

総 説

4. ロタウイルス流行株の変遷

藤 井 克 樹

国立感染症研究所 ウイルス第二部

ロタウイルスは乳幼児における感染性胃腸炎の主要な原因ウイルスとして知られ、衛生環境によらず世界中に広く存在している。しかし、ロタウイルスの遺伝子型は非常に多彩であり、流行株のシーズン間差や地域差も大きく、全体像を掴むのは容易ではない。幸いにも、現在世界中で広く用いられているロタウイルスワクチンは有効性、安全性ともに高く、特に高所得国ではロタウイルス胃腸炎の患者数は激減しつつある。わが国でも2020年10月からロタウイルスワクチンが定期接種化されたが、その直前に始まった新型コロナウイルス流行対策の影響も大きく、その相乗効果によって近年はロタウイルスの流行はほとんど見られなくなった。とは言え、ロタウイルスの性質上、完全に撲滅できる可能性は低く、実際に少数ながら散発的な報告は続いている。従って、今後も高いワクチン接種率の維持や流行株調査の継続は重要であると考えられる。本稿では、国内および海外におけるロタウイルスの流行状況について概説し、これまでの地道な調査によって明らかになってきた国内流行株の年次変化についても紹介する。

ロタウイルスの概要

ロタウイルスはレオウイルス科 (*Reoviridae*) ロタウイルス属 (genus *Rotavirus*) に分類される2本鎖RNAウイルスである。ただし、国際ウイルス分類委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) では現在、ウイルスの分類名が整理されている最中であり、今後は科名 (family) がセドレオウイルス科 (*Sedoreoviridae*) に変更されようとしている¹⁾。現時点で、ロタウイルスはA～D群およびF～J群の9つの種 (Species) に分類されている。ロタウイルスは多くの哺乳類および鳥類から検出されるが、ヒトの間で流行を起こすのは大部分がA群ロタウイルス (*Rotavirus A*, 以下RVA) である²⁾。単に「ロタウイルス」と表記する際は「RVA」を指しているのが通例であり、本稿においても主にRVAについて概説する。

RVAは乳幼児における感染性胃腸炎の主要な原因として知られ、ワクチンが普及する以前は5歳までにほぼ100%のヒトが一度は感染すると考えられていた²⁾。成人の場合は不顕性感染や軽症で済むことが多く、重症化することは稀である。RVAは基本的に糞口感染により伝播し、1～4日程度の潜伏期を経て、嘔吐、下痢、発熱などの症状が現れる。特異的な治療法は無く、点滴や経口補液などの対症療法が行われる。通常は1週間程度で回復するが、乳幼児の場合は他の胃腸炎ウイルスよりも重症化しやすい傾向が見られ、重度の脱水症に発展する場合や、胃腸炎関連けいれんが生じる場合もある。稀に腎不全や肝機能障害、中枢神経障害などの合併症が見られることもある。RVAはエンベロープを持たないためアルコール消毒の効果は低く、次亜塩素酸ナトリウム等による消毒が有効である。また、感染者の便中には極めて多量のウイルス粒子が存在するため、汚染物の処理には厳重な注意が必要である。わが国における近年のRVAの流行シーズンは冬季から春季にかけて (1月～6月頃) であり、ピークは3月～4月頃である³⁾。

世界で広く利用されているRVAワクチンとしては、単価 (G1型) のロタリックス (*Rotarix*) (GSK) と5価 (G1, G2, G3, G4, P[8]) のロタテック (*RotaTeq*) (MSD, Merck) があり、いずれも経口の弱毒生ウイルスワクチンである。他にも、2018年に世界保健機関 (World Health Organization, WHO) による事前認証を受けたRVAワクチンとして、

連絡先

〒208-0011

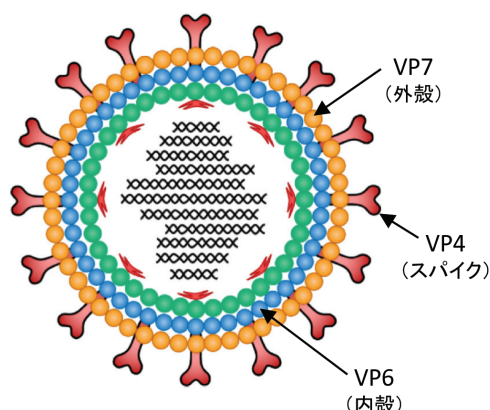
東京都武蔵村山市学園4-7-1

国立感染症研究所 ウイルス第二部

TEL: 042-561-0771

FAX: 042-561-4729

E-mail: fyoshiki@niid.go.jp



遺伝子分節	型	種類*	タンパク質の機能、型名の由来
VP7	G	42	Glycosylated, outer capsid
VP4	P	58	Protease-sensitive, spike
VP6	I	32	Inner capsid
VP1	R	28	RNA-dependent RNA polymerase
VP2	C	24	Core protein
VP3	M	24	Methyltransferase
NSP1	A	39	Antagonist to interferon
NSP2	N	28	NTPase
NSP3	T	28	Translation enhancer
NSP4	E	32	Enterotoxin
NSP5	H	28	Phosphoprotein

図1 ロタウイルス粒子の模式図とゲノムの構成

ロタウイルス粒子（左図）は外殻、内殻、コアの三重構造である。外殻はVP7、スパイクはVP4、内殻はVP6、コアはVP2で構成され、コアの内側にVP1とVP3の複合体が存在する。ゲノムは11本の分節から成る2本鎖RNAであり、右表に各遺伝子分節の名称と型の数および命名由来を示している。型の数は、2023年4月現在、Rotavirus Classification Working Groupによって認められているもの。

単価（G9型）のRotavac（Bharat Biotech）と5価（G1, G2, G3, G4, G9）のROTASIL（Serum Institute of India）があり、世界的に利用可能なワクチンが拡大した⁴⁾。WHOはRVAワクチンをすべての国で予防接種プログラムに加えることを推奨している⁵⁾。わが国でも、2011年11月にロタリックス、2012年7月にロタテックが導入されて以降、ロタウイルス胃腸炎の患者数は大幅に減少しつつある^{6,8)}。導入当初は任意接種であり、接種率は70～80%程度で頭打ちとなっていたが^{9,10)}、2020年10月からは定期接種化されている。ただし、RVAワクチンは重症化を予防するためのワクチンであり、発症を完全に予防できるものではないため、引き続き注意は必要である。

