

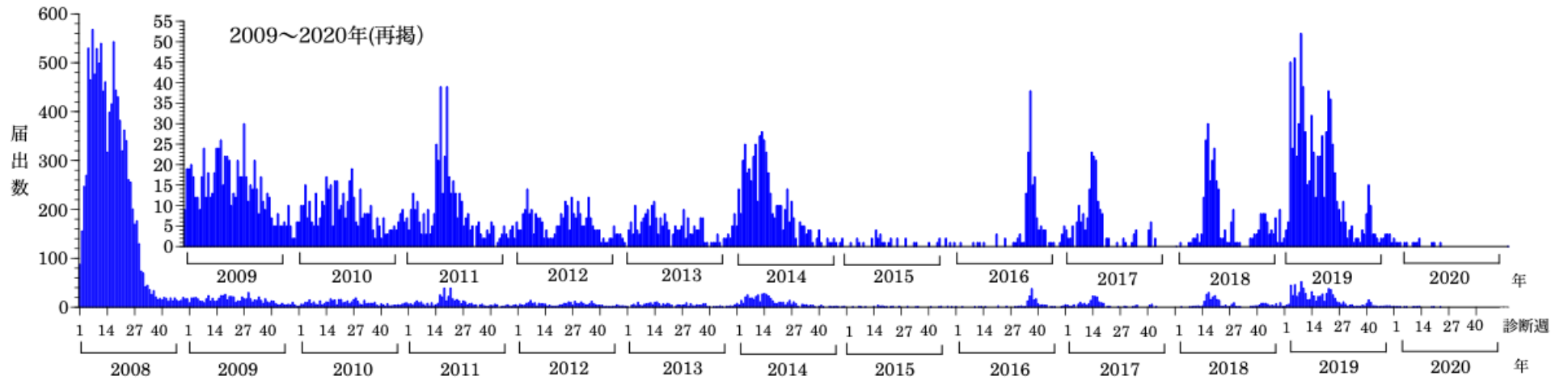
令和3年8月31日：web開催

麻しん・風しん レファレンスセンター会議

国立感染症研究所ウイルス第三部 森 嘉生（世話人）、大槻紀之

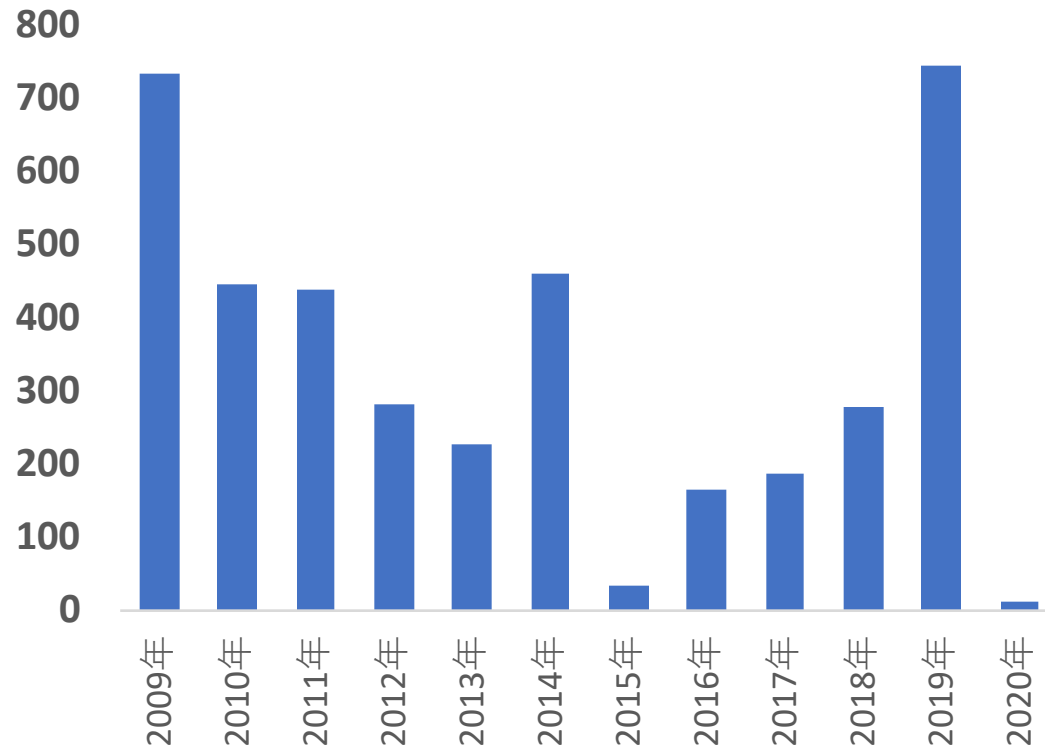
週別麻疹報告数(2018-2020)

図1. 麻疹患者の週別届出数, 2008~2020年



(感染症発生動向調査：2021年7月29日現在届出数)

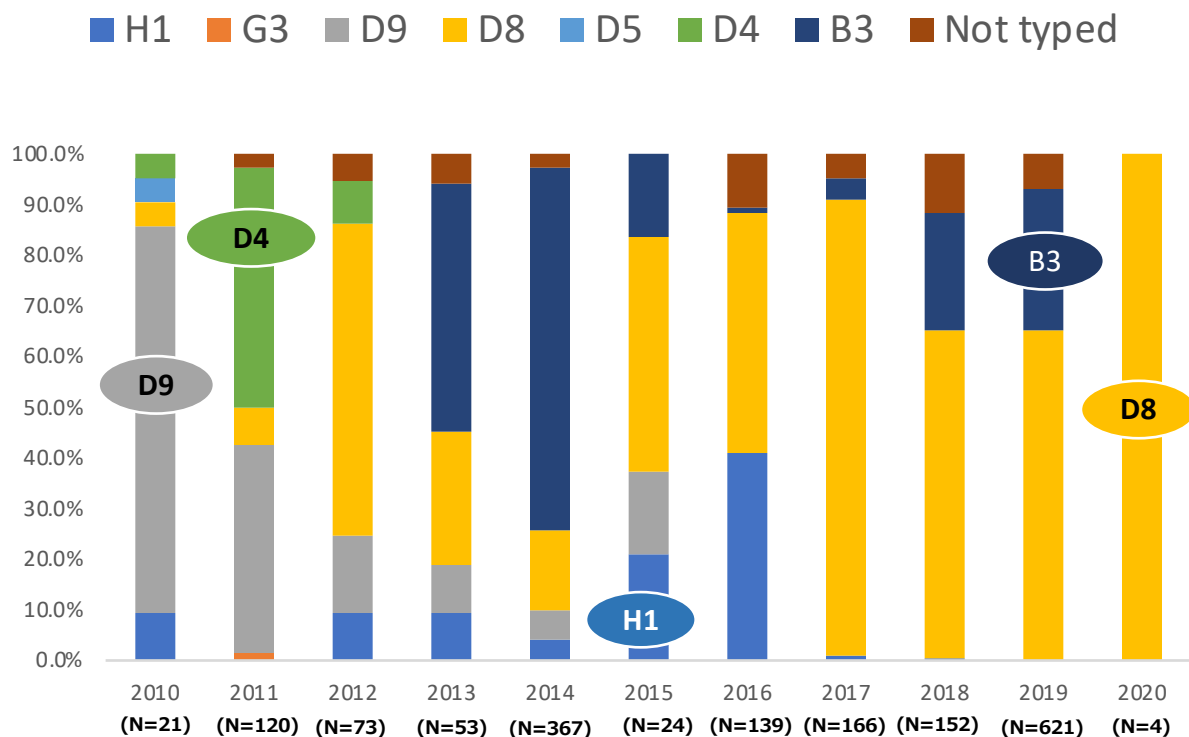
年別麻疹報告数（2009-2020年）



**2019年は2009年以降最多となる744症例が報告された。
2020年は最少となる12症例の報告**

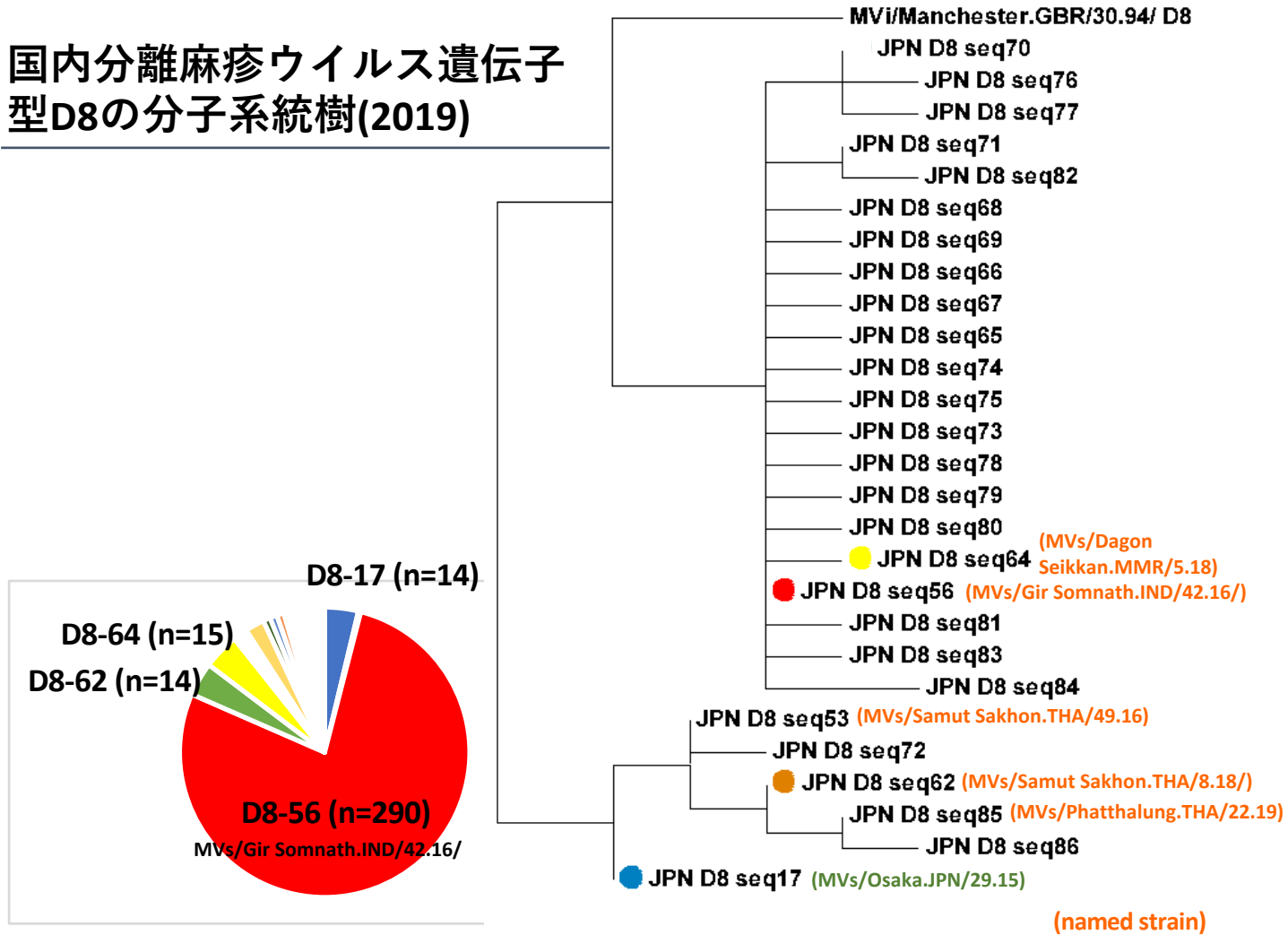
**なお、12症例中5例が修飾麻疹であった
4例が推定感染時期に海外渡航歴（タイ、ブラジル）あり**

