中東呼吸器症候群（MERS）
コロナウイルス感染症

国立感染症研究所
ウイルス第三部四室　松山州徳

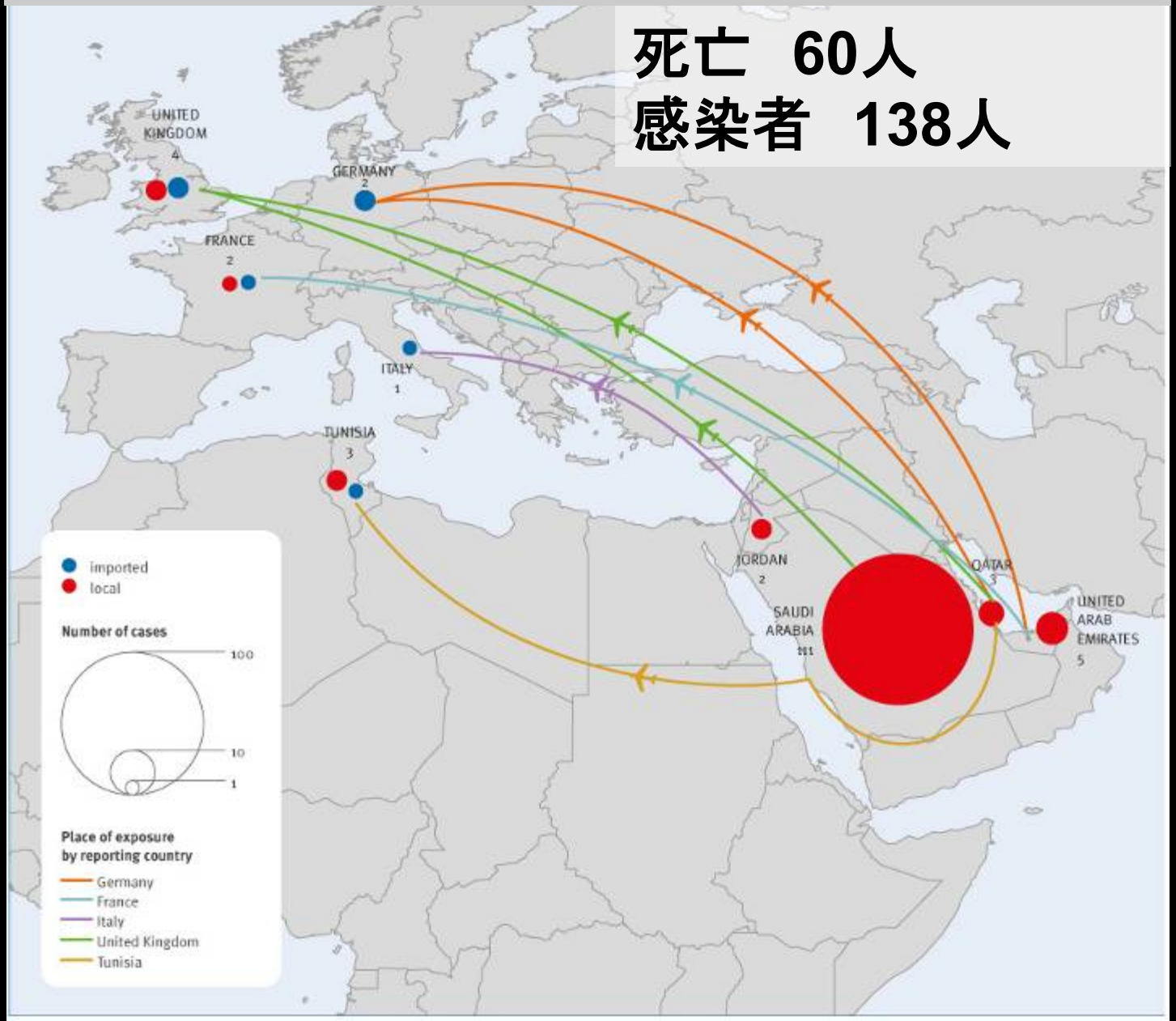
今日の話題

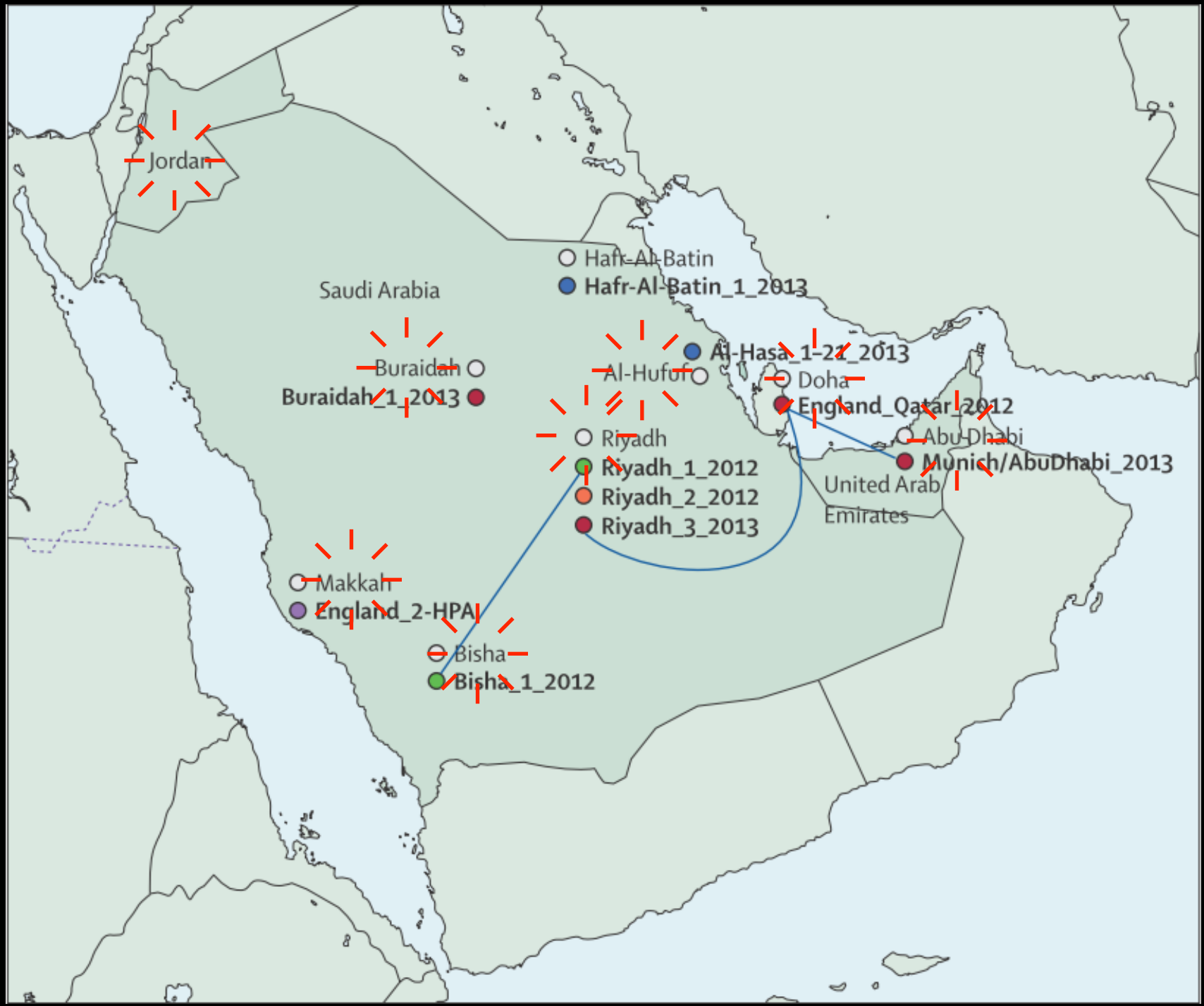
１．MERSはどんな病気？

２．MERSの最新研究

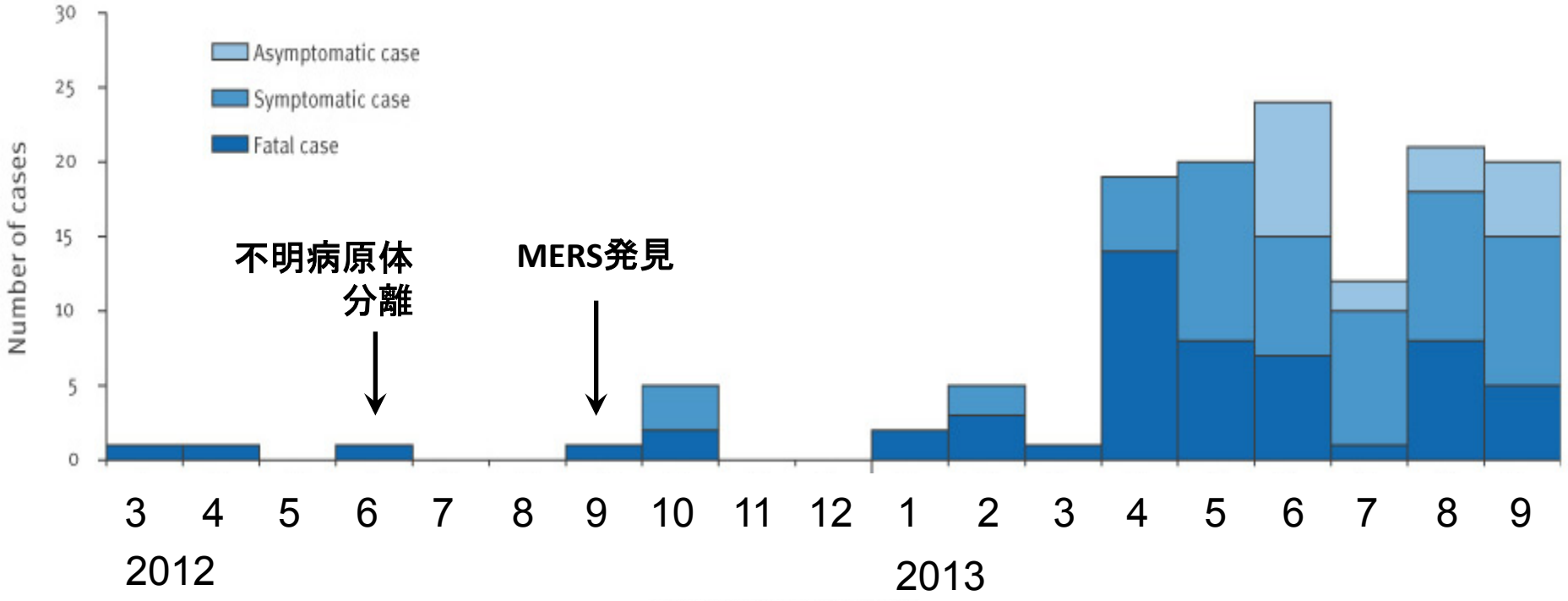
３．MERSの検査体制

・中東呼吸器症候群（MERS）発生国
（2012年4月～ 2013年10月16日）



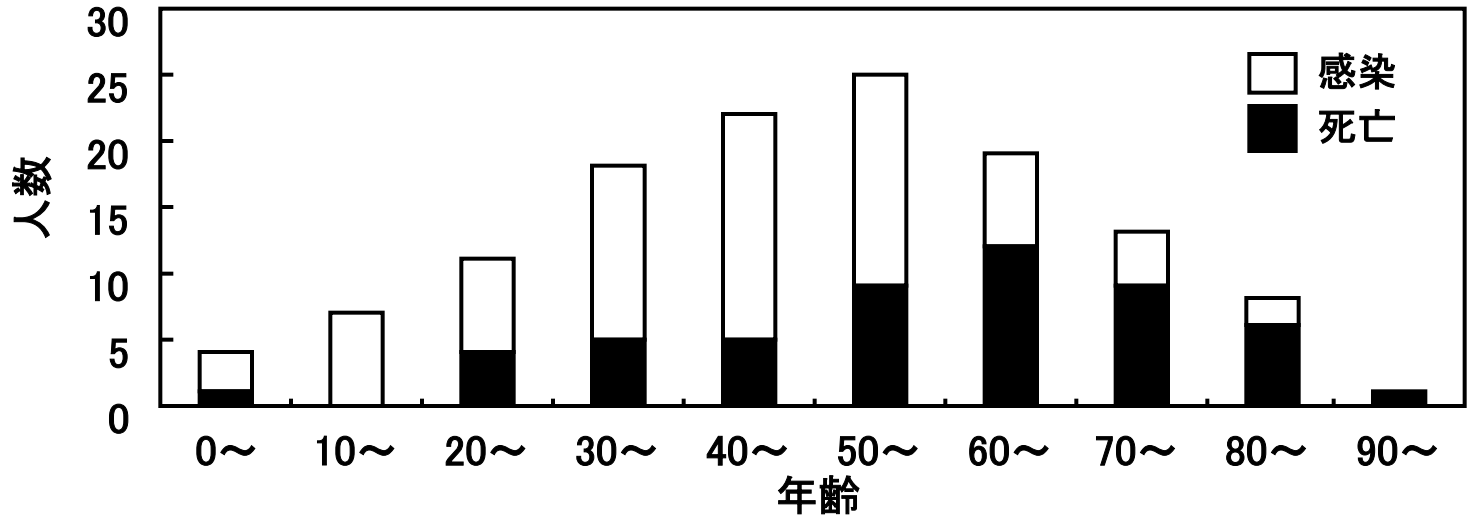

Jordan
Saudi Arabia
Hafr-Al-Batin
Hafr-Al-Batin_1_2013
Buraidah
Buraidah_1_2013
Al-Hufuf
Al-Hasa_1-22_2013
Doha
England_Qatar_2012
Riyadh
Riyadh_1_2012
Riyadh_2_2012
Riyadh_3_2013
Abu Dhabi
Munich/AbuDhabi_2013
United Arab Emirates
Makkah
England_2-HPA
Bisha
Bisha_1_2012