ロタウイルスゲノムの構成

RVAのゲノムは11本の遺伝子分節からなる2本鎖RNAであり、6種類の構造タンパク質（VP）と6種類の非構造タンパク質（NSP）がコードされている（図1）²⁾。NSP5遺伝子分節にNSP5とNSP6の2種類のタンパク質がコードされているため、合計12種類のウイルスタンパク質が産生される。各遺伝子分節について多数の遺伝子型が報告されており¹¹⁾、その遺伝子型の組み合わせは多岐にわたる。VP7（外殻タンパク質、G型）とVP4（スパイクタンパク質、P型）の遺伝子型が血清型をよく反映しているため、従来から流行遺伝子型の調査においてはG型とP型の組み合わせが重視されてきた。ワクチン導入以前は、世界的にG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]の5種類がヒトRVA流行株の大半を占めることが知られ

ていた¹²⁾。しかし、RVAは分節型のゲノムを持つため、遺伝子再集合（リアソートメント）が発生し、流行株の遺伝子型構成が突然変化することがある。そこで、このような遺伝子再集合体（リアソータント）を区別するため、ウイルス株の全遺伝子型構成を表記することも多くなっている（VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-VP3-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-NSP5の順に、Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx（xは型番号）のように羅列表記する）。ヒトから検出されるRVA株のほとんどは、Wa遺伝子群（G1-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1）、DS-1遺伝子群（G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2）、AU-1遺伝子群（G3-P[9]-I3-R3-C3-M3-A3-N3-T3-E3-H3）のいずれかの典型的な遺伝子型構成を有している¹³⁻¹⁵⁾。ワクチン導入前のヒトRVA流行株の大半はWa遺伝子群であったが、わが国ではワクチン導入後はDS-1遺伝子群の検出割合が増加している傾向が見られている¹⁶⁻¹⁹⁾。これまで、遺伝子型の違いによって重症度に大きな差異は認められていないが、集団免疫の形成や流行のし易さに影響する可能性はあり（後述）、感染経路（流入経路）を推測する手掛かりにもなるため、流行株の遺伝子型を調査する意義は大きい。また、現行のRVAワクチンはいずれも弱毒生ウイルスワクチンであり、主要な野生株と共通の遺伝子型を持っているため、これらを区別するためにはシーケンス解析を行う必要がある。

近年はゲノム解析技術の進歩によりウイルスのフルゲノムを解読し易くなったこともあり、RVAの膨大な配列データがGenBankに登録されるようになってきた。特に2010年代に広く普及した次世代シーケンサーは、検体中（便）

西暦	報告数	定点あたり
2014年	4030	8.48
2015年	4068	9.16
2016年	5266	11.04
2017年	4991	10.46
2018年	3234	6.74
2019年	4693	9.82
2020年	250	0.52
2021年	91	0.19
2022年	98	0.21
2023年	68	0.14

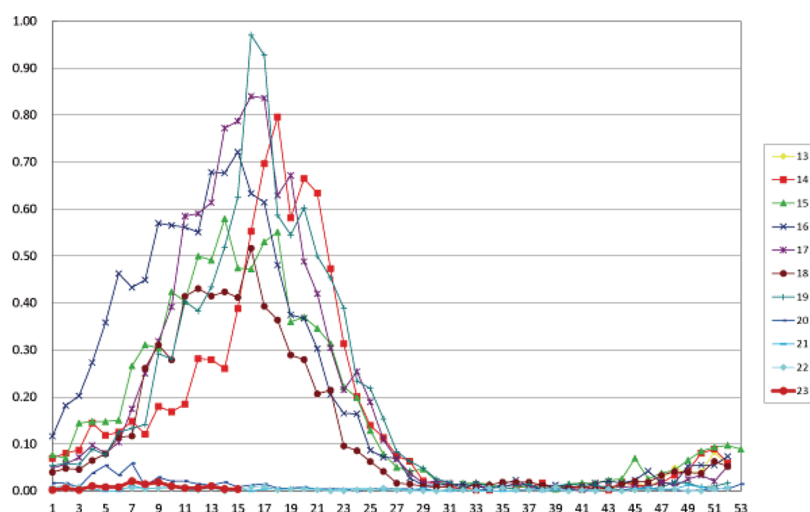


図2 発生動向調査におけるロタウイルス胃腸炎の報告数の推移

左表は、国立感染症研究所のウェブサイトで公開されている感染症発生動向調査週報（Infectious Disease Weekly Report, IDWR）のデータをまとめたもの。2014年以降の年間報告数と定点医療機関あたりの報告数を示している（重症度は問わない）。右は週ごとの報告数をグラフ化し、過去10年間と比較したもの（2023年16週時点）。

表 病原微生物検出情報（Infectious Agents Surveillance Report, IASR）において報告された各シーズン（9月～翌年8月）の遺伝子型分布（2023年5月2日時点）

G type	2012～ 2013	2013～ 2014	2014～ 2015	2015～ 2016	2016～ 2017	2017～ 2018	2018～ 2019	2019～ 2020	2020～ 2021	2021～ 2022	2022～ 2023
G1	412	124	137	18	35	27	6	7	3	2	3
G2	32	73	81	339	191	112	25	2	2	0	12
G3	13	13	33	11	166	66	52	2	4	1	1
G4	0	1	0	5	0	0	0	1	1	0	0
G8	0	2	1	9	35	13	224	5	0	0	2
G9	15	61	72	85	130	99	254	2	5	0	0
G12	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
Not typed	447	257	295	327	290	147	242	4	3	1	3
Total	919	531	620	794	849	464	803	23	18	4	21

のウイルス量が多いため解析しやすい点や、分節型のゲノムでも一度にフルゲノム解析が可能である点で、RVAの流行株調査と相性が良く、RVAの分子疫学研究に大きく貢献している¹⁶⁻¹⁹⁾。

国内のロタウイルス流行状況

ロタウイルス胃腸炎は、わが国の感染症法に基づく感染症発生動向調査において5類感染症の「感染性胃腸炎」の一部に含まれ、2013年10月からは単独の「感染性胃腸炎（病原体がロタウイルスであるものに限る.）」として全国約3000の小児科定点医療機関から報告されている（図2）³⁾。これによると、2014年以降の報告数は、多少の波はあるものの定点あたり10前後で推移していた。しかし、2020