日本における遺伝子型別麻疹ウイルス検出率(2010～2020)



2017年以降検出される遺伝子型はB3とD8でほぼ全例を占める
2020年は4例のみの報告だがいずれもD8であった。

国内分離麻疹ウイルス遺伝子型D8の分子系統樹(2019)

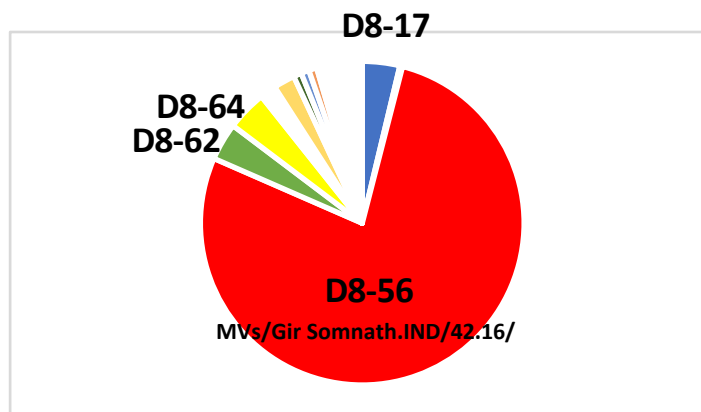


D8-56と分類した遺伝子配列を有するウイルスがおよそ80%を占めていた

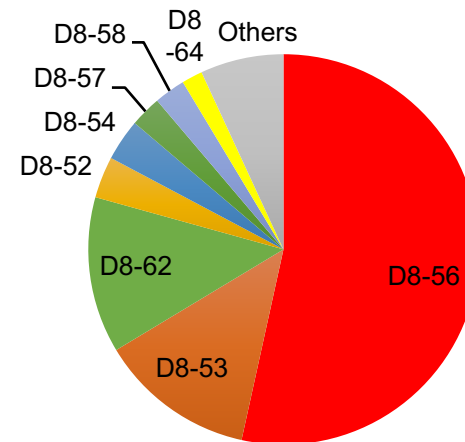
国内分離麻疹ウイルス遺伝子型 D8のバリエーション

2018年から2019年にかけては遺伝子型D8内でのバリエーションが低下

2019年



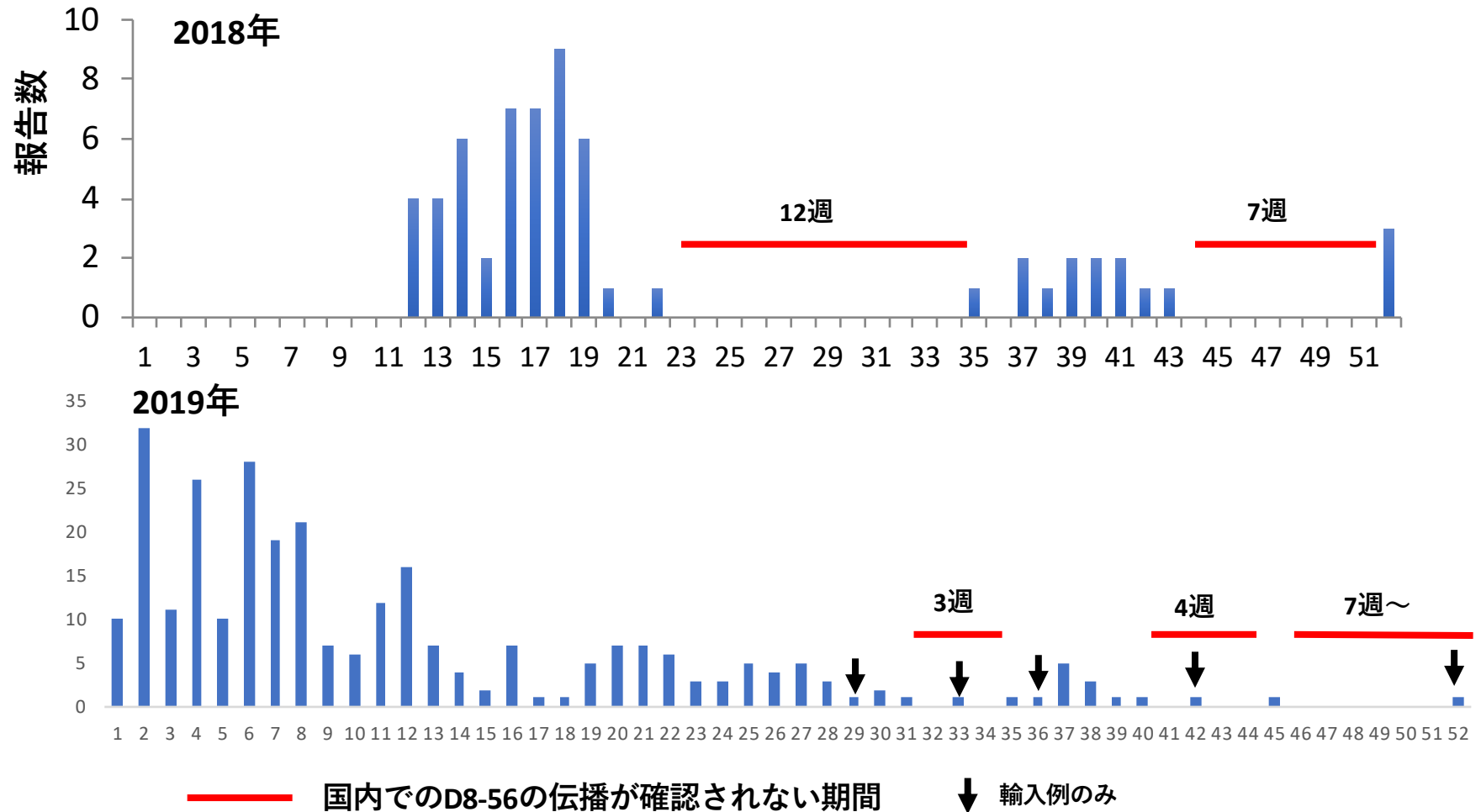
2018年



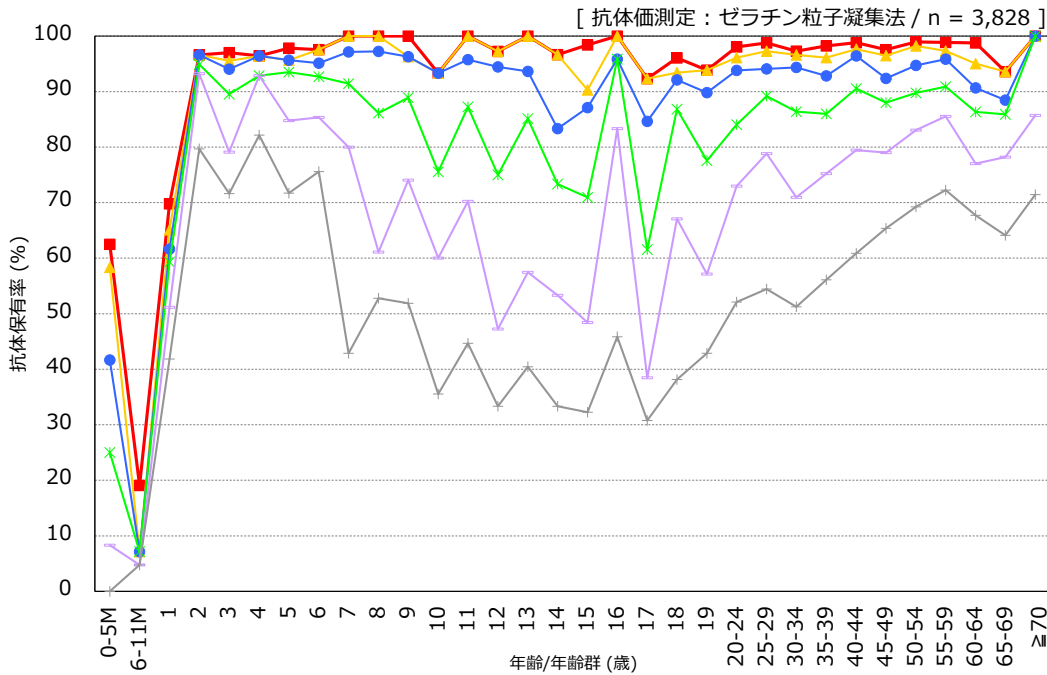
2020年は4株中2株がD8-58であった

麻疹ウイルス遺伝子型D8-56の国内検出状況(2018-2019年)