・MERS　発生数／月

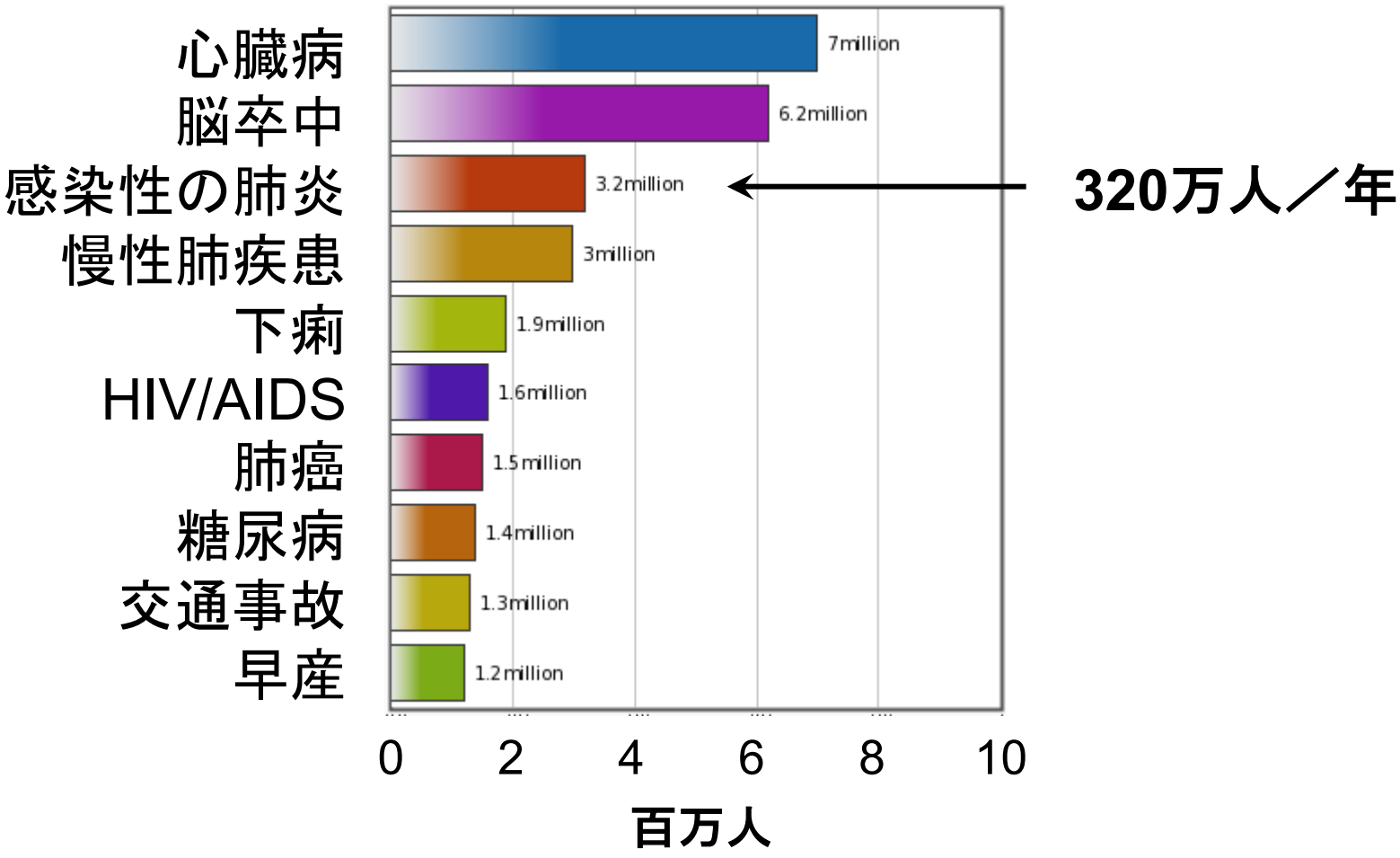

Asymptomatic case
Symptomatic case
Fatal case
Number of cases
30
25
20
15
10
5
0
不明病原体
分離
MERS発見
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3 4 5 6 7 8 9
2012
2013

・MERS　年齢分布

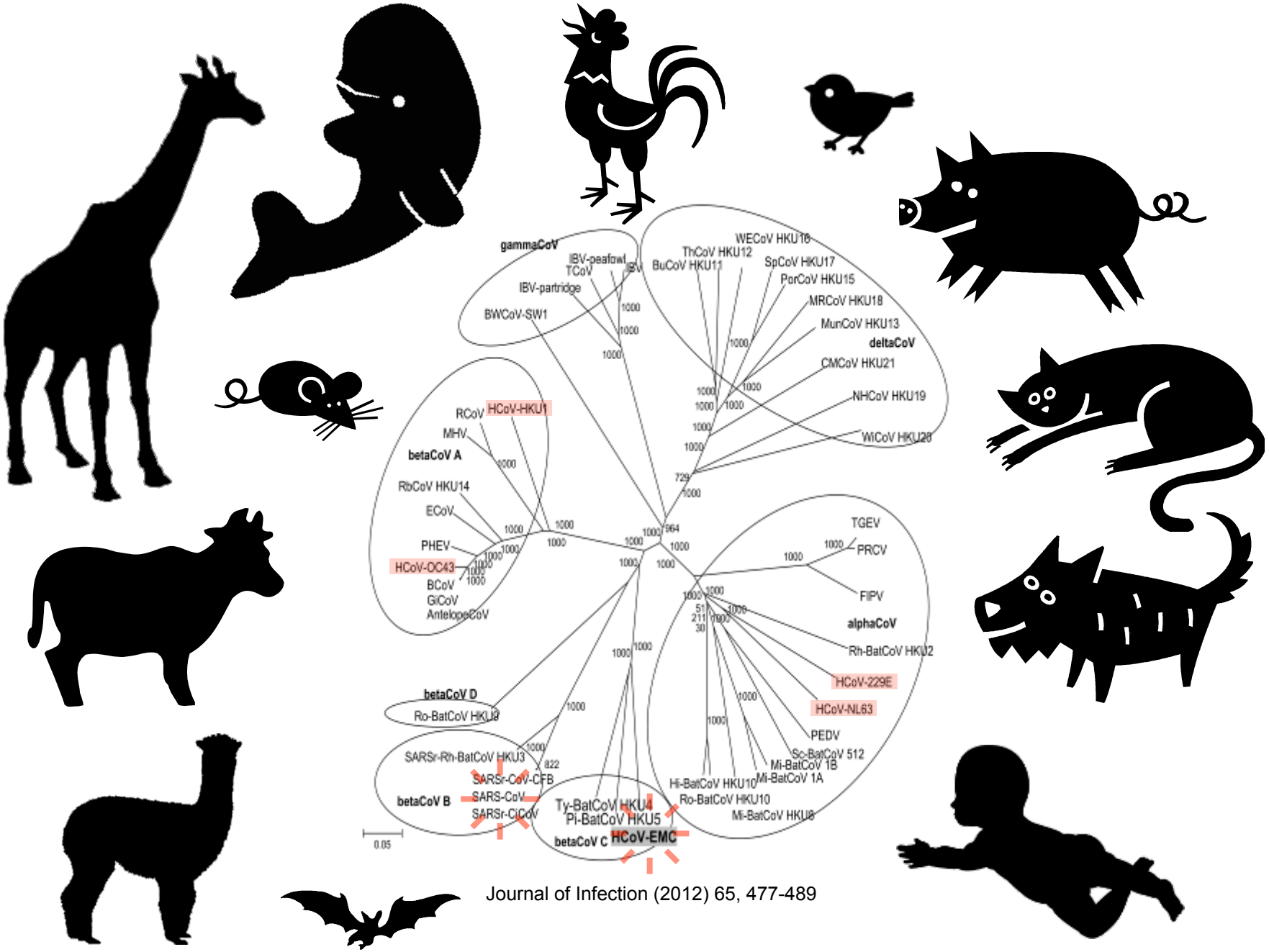
Age range (years)	Female		Male		Total number of cases
	Dead	Total	Dead	Total	
0-9	0	3	1	1	4
10-19	0	4	0	3	7
20-29	0	2	4	9	11
30-39	0	7	5	11	18
40-49	2	9	3	13	22
50-59	2	11	7	14	25
60-69	5	8	7	11	19
70-79	2	5	7	8	13
80-89	1	2	5	6	8
90-99	0	0	1	1	1
TOTAL	12	51	40	77	128
Case fatality	24%	-	52%	-	-