年は0.52と激減し、2021年以降は0.2前後で推移している。また、全国の地方衛生研究所、保健所、検疫所からの報告をまとめた病原微生物検出情報（Infectious Agents Surveillance Report, IASR）（表）でも、2020年以降の報告数は激減している。2020年10月にはRVAワクチンが定期接種化されたが、毎年春頃に見られるはずの流行ピークが2020年の春にはほとんど見られなかったことから、この流行抑制は、新型コロナウイルス SARS-CoV-2の流行対策として、人流（国内・海外とも）が大幅に抑制されたこと、保育園・幼稚園、小学校等で子どもの登園・通学自粛があったこと、保護者や保育者の衛生管理の意識が大幅に向上したことなどが直接的な要因であったと考えられる。2021年以降は、ワクチン定期接種の効果も相乗的に

通称	遺伝子型構成											流行時期
	VP7	VP4	VP6	VP1	VP2	VP3	NSP1	NSP2	NSP3	NSP4	NSP5	
Wa-like G1P[8]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1	2015, 2017
G1P[8]-E2	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E2	H1	
DS-1-like G1P[8]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	2012～2015
G2P[4]	G2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
Wa-like G3P[8]	G3	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1	2016～
DS-1-like G3P[8]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	
G8P[8]	G8	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2	2014～
G9P[8]	G9	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1	
G9P[8]-E2	G9	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E2	H1	2018～

図3 国内の主なロタウイルス流行株の遺伝子型構成

各流行株の通称とその遺伝子型構成と示している。Wa型の遺伝子型は水色、DS-1型の遺伝子型は赤色で色分けした。新規流行株については、その流行時期を右側に示している。

発揮されていると考えられる。

国内のロタウイルス流行株の変遷

わが国におけるRVAの流行遺伝子型の調査は幾つかの研究グループによって行われている¹⁶⁻²¹⁾。また、ワクチン定期接種化後は、予防接種法に基づく流行予測調査（感染源調査）も行われている¹⁰⁾。RVAは、前述のように遺伝子型のパターンが多く複雑なことに加え、シーズン間差や地域差も大きく、同一地域で同時期に複数の株が流行することも珍しくないため、全体としての傾向を掴むのは容易ではないが、ワクチン導入後（2012年～2019年）のわが国におけるRVA流行株のおおよその傾向を以下に示す（図3）。ワクチン導入前に主流と言われていたG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]のうち、G4P[8]は近年ほとんど検出されていないが、他の4種は流行が継続している。これとは別に、ワクチン導入後にはこれまでに無かった新規流行株が次々に発生し広く流行するという、非常に複雑な様相を呈している。

まず2012年に、非典型的な遺伝子型構成を持つDS-1-like G1P[8]株（G1-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2）が初めて検出され、わが国を始め世界各国で流行を引き起こしていることが明らかとなった^{16, 22-24)}。この株は、典型的なWa-like G1P[8]株とDS-1-like G2P[4]株との間で、VP7およびVP4遺伝子分節がダブルリアソートメントを起こした結果、生まれたウイルスであると考えられる。この株は2015年頃まではわが国でも流行していたが、近年は後述のDS-1-like G3P[8]株に置き換わり、検出は稀となっている。

2014年には、北海道においてG8P[8]株の流行が報告さ

れた²⁵⁾。G8型は、以前は主にアフリカ大陸において散発的に流行が確認されていたが、北海道で検出されたG8P[8]株の遺伝子配列はこれとは異なり、ウシRVAのG8型と近い配列（bovine-like G8）を持つウイルスであった¹⁷⁾。近年も日本を含め東南アジアを中心に流行が広がっている^{26, 27)}。

2015年頃からは、前述のDS-1-like G1P[8]株のVP7遺伝子分節のみが、ウマRVAと近い配列を持つG3型に組み換わったDS-1-like G3P[8]株（equine-like G3P[8]株）（G3-P[8]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2）の流行が、ヨーロッパ、オーストラリア、東南アジア等ではほぼ同時に確認され、わが国においても主に2016年頃から広く流行している^{17, 18, 28-31)}。

2018年には、G9P[8]株のNSP4遺伝子のみがE2型に組み換わったモノリアソータント株G9P[8]-E2株が東京をはじめ複数の地域で検出されている^{17, 32)}。このウイルスは現在のところ国内のみの報告であるが、今後の動向に注視が必要である。また、時期は前後するが、2015年と2017年には北海道においてWa-like G1P[8]株のNSP4遺伝子のみがE2型に組み換わったモノリアソータント株G1P[8]-E2株の流行が報告されている^{33, 34)}。この株の遺伝子型構成は、VP7以外が前述のG9P[8]-E2株と同じだが、系統解析の結果、由来のウイルスがまったく異なっていることが判明している。具体的には、G1P[8]-E2株は東南アジアのG1株とG2株に由来し、G9P[8]-E2株は日本国内のG9株とG2株に由来していると考えられる。つまり、これらは完全に独立したNSP4モノリアソータント株である。

2020年以降は、SARS-CoV-2流行の影響と、RVAワクチン定期接種化が重なり、RVAの流行がほとんど見られなくなった。とは言え、報告数がゼロというわけではなく、