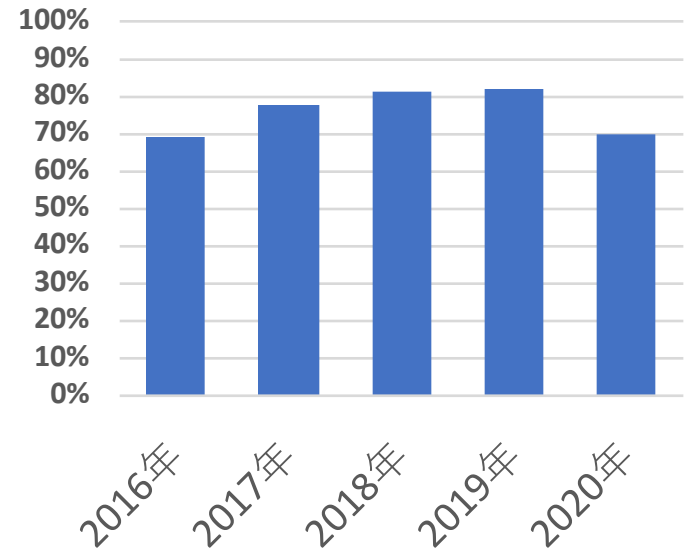
地方衛生研究所の尽力により国内での1年以上の継続的な伝播がないことを確認



抗体保有状況（2020年流行調査予測事業より）



1歳児抗体保有率

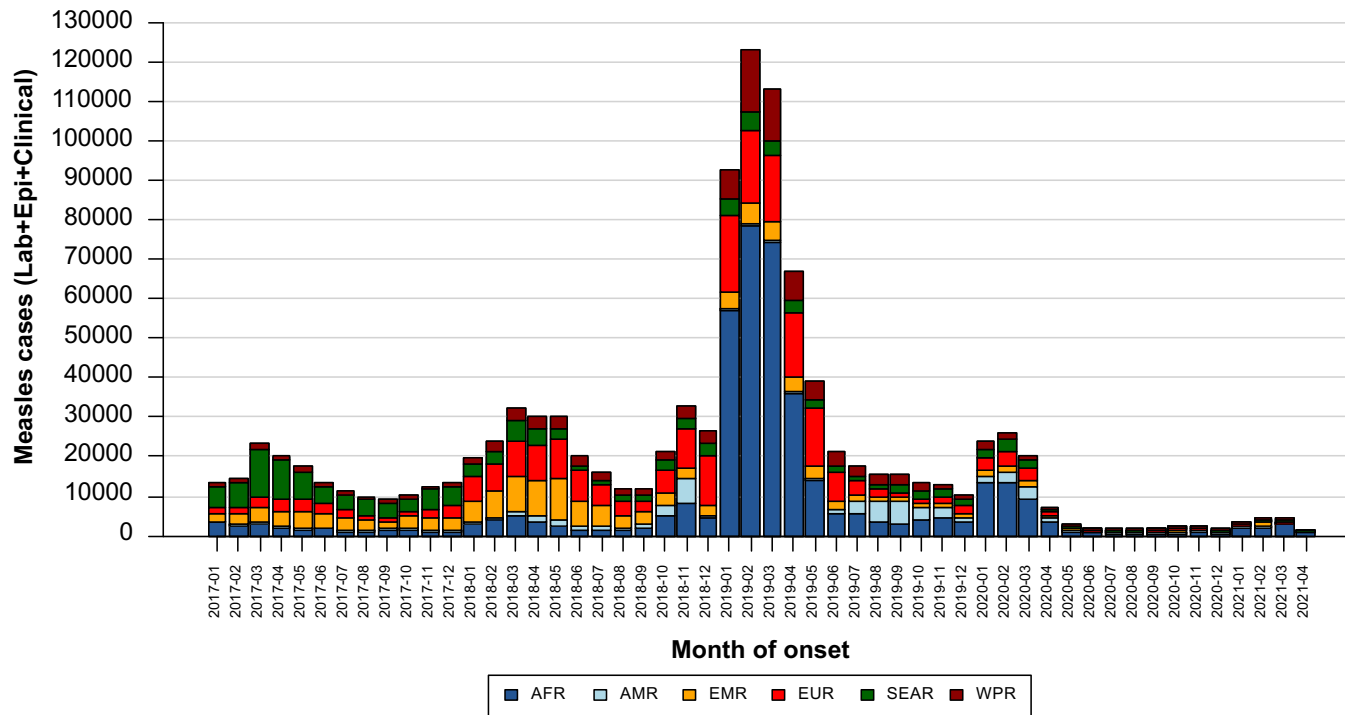


抗体価 ■ ≥1:16 ▲ ≥1:32 ● ≥1:64 ✱ ≥1:128 ◇ ≥1:256 + ≥1:512

流行予測2020

10代後半にやや感受性者が多い
これまで増加傾向であった1歳児の抗体保有率が10ポイントほど低下している

世界における麻疹発生状況 (2017-2021)



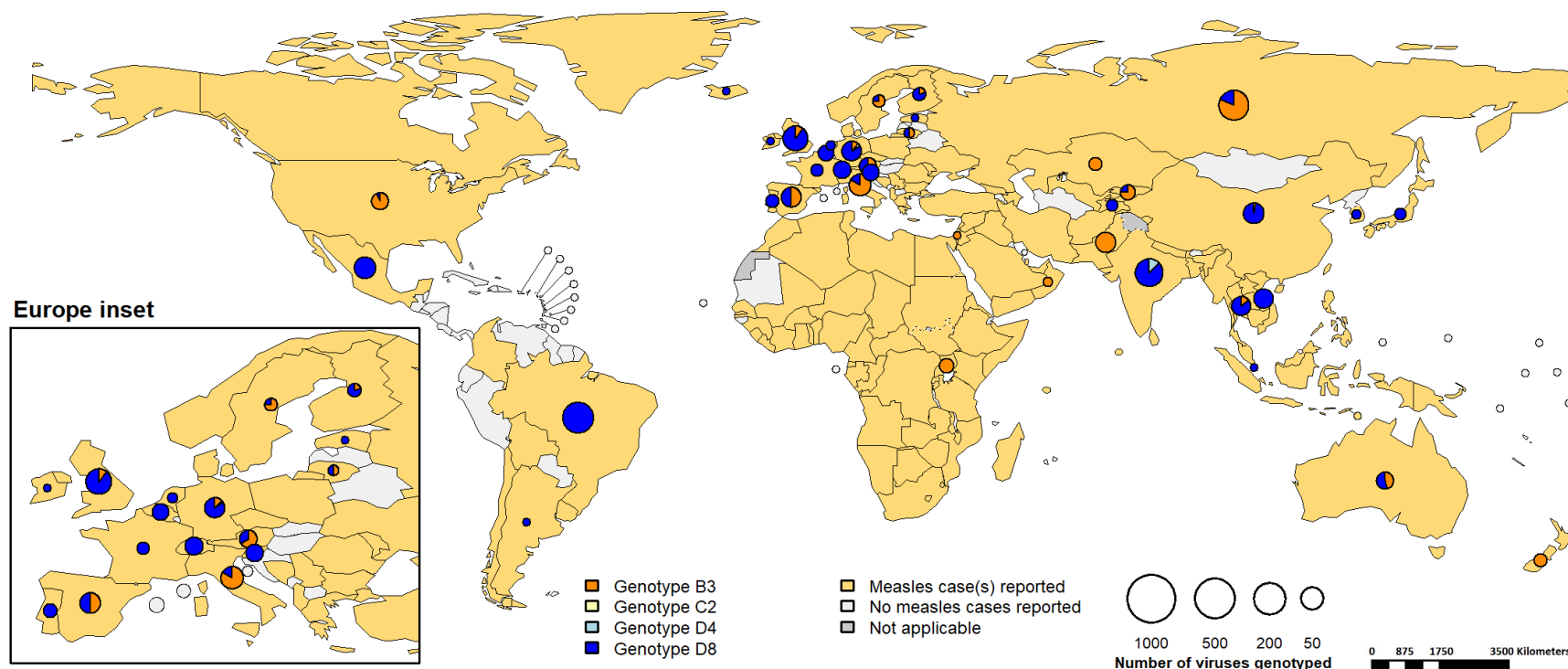
Notes: Based on data received 2021-05 - Data Source: IVB Database - This is surveillance data, hence for the last month(s), the data may be incomplete.