2011年　世界の10大死因



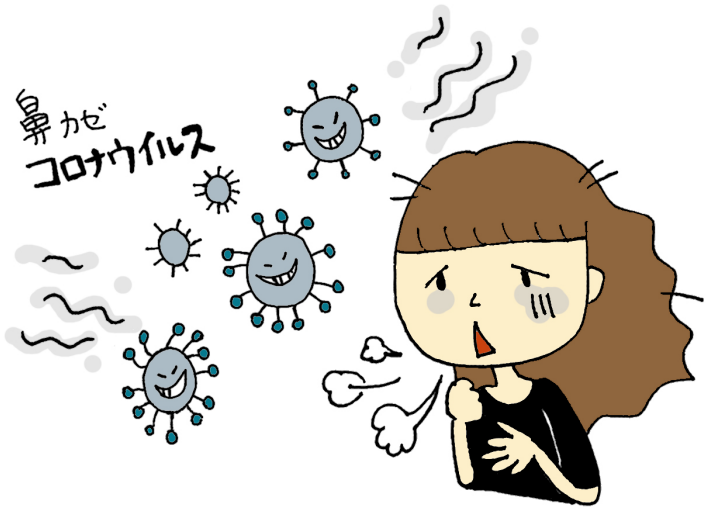
コロナウイルスは
爆発的に感染拡大する
可能性を秘めている



Journal of Infection (2012) 65, 477-489

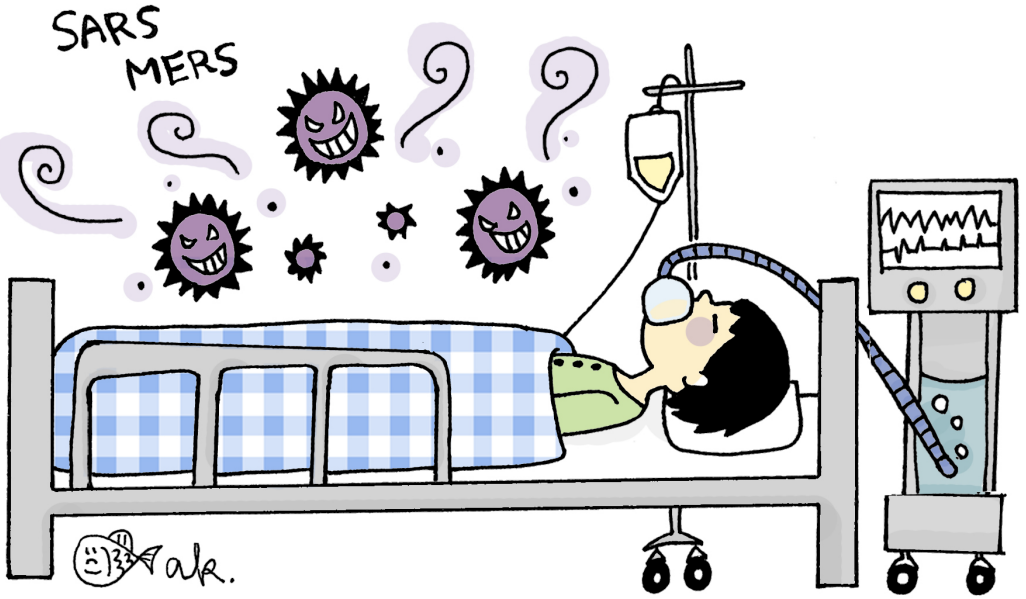
ヒトコロナウイルス

229E
NL63
OC43
HKU1

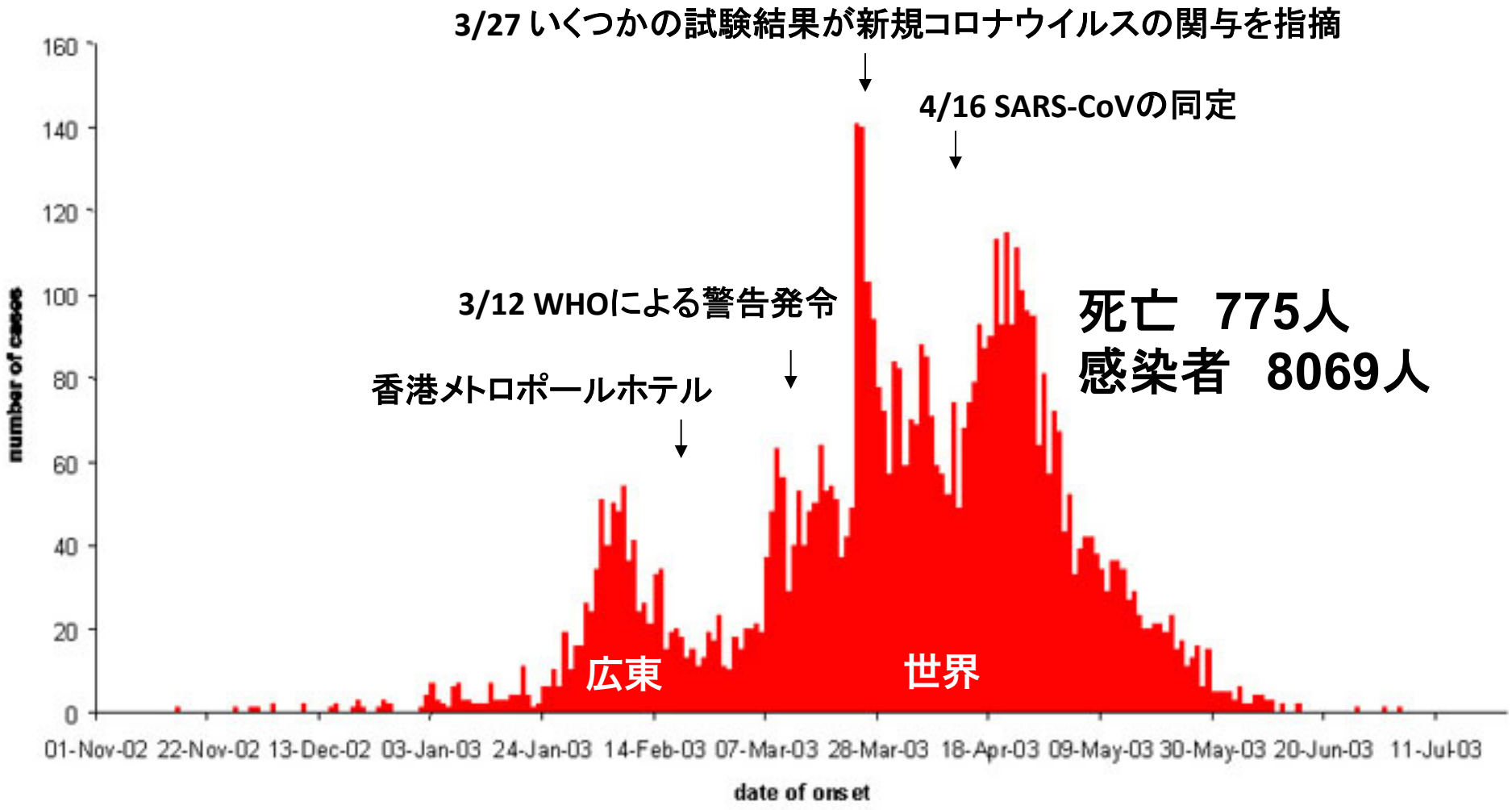