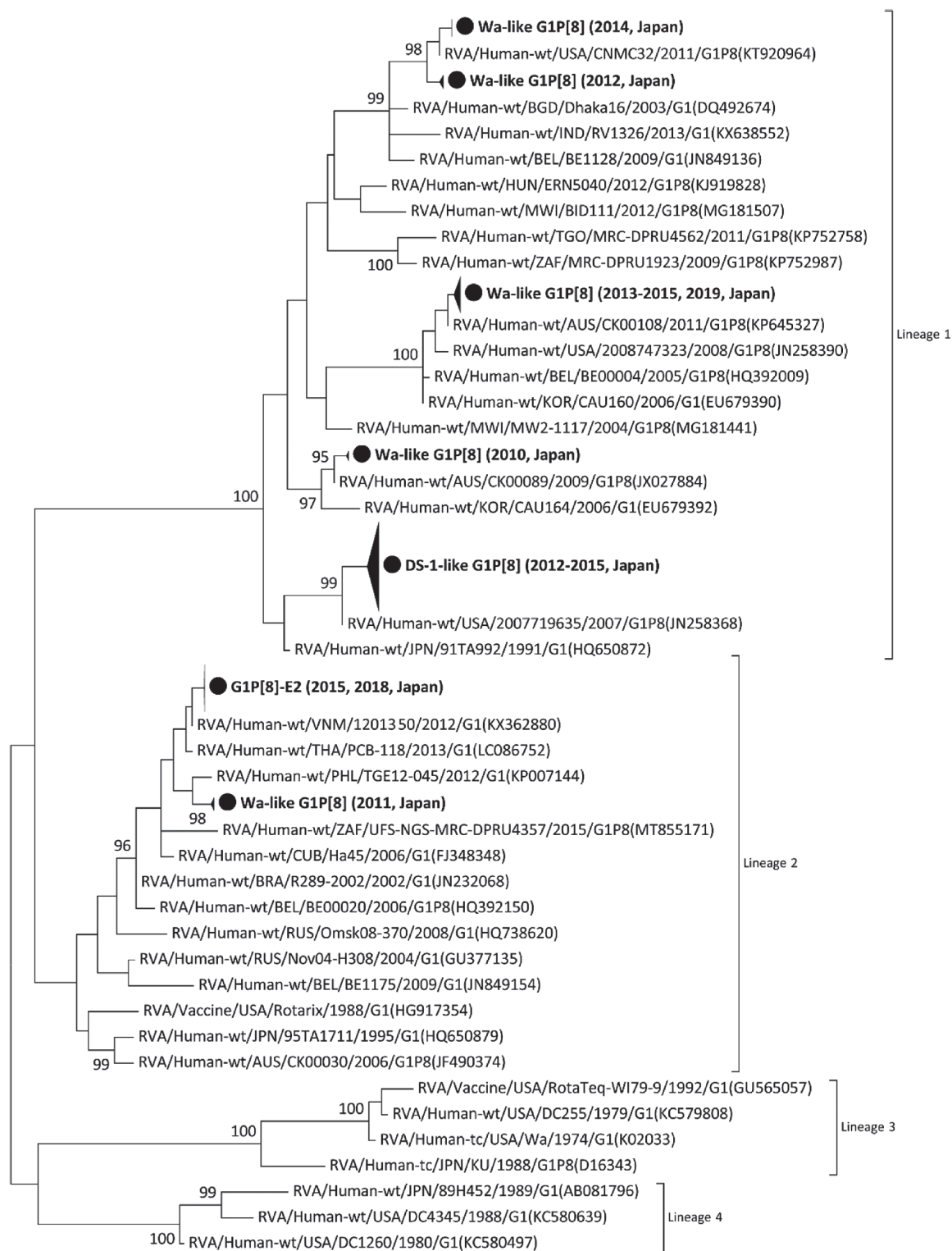


図4 G1型VP7遺伝子分節の系統樹

合計140株の国内および海外の代表的なウイルス株の配列データを用いて最尤法で作成したG1型VP7遺伝子分節の系統樹。1000回反復計算を行い、bootstrap値95%以上の数値をその系統枝に示している。●印は2010年以降に北海道内で検出された株で、類似の複数の株を圧縮して表示している。

タイプ	Lineage	検出年	7-1a															7-1b						7-2									
			87	91	94	96	97	98	99	100	104	123	125	129	130	291	201	211	212	213	238	242	143	145	146	147	148	190	217	221	264		
参照株																																	
Rotarix (G1)	lineage 2	1988	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	M	N	G		
RotaTeq (G1)	lineage 3	1992	T	T	N	G	D	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	S	L	S	M	N	G		
DC1260 (USA)	lineage 4	1980	T	T	S	G	E	W	K	D	Q	S	V	V	D	R	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	M	N	G		
日本国内(北海道)株																																	
Wa-like G1P[8]	lineage 1	2010	T	N	S	G	E	W	K	D	Q	N	V	V	D	R	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	T	N	G		
Wa-like G1P[8]	lineage 2	2011	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	M	N	G		
Wa-like G1P[8]	lineage 1	2012	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	N	V	V	D	R	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	F	S	T	N	G		
DS-1-like G1P[8]	lineage 1	2012-15	T	T	S	G	E	W	K	D	Q	N	V	V	D	R	Q	N	V	D	N	M	K	D	Q	N	L	S	T	N	G		
Wa-like G1P[8]	lineage 2	2013	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	M	N	G		
Wa-like G1P[8]	lineage 1	2014	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	N	V	V	D	R	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	F	S	T	N	G		
Wa-like G1P[8]	lineage 1	2015	T	T	S	G	E	W	K	E	Q	N	V	V	D	R	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	T	N	G		
G1P[8]-E2	lineage 2	2018	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	D	L	S	M	N	G		
Wa-like G1P[8]	lineage 1	2019	T	T	S	G	E	W	K	E	Q	N	V	V	D	R	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	T	N	G		

図5 国内 G1 型流行株の VP7 中和エピトープ配列

国内(主に北海道)で検出された G1 型代表株の VP7 中和エピトープ配列を検出年ごとに示した。ワクチン株(ロタリックス, Rotarix)を基準にして、異なるアミノ酸を灰色で示している。VP7 中和エピトープの位置は参考文献⁵⁴⁾を参照。

散発的に報告されている(図2および表)。IASR の集計データにおいて、2022～2023 年シーズンは前シーズンと比較すると若干の増加が見られているが、これは一部地域で G2 型の流行(集団感染事例)があったことが反映されている。

従来の RVA 患者の多くは乳幼児であったが、近年はやや高い年齢層(10 歳前後)の小児患者が相対的に目立つようになっているとの報告もある³⁴⁾。ワクチン未接種者においては、引き続き RVA 感染による重症化リスクが残っていることに注意したい。また、頻度としては多くはないが、動物由来の珍しい RVA 株が種間伝播によりヒトに感染・発症した例が、国内でも複数報告されているので注意が必要である^{35, 36)}。

世界のロタウイルス流行状況

RVA は衛生環境によらず世界中に広く分布しているが、RVA 感染による死亡リスクは国や地域によって大きな差がある³⁷⁾。わが国を含む先進国では、衛生環境や乳幼児の栄養状態が良く、医療体制も充実しているため、RVA 感染によって死亡することは稀である。しかし、世界的には、下痢症は 5 歳未満の子どもの死因の第 2 位を占めており³⁸⁾、RVA はいまだ油断できない重要な病原体と認識されている。それでも、2000 年には年間 50 万人以上とされていた RVA 感染による死者数は、ワクチンの普及に伴って減少し、2017-18 年には年間 20 万人程度と推計されている³⁹⁾。南アジアやアフリカ等の低所得国ではワクチンの有効性が低い傾向があり、現在でも死者数が多い。特にインド、パキスタン、ナイジェリア、コンゴ民主共和国の 4 か国で、RVA による死者数の約半数を占めている³⁷⁾。