世界的に見ても2020年4月以降の麻疹発生数はかなり少なかった

出典：28 June – 02 July 2021 | Global Measles Rubella Laboratory Network Meeting – GMRLN19

麻疹遺伝子型の世界的分布 (2019年12月から2020年11月)

• Notes: Data Source: MeaNS database (Genotypes) and IVB Database (Incidence) as of 2021-01-12 and covering the period 2019-12-01 to 2020-11-30 - Pie charts proportional to the number of sequenced viruses

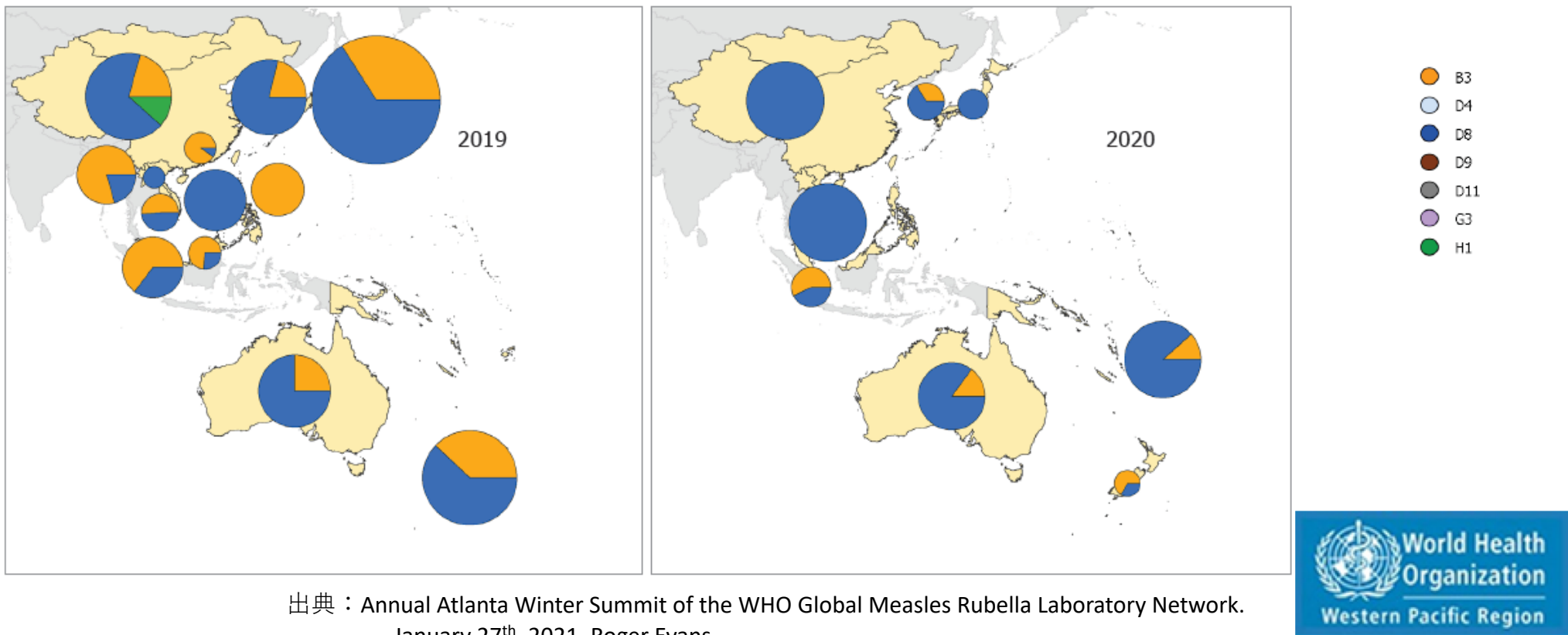


Map production: World Health Organization, WHO, 2021. All rights reserved
Data source: IVB & MeaNS Databases

Disclaimer:
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

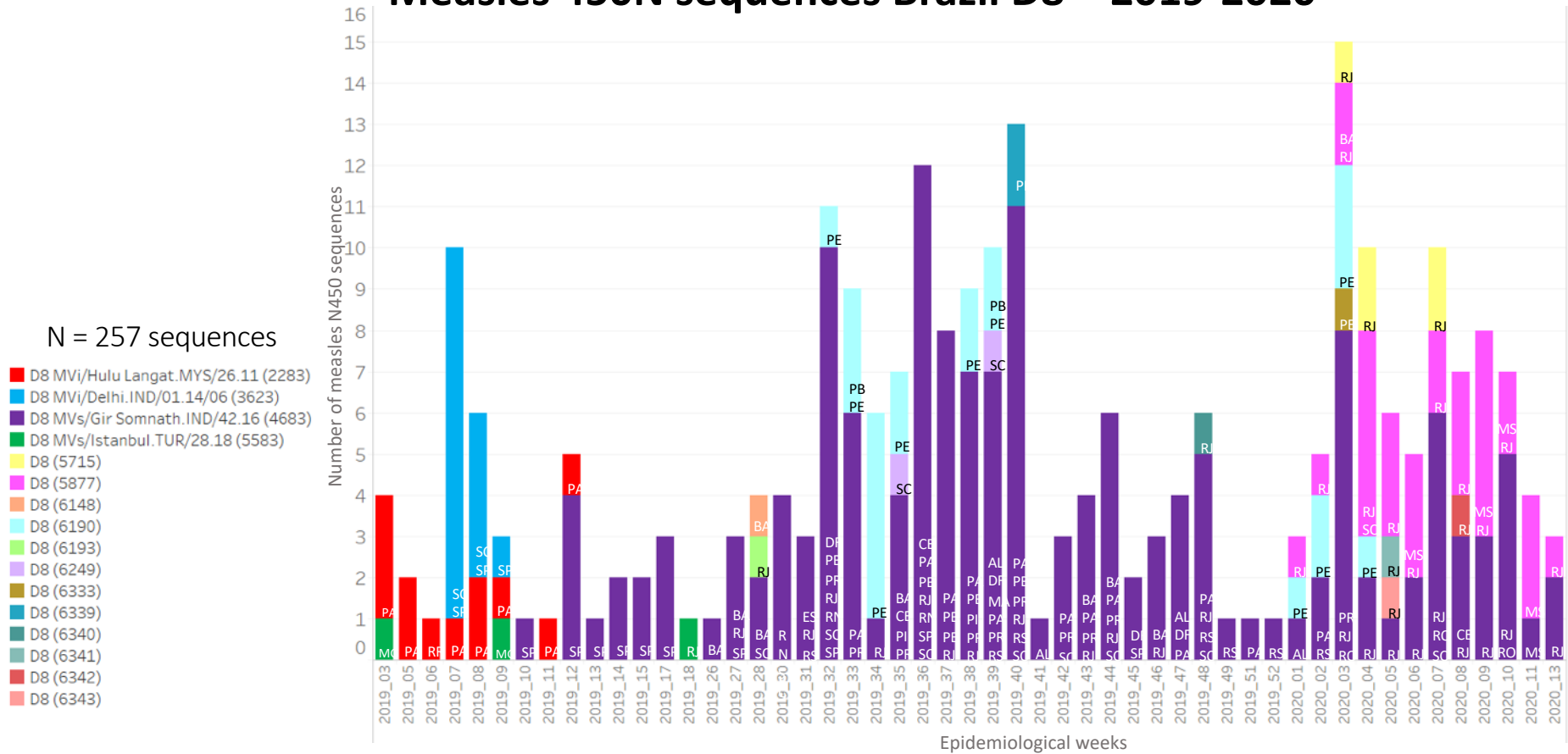
世界的に見ても遺伝子型D8とB3が殆ど（インドでD4が検出されている）

WHO西太平洋地域における麻疹ウイルスの遺伝子型



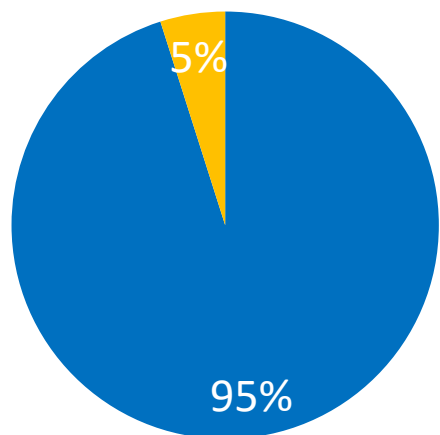
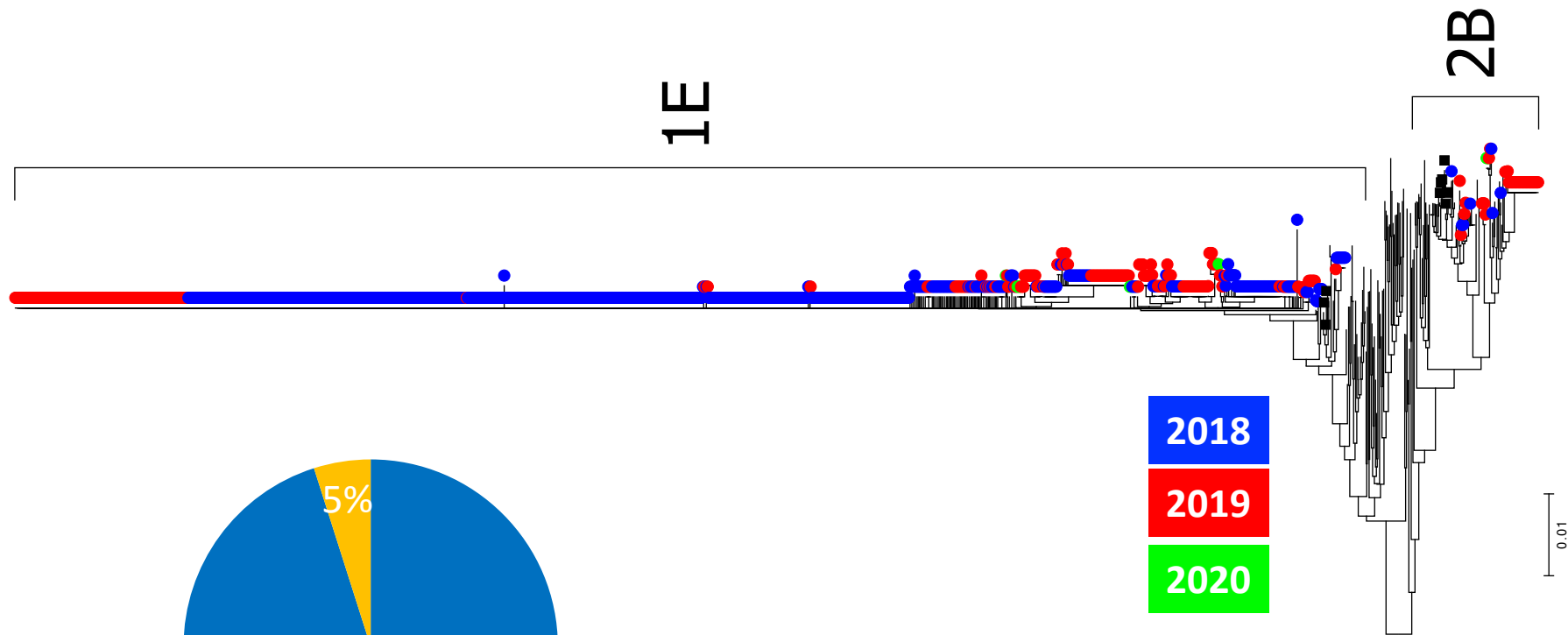
H1型は2017年以降検出率が低下してきていたが、2020年には検出されなくなった。