人類の
ほとんど全員が
感染している

2002年　SARS
2012年　MERS



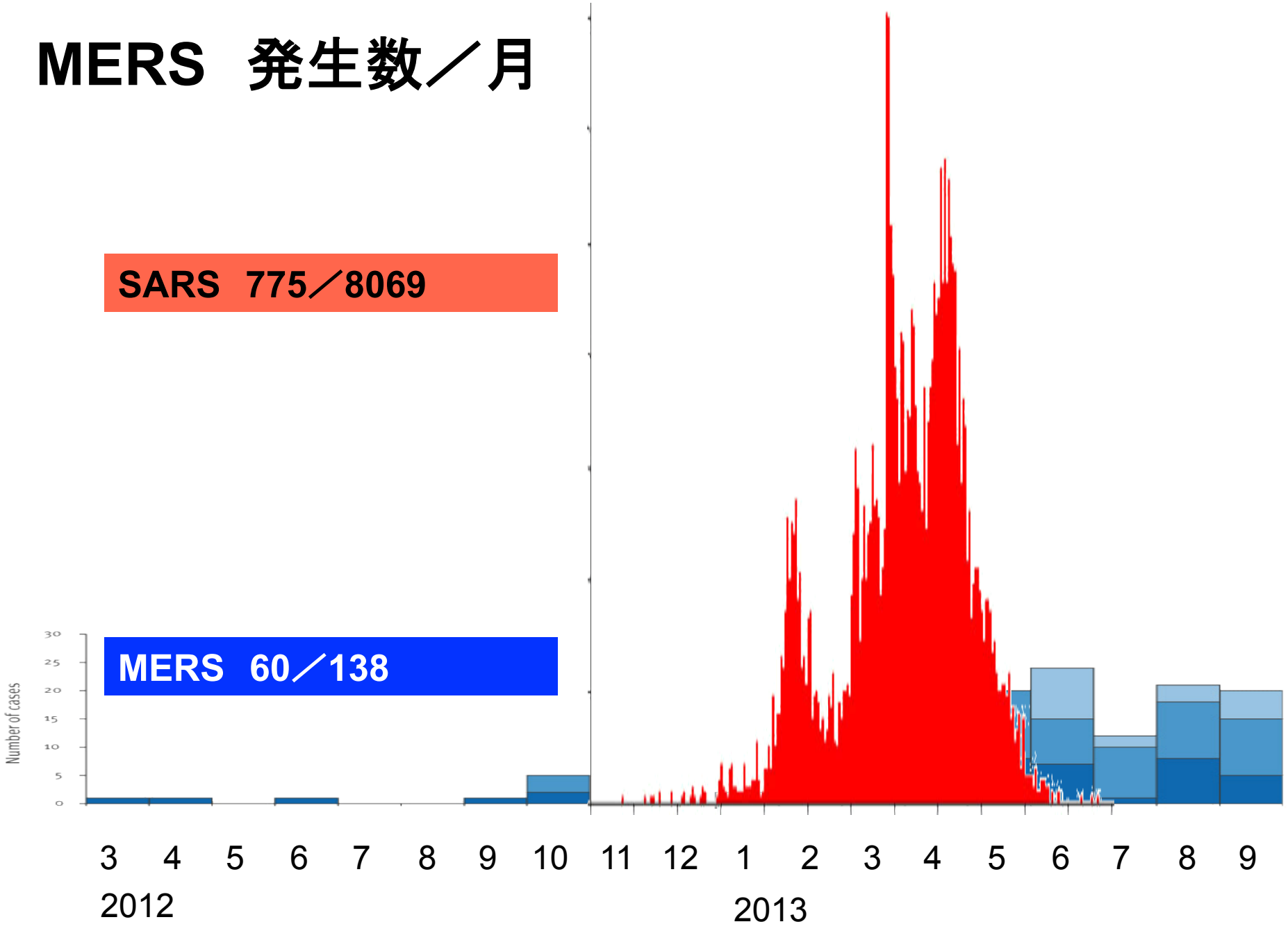
・2002年SARS感染者数



MERS　発生数／月

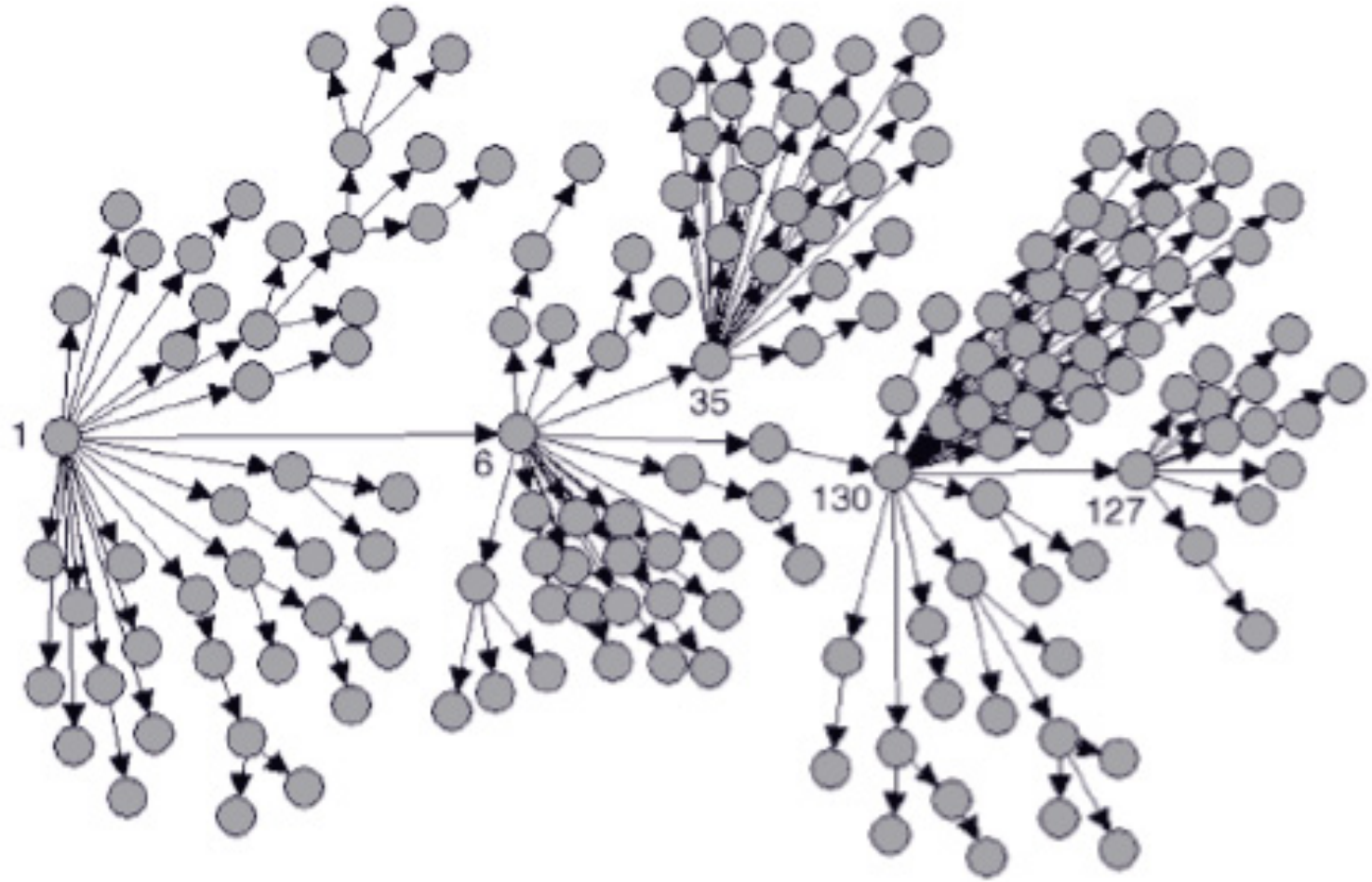
SARS　775／8069

MERS　60／138



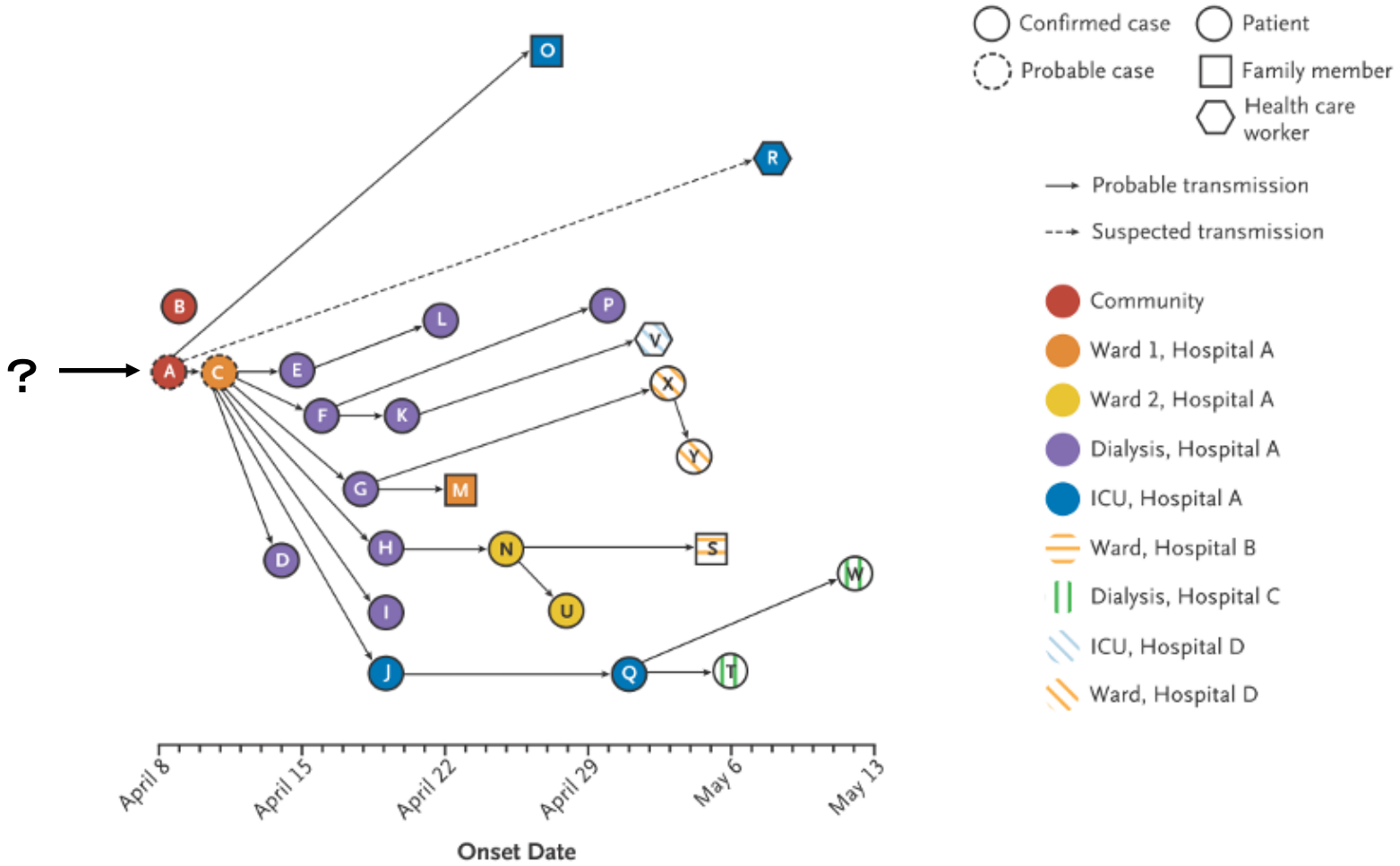
シンガポールにおける**SARS**の感染拡大