RVA の流行株は国内でも地域差が見られるが、当然ながら世界的に見ると更に多様である⁴⁰⁾。近年出現した新

規流行株のうち、DS-1-like G1P[8] 株、DS-1-like G3P[8] 株(equine-like G3P[8] 株)、G8P[8] 株は、世界的にも広く流行している^{23, 24, 26-31)}。それぞれの株は世界各地でほぼ同時期に検出されていることから、出現してから世界中に広がるまでの期間が非常短かったと考えられる。国際的な交流が活発な現代においては、ウイルス株が世界中に広がるために長い時間は必要としないのだろう。一方で、限定的な流行で収まる株も存在する。例えば、G1P[8]-E2 株や G9P[8]-E2 株は日本以外からは報告されていない。G12P[8] 株は 2000 年代から 2010 年代にかけて米国や東南アジア等で大規模な流行が報告されているが⁴¹⁻⁴⁴⁾、逆に日本ではいまだに検出例が少ない。特に米国では 2012 年以降 G12 型が継続的に主要流行株となっている。アフリカ大陸で検出される RVA 株は、他の地域とやや傾向が異なり、特殊な遺伝子型構成の株や、系統的に他の地域の株と離れたものが検出されることが多い⁴⁵⁻⁵⁰⁾。東南アジアにおいても、DS-1-like G9P[8] や G3P[10]、G9P[19]、G10P[14] 等の非典型的な株の検出がしばしば報告されている⁵¹⁻⁵³⁾。世界的に拡大した流行株と、限定的な流行で収まった株との間にどのような違いがあるのかは不明である。ただ、日本の流行株は東南アジアの株と系統的に近い例が多く見られるため、交流が活発な地域同士では広がりやすいであろうと推測できる。RVA 感染のリスクが高いのは乳幼児であるため、「子供連れで移動しやすい距離」という要因も、流行拡大に影響しているかも知れない。

詳細な系統解析によって明らかになった国内流行株の変遷

最後に、再び日本国内の流行株に目を向け、これまでの地道な調査によって蓄積されたデータに基づいて行った系統解析の結果を紹介する。図4は G1 型 VP7 遺伝子分節の系統樹である。国内外の 140 株の代表的な株の配列デー

タを用いて最尤法で作成したもので、2010年以降に北海道内で検出された株を●印で示している。G1型は世界的にも主要な流行株であり、国内でも継続的に検出されている。しかし系統解析の結果、北海道のG1株は、検出された年ごとに別々のクラスタに分けられることが分かってきた。G1型は lineage 1～4 に分類され、わが国では大半の流行株が lineage 1 であり、時折 lineage 2 が流行している。図4を見ると、北海道の Wa-like G1P[8] 株は、2010年、2011年、2012年、2014年は年ごとに単独のクラスタを形成している。他には、2013-15年と2019年の Wa-like G1P[8] 株によるクラスタ、2012-15年の DS-1-like G1P[8] 株のクラスタ、2015年と2018年に流行した G1P[8]-E2 のクラスタがある。2012-15年は Wa-like G1P[8] 株と DS-1-like G1P[8] 株が同時に流行していたため複雑だが、基本的に、あるクラスタの G1 株が流行したら、次の年には別のクラスタの G1 株が流行しやすい傾向が伺える。2016年は G9P[8] 株、2017年は DS-1-like G3P[8] 株が主要流行株となったため G1 株がほとんど検出されなかったが、2018年には G1P[8]-E2 株、2019年には Wa-like G1P[8] 株が再興した。つまり、G1 型だけに注目しても、遺伝子配列レベルで詳細に解析すると、一つのクラスタの株が継続して流行しているのではなく、複数のクラスタの株が入れ替わるように非連続的に流行している実態が明らかとなってきた³⁴⁾。

これら北海道の G1 株について、各クラスタに属する株の VP7 中和エピトープのアミノ酸配列⁵⁴⁾を比較した結果を図5に示す。各クラスタのエピトープ配列には、それぞれ少しずつ異なる箇所が見られ、これを時系列に沿って並べると、毎年異なるエピトープ配列を持つ株が流行していることが分かる。RVA の中和抗体による防御効果については未解明の部分が多く、交差防御がどの程度発揮されるのか詳細な検証がされていないため断定的なことは言えないが、仮説としては以下のようなことが考えられる。同じ G1 型であっても、複数のパターンのエピトープ配列を持つ株が存在しているため、ある地域であるクラスタの G1 株が流行し集団免疫が形成されても、次の年には異なるエピトープ配列をもつ別のクラスタの G1 株が流行する（ある程度は交差防御できるとしても、前年と異なるクラスタの G1 株の方が流行しやすい）。これが繰り返されて、毎年のように G1 型が流行し続けるのである。RVA の患者の多くは乳幼児であるため、保育施設等で一旦ある流行株に対する集団免疫が形成されても、毎年新しい子ども達が新たに加わるため集団免疫は長続きしない。そこでまた数年前の流行株が再流行し易くなると考えられる。

おわりに

RVA ワクチンの防御メカニズムや交差防御の範囲については、あまり詳細には解明されていないものの、先進国における重症化阻止率は 70～90% 程度と高い有効性が報

告されており、幅広い遺伝子型に対する交差防御効果も認められている^{4, 55)}。RVA ワクチンの定期接種により、大半の乳幼児に RVA に対する免疫を付与する事は、保育施設等における RVA の流行抑制に大きな効果を発揮することは間違いないだろう。ただし、冒頭でも述べたように、RVA ワクチンは重症化を阻止する効果は高いが、RVA 感染を完全に防御できるわけではない。これまでの疫学調査の結果を鑑みても、RVA の報告数が非常に少ない状況であっても、成人やワクチン接種者等の不顕性感染者（あるいは医療機関にかからない程度の軽症者）の間で、ウイルスは密かに維持されている可能性が高い⁵⁶⁻⁵⁸⁾。近年は、SARS-CoV-2 流行対策としての人流抑制と RVA ワクチン定期接種化の相乗効果により、RVA の報告数が著しく低下しているが、国内外の人流が再び活発になれば、RVA 株が広い地域に拡大する機会も増加し、新たな流行が発生する可能性はあると考えられる。それを極力防ぐためには、現在実施されているワクチンの定期接種と、地道で継続的な流行株調査が重要となるであろう。