Measles 450N sequences Brazil D8 – 2019-2020



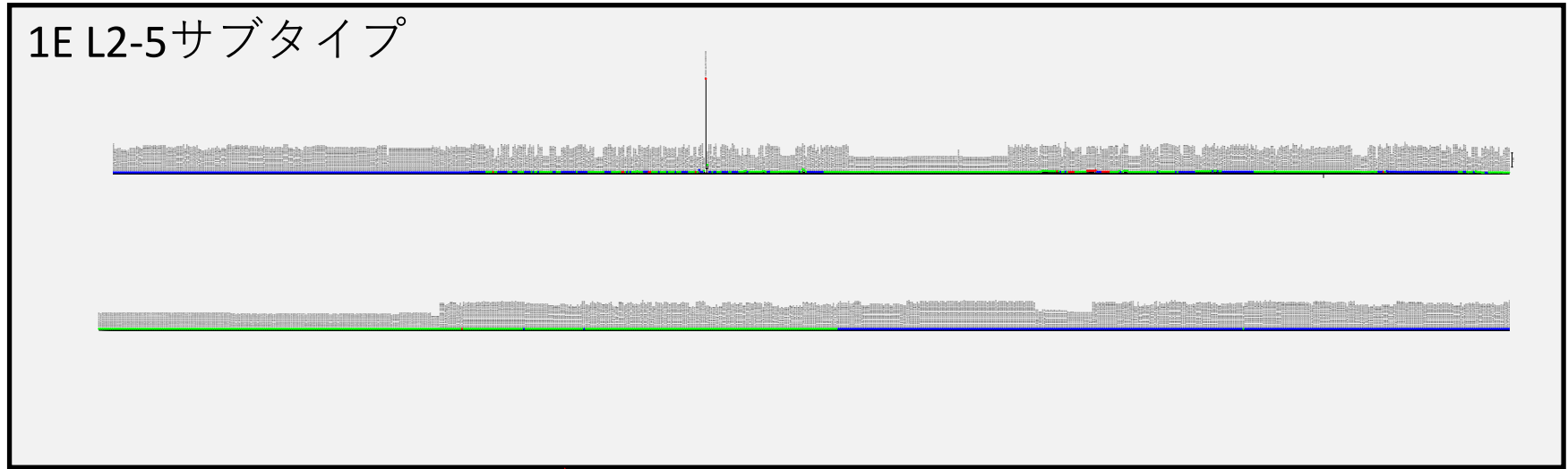
ブラジルでも D8-56 : MVs/Gir Somnath.IND/42.16/が主に検出

2018~2020年の風疹ウイルス遺伝子型分類



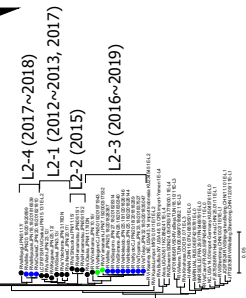
■ 1E ■ 2B

国内で検出された遺伝子型1Eの系統樹

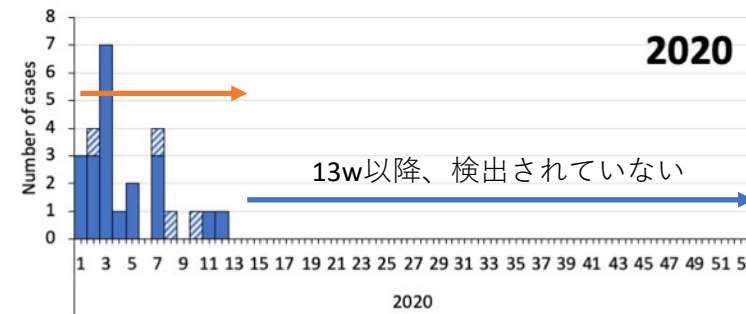
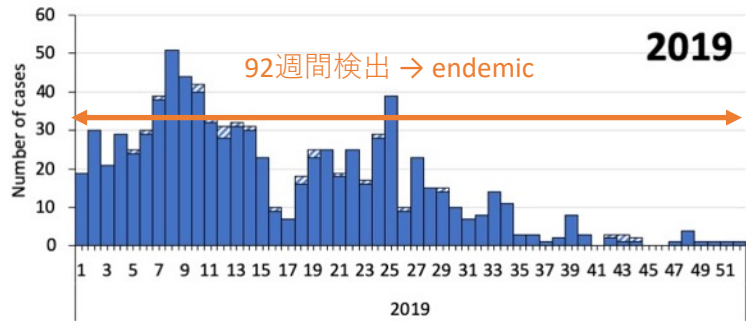
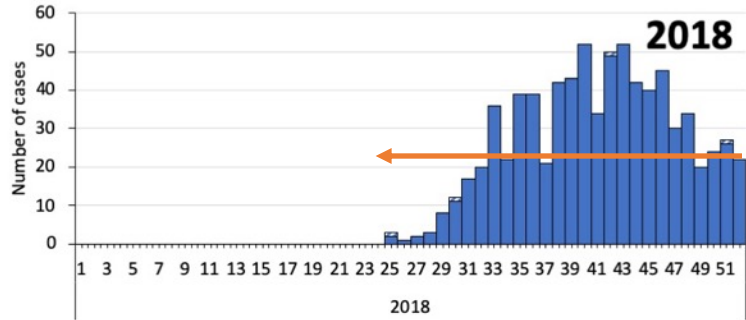


L2-5 (2018~2020)

- 2012-2017
- 2018
- 2019
- 2020

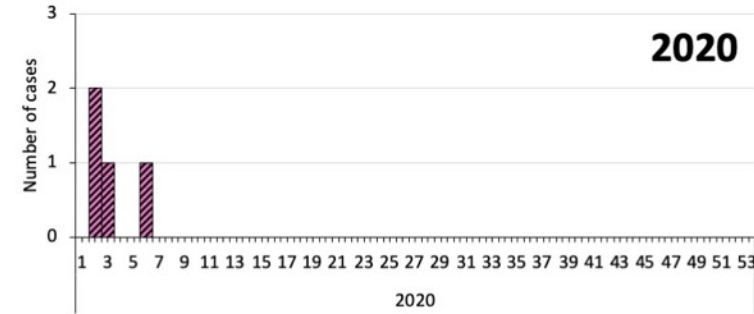
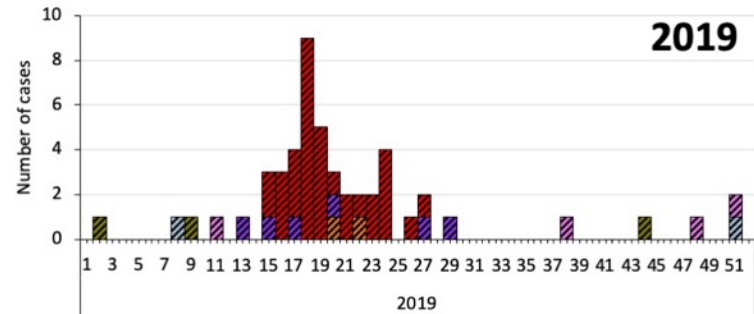
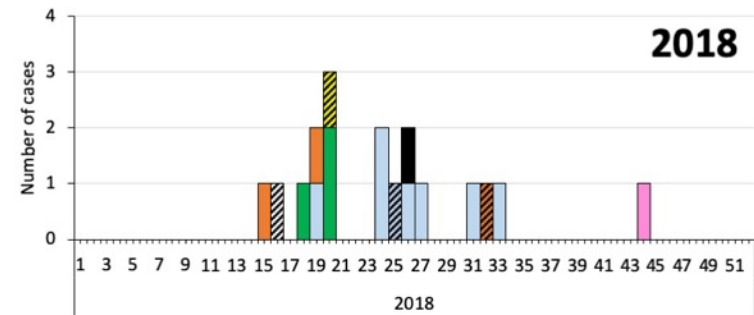


1E L2-5サブタイプ



■ 1E L2-5 ■ 1E L2-5 (Import or import-related)

それ以外



■ 1E L2-3 ■ 1E L2-3 (I/IR) ■ 1E L2-4 ■ 2B L1-4 (I/IR)
 ■ 2B L1-5 ■ 2B L1-5 (I/IR) ■ 2B L1-ND (I/IR) ■ 2B L2c-1
 ■ 2B L2c-1 (I/IR) ■ 2B L2c-2 (I/IR) ■ 2B L2c-3 (I/IR) ■ 2B L2c-ND
 ■ 2B L2c-ND (I/IR)

I/IR: Import or import-related

第5期風しん定期接種

対象者：1962年4月2日から1979年4月1日生まれの男性 (n=15,374,162)

