as door knob. It is thus important to disinfect these contaminated stuffs for controlling infectious diseases caused by gastroenteritis viruses. The author of this article has been investigating histo-blood group antigen (HBGA)-positive bacteria as a possible environmental vehicle of human norovirus and rotavirus. In this article, recent publications related to the effect of HBGA-positive bacteria on the life cycles of gastroenteritis viruses are introduced.