謝辞

本稿執筆にあたって、北海道のロタウイルス分子疫学調査にご協力いただいた、札幌医科大学の津川毅先生をはじめ、関連医療機関の皆様に深謝いたします。

利益相反の開示

本稿に関連して、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) Matthijnssens J, Attoui H, Bányai K, Brussaard CPD, Danthi P, Del Vas M, Dermody TS, Duncan R, Fang Q, Johne R, Mertens PPC, Mohd Jaafar F, Patton JT, Sasaya 笹谷孝英 T, Suzuki 鈴木信弘 N, Wei 魏太云 T. 2022. ICTV Virus Taxonomy Profile: Sedoreoviridae 2022. J Gen Virol 103.
- 2) Estes MK, Greenberg HB. 2013. Rotaviruses, p 1347-1401. In David M. Knipe PMH (ed), Fields virology, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 3) 国立感染症研究所 厚. 2019. <特集>ロタウイルス 2004年9月～2019年8月.
- 4) Burke RM, Tate JE, Parashar UD. 2021. Global Experience With Rotavirus Vaccines. J Infect Dis 224:S792-s800.
- 5) WHO. 2013. Rotavirus vaccines : WHO position paper — January 2013. Weekly epidemiological record 88:49-64.
- 6) Asada K, Kamiya H, Suga S, Nagao M, Ichimi R, Fujisawa T, Umemoto M, Tanaka T, Ito H, Tanaka S, Ido M, Taniguchi K, Ihara T, Nakano T. 2016. Rotavirus vaccine and health-care utilization for rotavirus gastroenteritis in Tsu City, Japan. Western Pac

- Surveill Response J 7:28-36.
- 7) Fujii Y, Noguchi A, Miura S, Ishii H, Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi T. 2017. Effectiveness of rotavirus vaccines against hospitalisations in Japan. *BMC Pediatr* 17:156.
 - 8) Araki K, Hara M, Tsugawa T, Shimano C, Nishida Y, Matsuo M, Tanaka K. 2018. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccines in Japanese children. *Vaccine* 36:5187-5193.
 - 9) Tsugawa T, Akane Y, Honjo S, Kondo K, Kawasaki Y. 2021. Rotavirus vaccination in Japan: Efficacy and safety of vaccines, changes in genotype, and surveillance efforts. *J Infect Chemother* 27:940-948.
 - 10) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 感染症流行予測調査 (National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (NESVPD)). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/yosoku-index.html>. Accessed April 2023.
 - 11) ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV. <https://ictv.global/>. Accessed April 2023.
 - 12) Santos N, Hoshino Y. 2005. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 15:29-56.
 - 13) Matthijnssens J, Ciarlet M, Heiman E, Arijs I, Delbeke T, McDonald SM, Palombo EA, Iturriza-Gomara M, Maes P, Patton JT, Rahman M, Van Ranst M. 2008. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J Virol* 82:3204-19.
 - 14) Matthijnssens J, Ciarlet M, Rahman M, Attoui H, Banyai K, Estes MK, Gentsch JR, Iturriza-Gomara M, Kirkwood CD, Martella V, Mertens PP, Nakagomi O, Patton JT, Ruggeri FM, Saif LJ, Santos N, Steyer A, Taniguchi K, Desselberger U, Van Ranst M. 2008. Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol* 153:1621-9.
 - 15) Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Banyai K, Brister JR, Buesa J, Esona MD, Estes MK, Gentsch JR, Iturriza-Gomara M, John R, Kirkwood CD, Martella V, Mertens PP, Nakagomi O, Parreno V, Rahman M, Ruggeri FM, Saif LJ, Santos N, Steyer A, Taniguchi K, Patton JT, Desselberger U, Van Ranst M. 2011. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol* 156:1397-413.
 - 16) Fujii Y, Doan YH, Suzuki Y, Nakagomi T, Nakagomi O, Katayama K. 2019. Study of Complete Genome Sequences of Rotavirus A Epidemics and Evolution in Japan in 2012-2014. *Front Microbiol* 10:38.
 - 17) Fujii Y, Oda M, Somura Y, Shinkai T. 2020. Molecular Characteristics of Novel Mono-Reassortant G9P[8] Rotavirus A Strains Possessing the NSP4 Gene of the E2 Genotype Detected in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis* 73:26-35.
 - 18) Komoto S, Ide T, Negoro M, Tanaka T, Asada K, Umemoto M, Kuroki H, Ito H, Tanaka S, Ito M, Fukuda S, Suga S, Kamiya H, Nakano T, Taniguchi K. 2018. Characterization of unusual DS-1-like G3P[8] rotavirus strains in children with diarrhea in Japan. *J Med Virol* 90:890-898.
 - 19) Akane Y, Tsugawa T, Fujii Y, Honjo S, Kondo K, Nakata S, Fujibayashi S, Ohara T, Mori T, Higashidate Y, Nagai K, Kikuchi M, Sato T, Kato S, Tahara Y, Kubo N, Katayama K, Kimura H, Tsutsumi H, Kawasaki Y. 2021. Molecular and clinical characterization of the equine-like G3 rotavirus that caused the first outbreak in Japan, 2016. *J Gen Virol* 102.
 - 20) Okitsu S, Khamrin P, Hikita T, Thongprachum A, Pham NTK, Hoque SA, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. 2022. Changing distribution of rotavirus A genotypes circulating in Japanese children with acute gastroenteritis in outpatient clinic, 2014-2020. *J Infect Public Health* 15:816-825.
 - 21) Kozawa K, Higashimoto Y, Kawamura Y, Miura H, Negishi T, Hattori F, Ihira M, Komoto S, Taniguchi K, Yoshikawa T. 2022. Rotavirus genotypes and clinical outcome of natural infection based on vaccination status in the post-vaccine era. *Hum Vaccin Immunother* 18:2037983.
 - 22) Fujii Y, Nakagomi T, Nishimura N, Noguchi A, Miura S, Ito H, Doan YH, Takahashi T, Ozaki T, Katayama K, Nakagomi O. 2014. Spread and predominance in Japan of novel G1P[8] double-reassortant rotavirus strains possessing a DS-1-like genotype constellation typical of G2P[4] strains. *Infect Genet Evol* 28:426-33.
 - 23) Komoto S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Ide T, Haga K, Katayama K, Kato T, Ouchi Y, Kurahashi H, Tsuji T, Sangkitporn S, Taniguchi K. 2015. Emergence and Characterization of Unusual DS-1-Like G1P[8] Rotavirus Strains in Children with Diarrhea in Thailand. *PLoS One* 10:e0141739.
 - 24) Luchs A, da Costa AC, Cilli A, Komninakis SCV, Carmona RCC, Morillo SG, Sabino EC, Timenetsky M. 2019. First Detection of DS-1-like G1P[8] Double-gene Reassortant Rotavirus Strains on The American Continent, Brazil, 2013. *Sci Rep* 9:2210.
 - 25) Kondo K, Tsugawa T, Ono M, Ohara T, Fujibayashi S, Tahara Y, Kubo N, Nakata S, Higashidate Y, Fujii Y, Katayama K, Yoto Y, Tsutsumi H. 2017. Clinical and Molecular Characteristics of Human Rotavirus G8P[8] Outbreak Strain, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis* 23:968-972.
 - 26) Tacharoenmuang R, Komoto S, Guntapong R, Ide T, Sinchai P, Upachai S, Yoshikawa T, Tharmaphornpilas P, Sangkitporn S, Taniguchi K. 2016. Full Genome Characterization of Novel DS-1-Like G8P[8] Rotavirus Strains that Have Emerged in Thailand: Reassortment of Bovine and Human Rotavirus Gene Segments in Emerging DS-1-Like Intergenogroup Reassortant Strains. *PLoS One* 11:e0165826.
 - 27) Lestari FB, Vongpunsawad S, Wanlapakorn N, Poovorawan Y. 2020. Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008-2018: disease burden, genotype