実施期間：2019年から2021年度末

目標：

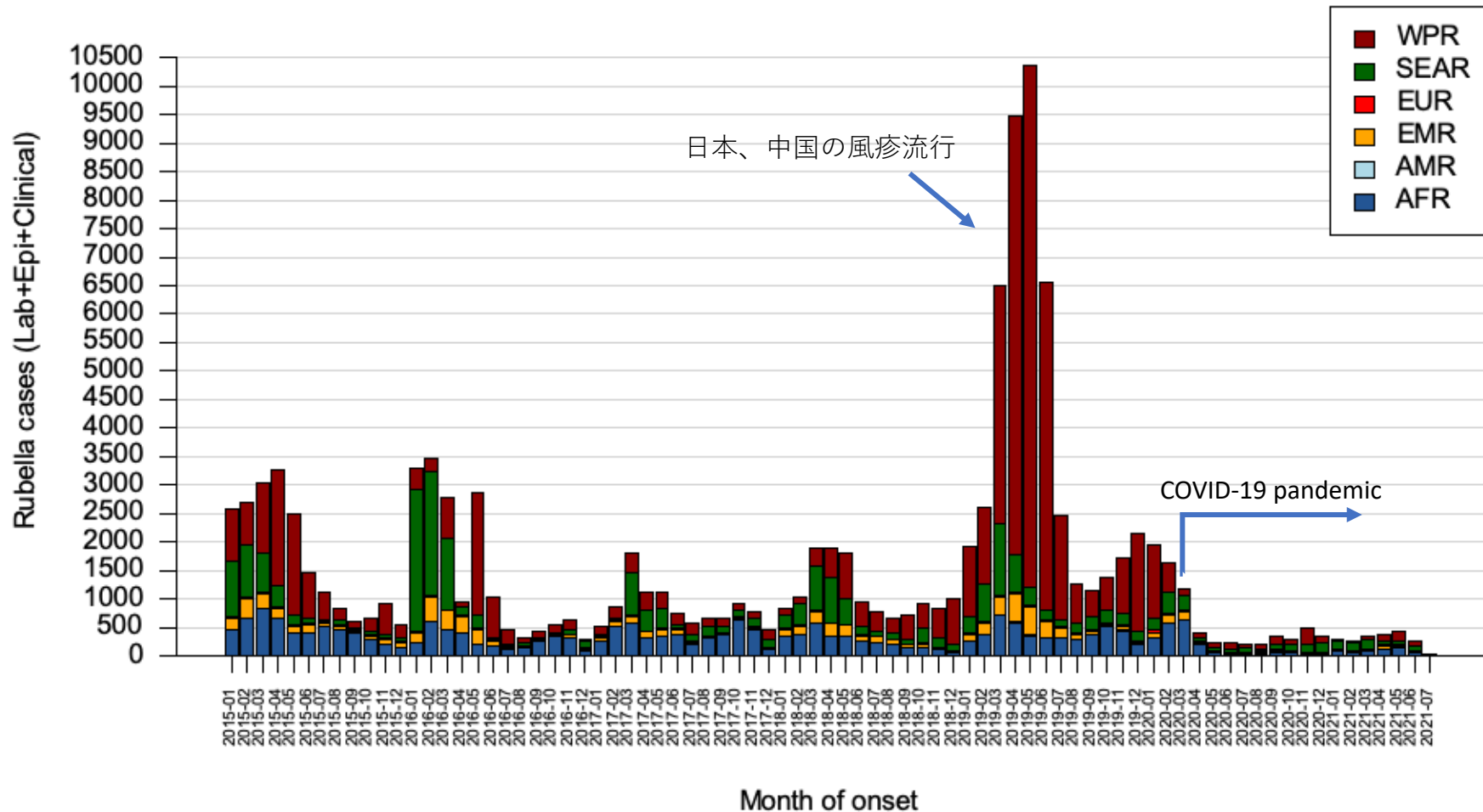
1. 2020年7月までに、対象者の世代の抗体保有率を85%以上
2. 2021年度末までに、対象者の世代の抗体保有率を90%以上

2021年6月までの状況*：

抗体検査実施：3,432,187人（対象者の22.3%）

予防接種実施：726,756人（対象者の4.7%）

Rubella Case Distribution by Month and WHO Region (2015-2021)

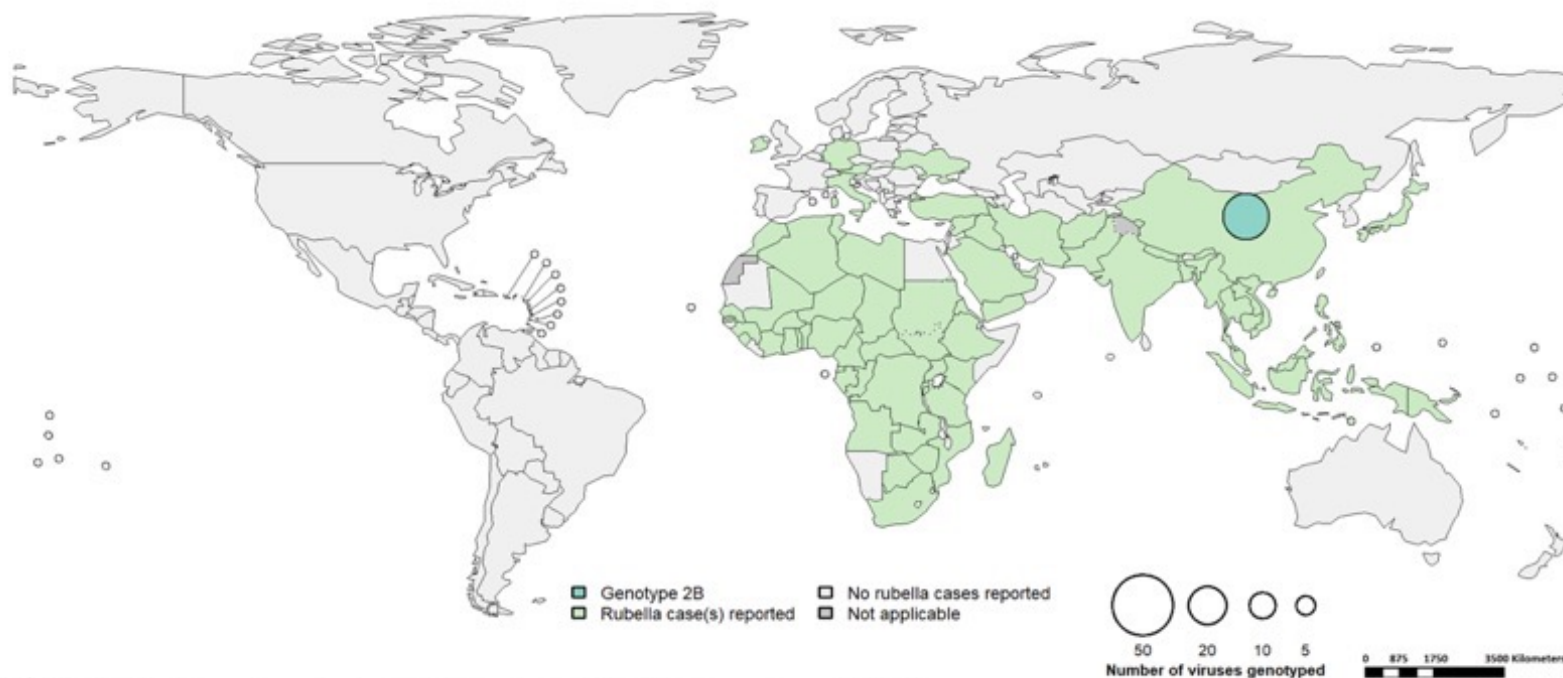


Notes: Based on data received 2021-08 - Data Source: IVB Database - This is surveillance data, hence for the last month(s), the data may be incomplete.

Distribution of rubella genotypes (last 12 months)



Notes: Data Source: RubNS database (Genotypes) and IVB Database (Incidence) as of 2021-05-10 and covering the period 2020-04-01 to 2021-03-31 - Pie charts proportional to the number of sequenced viruses



Map production: World Health Organization, WHO, 2021. All rights reserved
Data source: IVB & RubNS Databases

Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

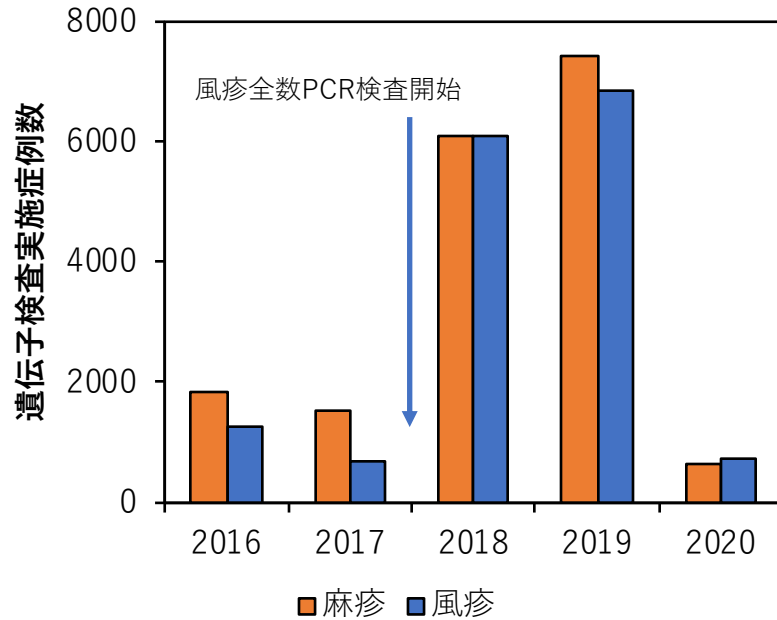
2020.4.1~2021.3.31

2020年 麻疹風疹検査実績調査報告

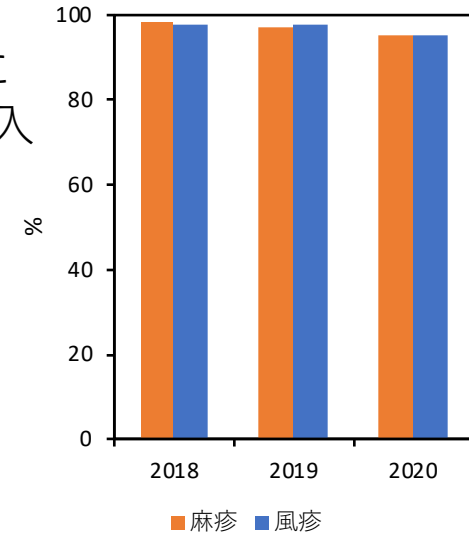
- 2020.1.1～2020.12.31に実施された麻疹もしくは風疹検査について調査を行なった。
- 全国79施設から御回答いただいた。
- 遺伝子検査数は、全国合計 麻疹658件、風疹722件
- WHOの麻疹風疹排除認定委員会に提出する資料 (National Verification Committee Annual Report to the Regional Verification Committee)作成に活用させていただきました。