- distribution, seasonality, and vaccination. *J Biomed Sci* 27:66.
- 28) Utsumi T, Wahyuni RM, Doan YH, Dinana Z, Soegijanto S, Fujii Y, Juniastuti, Yamani LN, Matsui C, Deng L, Abe T, Soetjipto, Lusida MI, Ishii K, Shimizu H, Katayama K, Shoji I. 2018. Equine-like G3 rotavirus strains as predominant strains among children in Indonesia in 2015-2016. *Infect Genet Evol* 61:224-228.
 - 29) Cowley D, Donato CM, Roczo-Farkas S, Kirkwood CD. 2016. Emergence of a novel equine-like G3P[8] inter-genogroup reassortant rotavirus strain associated with gastroenteritis in Australian children. *J Gen Virol* 97:403-10.
 - 30) Arana A, Montes M, Jere KC, Alkorta M, Iturriza-Gomara M, Cilla G. 2016. Emergence and spread of G3P[8] rotaviruses possessing an equine-like VP7 and a DS-1-like genetic backbone in the Basque Country (North of Spain), 2015. *Infect Genet Evol* 44:137-144.
 - 31) Amit LN, Mori D, John JL, Chin AZ, Mosiun AK, Jeffrey MS, Ahmed K. 2021. Emergence of equine-like G3 strains as the dominant rotavirus among children under five with diarrhea in Sabah, Malaysia during 2018-2019. *PLoS One* 16:e0254784.
 - 32) Fukuda S, Akari Y, Hatazawa R, Negoro M, Tanaka T, Asada K, Nakamura H, Sugiura K, Umemoto M, Kuroki H, Ito H, Tanaka S, Ito M, Ide T, Murata T, Taniguchi K, Suga S, Kamiya H, Nakano T, Taniguchi K, Komoto S. 2022. Rapid Spread in Japan of Unusual G9P[8] Human Rotavirus Strains Possessing NSP4 Genes of E2 Genotype. *Jpn J Infect Dis* 75:466-475.
 - 33) Phan T, Ide T, Komoto S, Khamrin P, Okitsu S, Taniguchi K, Kikuta H, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. 2020. Unusual mono-reassortant of a Wa-like G1P[8] species A rotavirus containing a DS-1-like (genotype 2) NSP4 gene. *Virus Genes* 56:638-641.
 - 34) 藤井克樹. 2018-2020. ワクチン導入後のロタウイルスのフルゲノム解析に基づく分子疫学研究 研究成果情報.
 - 35) Tsugawa T, Fujii Y, Akane Y, Honjo S, Kondo K, Nihira H, Kimura H, Kawasaki Y. 2021. Molecular characterization of the first human G15 rotavirus strain of zoonotic origin from the bovine species. *J Gen Virol* 102.
 - 36) Fukuda Y, Araki K, Hara M, Yamashita Y, Adachi S, Honjo S, Togashi A, Hirakawa S, Fukumura S, Yamamoto M, Tsugawa T. 2023. Sequence analysis of a feline- and porcine-origin G3P[9] rotavirus A strain in a child with acute gastroenteritis in Japan. *Arch Virol* 168:45.
 - 37) Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. 2016. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clin Infect Dis* 62 Suppl 2:S96-S105.
 - 38) WHO. 2 May 2017. Diarrhoeal disease. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. Accessed April 2023.
 - 39) Cohen AL, Platts-Mills JA, Nakamura T, Operario DJ, Antoni S, Mwenda JM, Weldegebriel G, Rey-Benito G, de Oliveira LH, Ortiz C, Daniels DS, Videbaek D, Singh S, Njambe E, Sharifuzzaman M, Grabovac V, Nyambat B, Logronio J, Armah G, Dennis FE, Seheri ML, Magagula N, Mphahlele J, Fumian TM, Maciel ITA, Gagliardi Leite JP, Esona MD, Bowen MD, Samoilovich E, Semeiko G, Abraham D, Giri S, Praharaj I, Kang G, Thomas S, Bines J, Liu N, Kyu HH, Doxey M, Rogawski McQuade ET, McMurry TL, Liu J, Houtp ER, Tate JE, Parashar UD, Serhan F. 2022. Aetiology and incidence of diarrhoea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network. *BMJ Glob Health* 7.
 - 40) Dóro R, László B, Martella V, Leshem E, Gentsch J, Parashar U, Bányai K. 2014. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infect Genet Evol* 28:446-61.
 - 41) Esona MD, Ward ML, Wikswo ME, Rustempasic SM, Gautam R, Perkins C, Selvarangan R, Harrison CJ, Boom JA, Englund JA, Klein EJ, Staat MA, McNeal MM, Halasa N, Chappell J, Weinberg GA, Payne DC, Parashar UD, Bowen MD. 2021. Rotavirus Genotype Trends and Gastrointestinal Pathogen Detection in the United States, 2014-2016: Results From the New Vaccine Surveillance Network. *J Infect Dis* 224:1539-1549.
 - 42) Zhou X, Wang YH, Pang BB, Chen N, Kobayashi N. 2020. Surveillance of Human Rotavirus in Wuhan, China (2011-2019): Predominance of G9P[8] and Emergence of G12. *Pathogens* 9.
 - 43) Gupta S, Gauhar M, Bubber P, Ray P. 2021. Phylogenetic analysis of VP7 and VP4 genes of the most predominant human group A rotavirus G12 identified in children with acute gastroenteritis in Himachal Pradesh, India during 2013-2016. *J Med Virol* 93:6200-6209.
 - 44) Yamani LN, Utsumi T, Doan YH, Fujii Y, Dinana Z, Wahyuni RM, Gunawan E, Soegijanto S, Athiyah AF, Sudarmo SM, Ranuh RG, Darma A, Soetjipto, Juniastuti, Bawono RG, Matsui C, Deng L, Abe T, Shimizu H, Ishii K, Katayama K, Lusida MI, Shoji I. 2023. Complete genome analyses of G12P[8] rotavirus strains from hospitalized children in Surabaya, Indonesia, 2017-2018. *J Med Virol* 95:e28485.
 - 45) Rakau KG, Nyaga MM, Gededzha MP, Mwenda JM, Mphahlele MJ, Seheri LM, Steele AD. 2021. Genetic characterization of G12P[6] and G12P[8] rotavirus strains collected in six African countries between 2010 and 2014. *BMC Infect Dis* 21:107.
 - 46) Rasebotsa S, Uwimana J, Mogotsi MT, Rakau K, Magagula NB, Seheri ML, Mwenda JM, Mphahlele MJ, Sabiu S, Mihigo R, Mutesa L, Nyaga MM. 2021. Whole-Genome Analyses Identifies Multiple Reassortant Rotavirus Strains in Rwanda Post-Vaccine Introduction. *Viruses* 13.
 - 47) Letsa V, Damanka S, Dennis F, Lartey B, Armah GE,