これまでの麻疹風疹検査実績調査概要

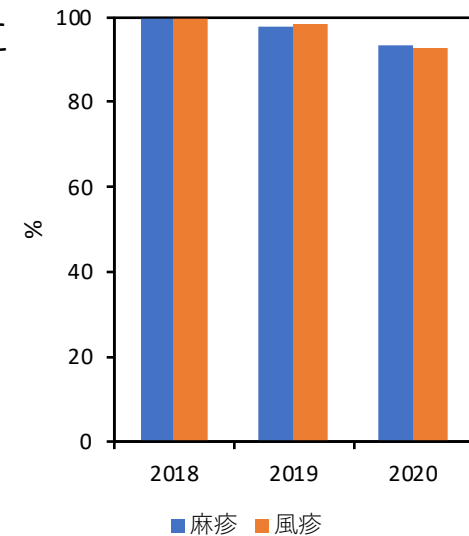
遺伝子検査件数



採取後5日以内に
検体が施設に搬入
された症例割合
(目標 $\geq 80\%$)



搬入後4日以内に
検体が検査され
た症例割合
(目標 $\geq 80\%$)



まとめ

- 2018年25w～2020年12w（計92週間）に1E L2-5サブタイプに分類される風疹ウイルスが全国で検出された。このウイルスはこれまで国内では検出されておらず、海外から持ち込まれたものと考えられる。この期間の主要なウイルスであり、国内でendemic transmissionを引き起こしたと言える。
- 2020年13w～2021.32w（2021.8.18時点）の風疹患者（n=34）から、風疹ウイルスはほとんど検出されていない。検出された場合も遺伝子型が決定されていない。
- COVID-19のパンデミック以降、国際的にも風疹患者が減少している。（一方で、SIAの中止・延期などが報告されており、集団免疫率の低下が危惧されている）
- 地方衛生研究所における麻疹風疹検査状況を調査し、WHO西太平洋地域麻疹風疹排除認定委員会に提出する資料で報告している。地衛研で収集されたウイルス遺伝子型の情報などは高い評価を受け、麻疹の排除認定に貢献している。

今年度の活動予定

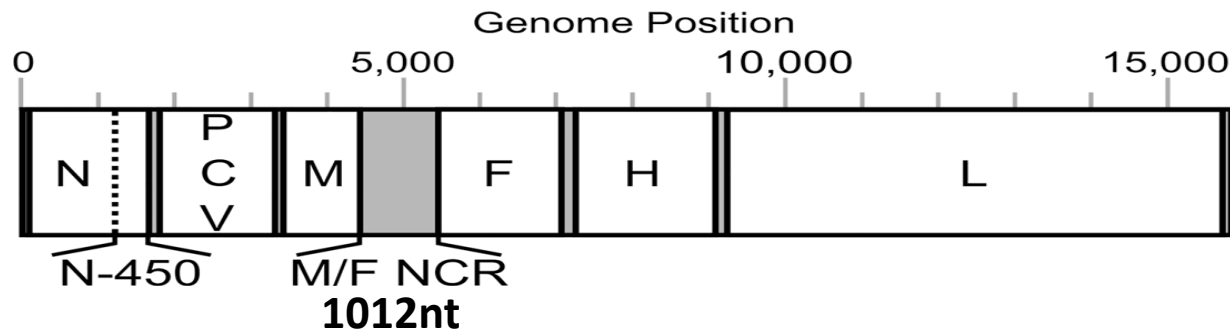
麻疹ウイルスMF-NCR遺伝子解析について

N遺伝子450bpの配列によるウイルスの型別について

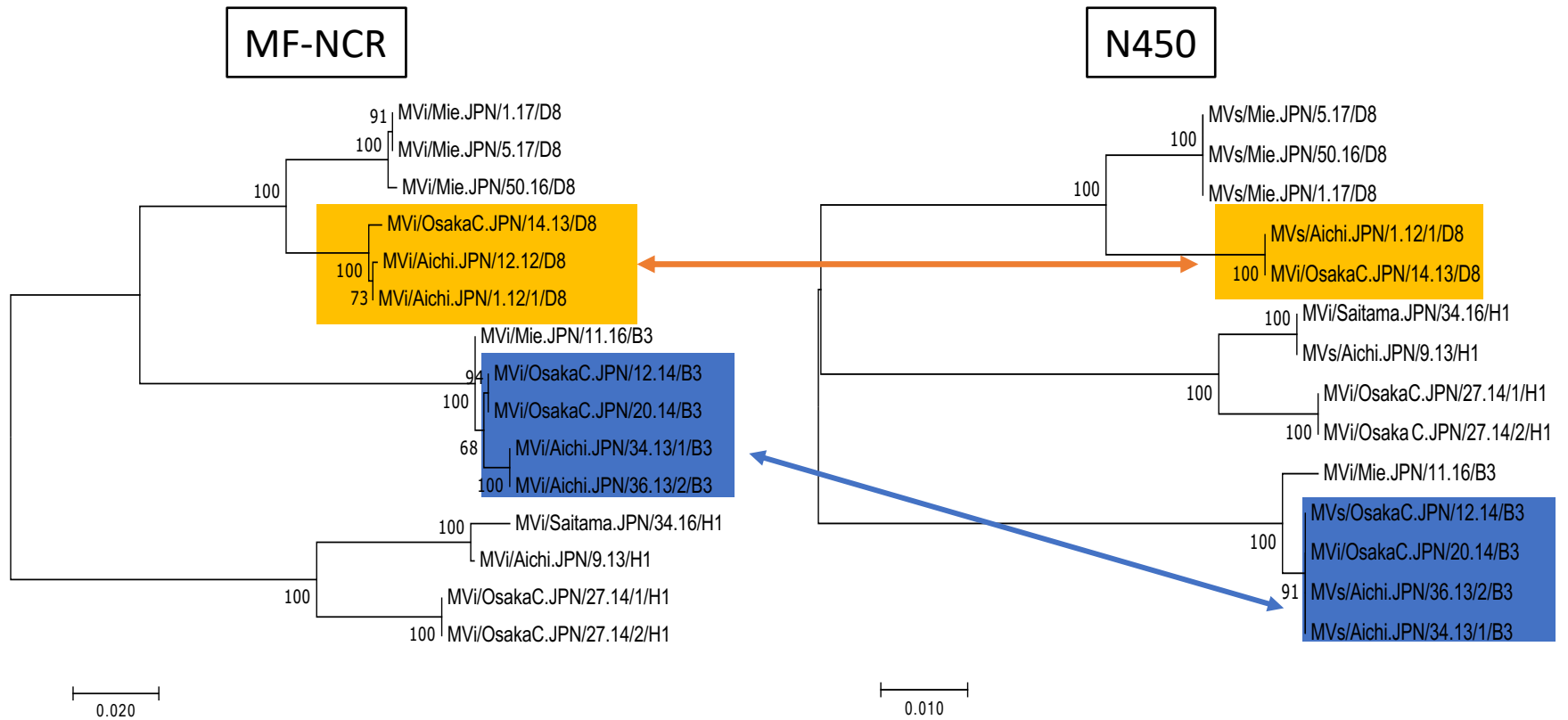
世界的に麻しんの発生が減少している状況に於いて現在の**N遺伝子450bpの塩基配列による型別および塩基配列の違いだけでは分子疫学的に十分に仕分け出来ない状況になりつつある**

たとえば、D8-56は発生時期の違いから土着株である事は否定できると思われるが、国内で広く散発的に発生した場合、土着株であることを否定することが難しくなる場合も想定される。

WHOではより詳細な分子疫学を実施するために M/F-NCR(M/F遺伝子間のnon-coding region) の塩基配列による型別を検討している



国内検出麻疹ウイルスMF-NCRによる系統樹作成とN450の場合の比較

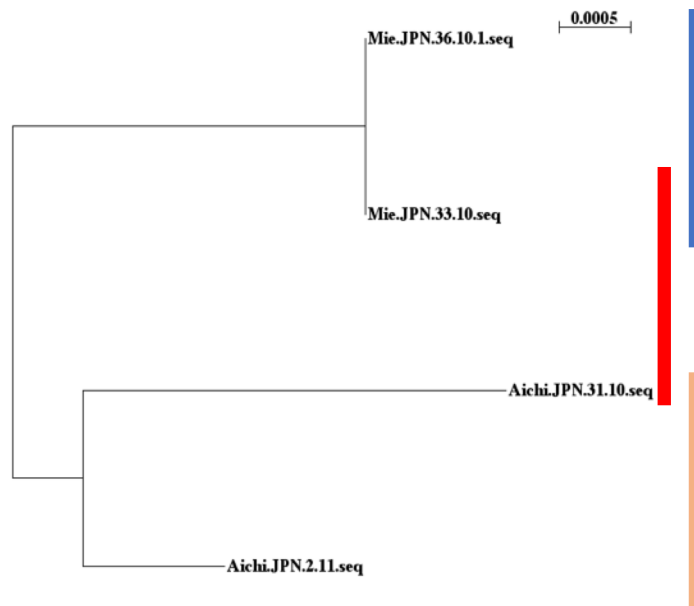


過去に分与していただいたウイルスを用いてさらに解析

N450領域の配列が完全一致しかつ検出時期・地域が近いもので解析を実施

使用したウイルス株

株名	備考
Mvi/Mie.JPN/33.10/1[D9]	PHL
Mvi/Mie.JPN/36.10/1[D9]	上記ウイルスにリンク
Mvi/Aichi.JPN/31.10[D9]	PHL
Mvi/Aichi.JPN/2.11[D9]	PHL



リンクのある2株はNCRでも完全一致

発生時期・地域が比較的近くても一致しない

リンクがなく20週以上離れている株は一致しない

NCR領域の遺伝子解析は分子疫学的に有用である可能性が高い

M/F-NCRの塩基配列に関して 各ブロックの先生方へのお願い

疫学リンクがはっきりせずN450の配列により分子疫学的にも十分な解析が出来なかった場合、M/F-NCRの塩基配列の解析が必要となる可能性があります。

2018年から2021年に分離されたD8株（D8-56）のM/F-NCRの塩基配列の解析を実施し、そのバリエーションを確認し、今後の分子疫学的解析に利用できるか確認したい。

サンプルの提供にご協力いただける地衛研があればお知らせください。

サンプルの提供は臨床検体・分離ウイルス・抽出済みRNA、いずれでも構いません

ただし、N450やリアルタイムPCRに比べ検出率が低いので必ず解析ができるわけではありません

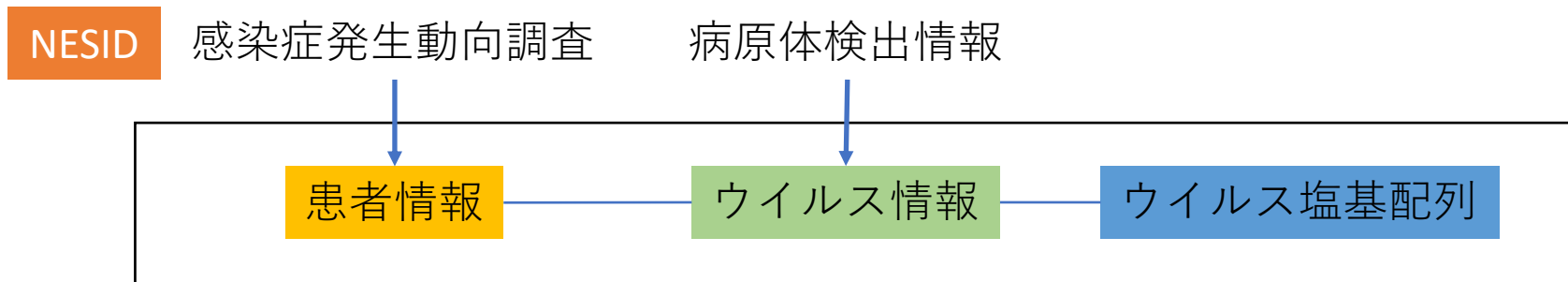
配列データの利用は国内の流行の調査及びWHOへの報告にのみに使用予定

2021年 麻疹風疹検査実績調査 (2021.1.1～2021.12.31分)

- WHOの麻疹風疹排除認定委員会に提出する資料 (National Verification Committee Annual Report to the Regional Verification Committee)作成に必要な情報を収集しております。
- 2022年1～2月頃、感染研・森からレファレンスセンターに依頼予定です。
- レファレンスセンターのご担当者は、ブロック地衛研に調査を依頼し、調査票を回収して、森までご提出をお願いします。
- 各地衛研のご担当者は、調査票を記載し、レファレンスセンターご担当者へご提出ください。

ご協力のほどお願い致します。

麻疹・風疹遺伝子検査実績調査票に関するお願い



これらの情報を一致させて排除認定委員会に報告しています

- ・ 塩基配列情報は、しばしば「病原体検出情報」に登録されないことがあります。
- ・ 調査票によって、遺伝子配列の取得および確認をしています。

<お願い>

情報の正確な突合のため、できる限り両方記載してください

麻疹ウイルス塩基配列	発生動向番号	病原体検出 整理番号	DDBJ アクセション番号	塩基配列

風疹ウイルス遺伝子解析に関する実地研修

- AMED研究班「麻疹・風疹排除のためのサーベイランス強化に関する研究」（研究代表者 森 嘉生、分担研究者 岡本貴世子）

研修項目：風疹ウイルス遺伝子解析（シーケンス／配列解析）

実施日時：2021年11月24日～26日

実施場所：感染研 村山庁舎

参加施設：地方衛生研究所から5名

- 2020年2月に実施予定であったが中止した研修（参加施設は同一）
- COVID-19の流行状況を見て実施の可否を決定します。

WHO麻疹風疹グローバルラボネット（GMRLN）で、風疹患者血清を収集しています

- 抗風疹IgM検査キットの性能評価に使用する風疹患者血清（IgM陽性）が求められています。
- 500～700μLの風疹患者血清を提供できる施設があれば、森までお知らせください。
- 血清はWHO GMRLN協力研究所（PHA Canada, VIDRL Australia）に提供されることとなります。

ご協力のほどお願い致します。

麻疹・風疹マルチプレックスリアルタイムRT-PCR法の検討

AMED「麻疹・風疹排除のためのサーベイランス強化に関する研究」（研究代表者 森 嘉生）

- 麻疹と風疹のPCR検査は多くの地衛研で同時に実施されることが多い
- 病原体検出マニュアル（麻疹・風疹）記載されているそれぞれのリアルタイムRT-PCRは、同一のプレートで実施することができるが、別々のウェルを使用する必要がある。
- 麻疹と風疹のPCR検査を同一ウェルでマルチプレックスで行うことができれば、検査の効率化に繋がる。

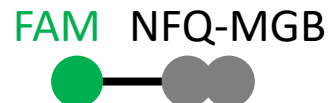
麻疹・風疹マルチプレックスリアルタイムRT-PCR法

単独検出系

麻疹	プライマー	MVN1139F
		MVN1213R
	プローブ	MVNP1163P



風疹	プライマー	NS(32-54)Fwd
		NS(143-160)Rev
	プローブ	NS(93-106)Probe



マルチプレックス検出系

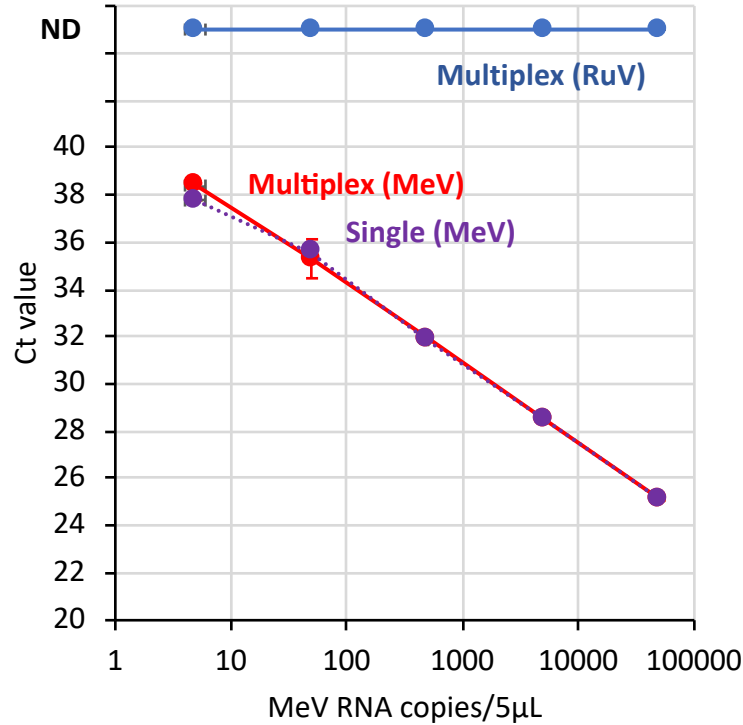
麻疹	プライマー	MVN1139F
		MVN1213R
	プローブ	MVNP1163P-VIQ
風疹	プライマー	NS(32-54)Fwd
		NS(143-160)Rev
	プローブ	NS(93-106)Probe



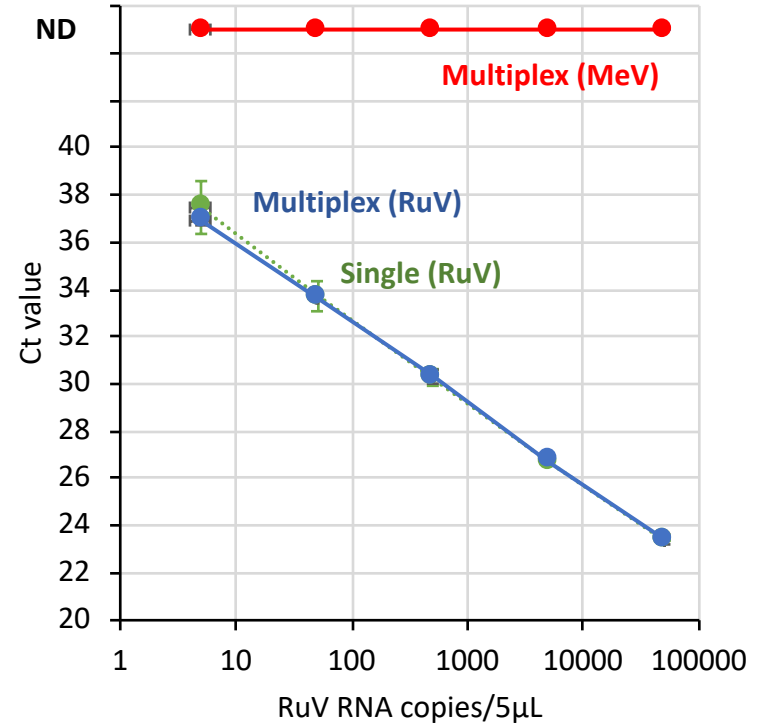
その他の試薬・反応条件等は単独検出系と同一で実施

麻疹・風疹マルチプレックスリアルタイムRT-PCRの検証

麻疹ウイルス (MeV) 参照RNA



風疹ウイルス (RuV) 参照RNA



麻疹ウイルス 3 株 (genotype A, B3, D8)、風疹ウイルス 3 株 (genotype 1a, 1E, 2B) を鋳型にした場合でも、singleとMultiplexで同等の感度、特異度を示した

麻疹・風疹マルチプレックスリアルタイムRT-PCR法の評価のお願い

AMED「麻疹・風疹排除のためのサーベイランス強化に関する研究」（研究代表者 森 嘉生）

- 多数の施設において、臨床検体を使用して本法を評価し、問題がなければ、病原体検出マニュアルに掲載することを目指します。
- 麻疹・風疹リファレンスセンターのうち、評価に参加していただける施設（不参加でも一切不都合はありません）を募集します。
- ご参加の施設には麻疹マルチプレックスプローブ（VIQ-QSY）を送付します。
- 評価内容
 1. 参照RNAを用いたマルチプレックス系の感度、特異度を検討する。
 2. MeVもしくはRuV陽性の臨床検体（各5検体程度）を用いて、マルチプレックス系と単独検出系との感度、特異度を比較する。
- 近く改めてご連絡いたします。ご検討のほどお願い致します。