- Betrapally N, Gautam R, Esona MD, Bowen MD, Quaye O. 2019. Distribution of rotavirus genotypes in the postvaccine introduction era in Ashaiman, Greater Accra Region, Ghana, 2014-2016. *J Med Virol* 91:2025-2028.
- 48) Seheri LM, Magagula NB, Peenze I, Rakau K, Ndadza A, Mwenda JM, Weldegebriel G, Steele AD, Mphahlele MJ. 2018. Rotavirus strain diversity in Eastern and Southern African countries before and after vaccine introduction. *Vaccine* 36:7222-7230.
- 49) Wandera EA, Mohammad S, Komoto S, Maeno Y, Nyangao J, Ide T, Kathiiko C, Odoyo E, Tsuji T, Taniguchi K, Ichinose Y. 2017. Molecular epidemiology of rotavirus gastroenteritis in Central Kenya before vaccine introduction, 2009-2014. *J Med Virol* 89:809-817.
- 50) Agbla JM, Esona MD, Jaimes J, Gautam R, Agbankpé AJ, Katz E, Dougnon TV, Capo-Chichi A, Ouedraogo N, Razack O, Bankolé HS, Bowen MD. 2022. Whole genome analysis of rotavirus strains circulating in Benin before vaccine introduction, 2016-2018. *Virus Res* 313:198715.
- 51) Fukuda S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Upachai S, Singchai P, Ide T, Hatazawa R, Sutthiwarakom K, Kongjorn S, Onvimala N, Ruchusatsawast K, Rungnopakun P, Mekmallika J, Kawamura Y, Motomura K, Tatsumi M, Takeda N, Murata T, Yoshikawa T, Uppapong B, Taniguchi K, Komoto S. 2020. Full genome characterization of novel DS-1-like G9P[8] rotavirus strains that have emerged in Thailand. *PLoS One* 15:e0231099.
- 52) Komoto S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Upachai S, Singchai P, Ide T, Fukuda S, Hatazawa R, Sutthiwarakom K, Kongjorn S, Onvimala N, Luechakham T, Sriwanthana B, Murata T, Uppapong B, Taniguchi K. 2021. Genomic characterization of a novel G3P[10] rotavirus strain from a diarrheic child in Thailand: Evidence for bat-to-human zoonotic transmission. *Infect Genet Evol* 87:104667.
- 53) Do LP, Kaneko M, Nakagomi T, Gauchan P, Agbemabiese CA, Dang AD, Nakagomi O. 2017. Molecular epidemiology of Rotavirus A, causing acute gastroenteritis hospitalizations among children in Nha Trang, Vietnam, 2007-2008: Identification of rare G9P[19] and G10P[14] strains. *J Med Virol* 89:621-631.
- 54) Aoki ST, Settembre EC, Trask SD, Greenberg HB, Harrison SC, Dormitzer PR. 2009. Structure of rotavirus outer-layer protein VP7 bound with a neutralizing Fab. *Science* 324:1444-7.
- 55) Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, Tate JE, Parashar UD. 2017. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006-2016. *Clin Infect Dis* 65:840-850.
- 56) Pitkänen O, Markkula J, Hemming-Harlow M. 2022. Sapovirus, Norovirus and Rotavirus Detections in Stool Samples of Hospitalized Finnish Children With and Without Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 41:e203-e207.
- 57) Manjate F, João ED, Chirinda P, Garrine M, Vubil D, Nobela N, Kotloff K, Nataro JP, Nhampossa T, Acácio S, Tate JE, Parashar U, Mwenda JM, Alonso PL, Nyaga M, Cunha C, Mandomando I. 2022. Molecular Epidemiology of Rotavirus Strains in Symptomatic and Asymptomatic Children in Manhica District, Southern Mozambique 2008-2019. *Viruses* 14.
- 58) Bennett A, Pollock L, Bar-Zeev N, Lewnard JA, Jere KC, Lopman B, Iturriza-Gomara M, Pitzer VE, Cunliffe NA. 2021. Community transmission of rotavirus infection in a vaccinated population in Blantyre, Malawi: a prospective household cohort study. *Lancet Infect Dis* 21:731-740.

Changes in rotavirus epidemic strains

Yoshiki FUJII

Department of Virology 2, National Institute of Infectious Diseases

Rotavirus is a major cause of gastroenteritis in infants and is widely prevalent throughout the world regardless of the hygienic environment. However, it is not easy to understand the overall picture of rotavirus epidemic because of the great variety of genotypes and the large inter-seasonal and regional differences in the prevalent strains. Fortunately, the rotavirus vaccines now widely used around the world are highly effective and safe. The number of rotavirus gastroenteritis cases is declining dramatically, especially in high-income countries. In Japan, rotavirus vaccines have been included in the routine vaccination program since October 2020. Additionally, the impact of the SARS-CoV-2 pandemic control measures on the rotavirus epidemic was also very significant. These synergistic effects have resulted in few rotavirus outbreaks in recent years. Nevertheless, rotavirus is unlikely to be completely eradicated, and indeed a small number of sporadic cases continue to be reported. It will continue to be important to maintain high vaccination coverage and to continuously investigate prevalent strains. This review will provide an overview of the rotavirus epidemic situation in Japan and abroad. Annual changes in domestic epidemic strains that have been revealed by steady research to date will also be presented.