(2003/2/25 - 4/30)



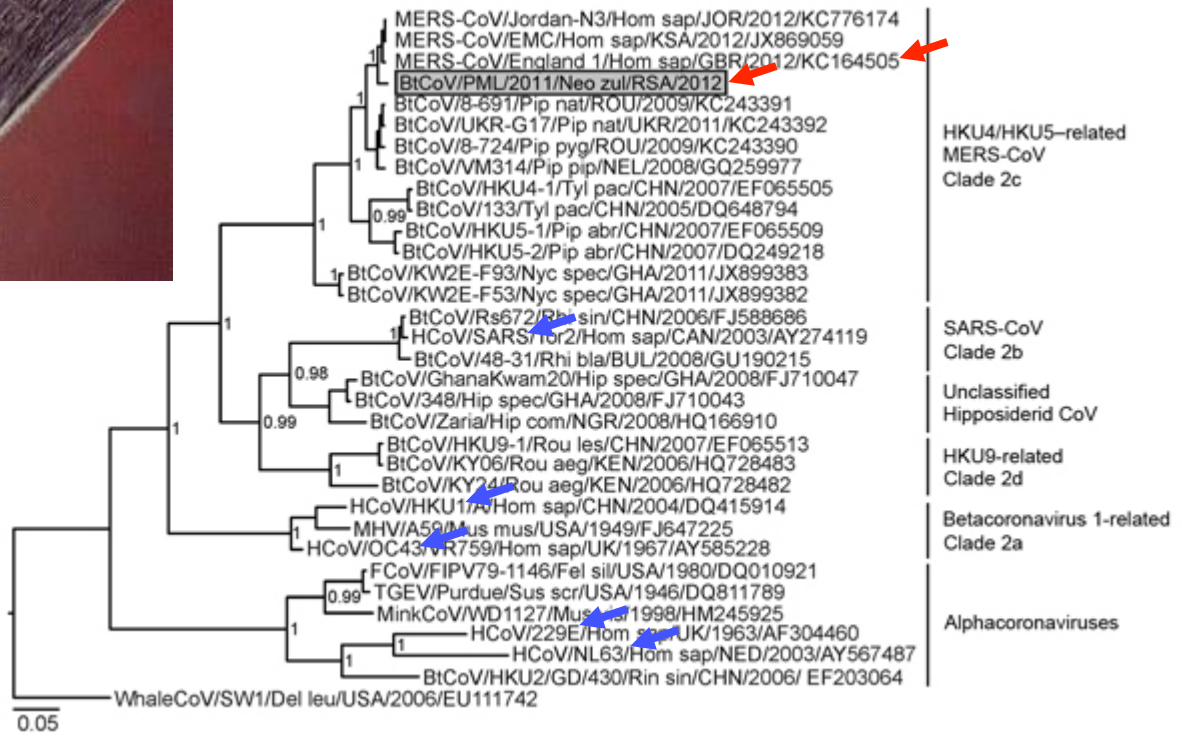
MERSの人から人への感染

MERSの病院内感染


?
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
April 8
April 15
April 22
April 29
May 6
May 13
Onset Date
Confirmed case
Probable case
Patient
Family member
Health care worker
Probable transmission
Suspected transmission
Community
Ward 1, Hospital A
Ward 2, Hospital A
Dialysis, Hospital A
ICU, Hospital A
Ward, Hospital B
Dialysis, Hospital C
ICU, Hospital D
Ward, Hospital D

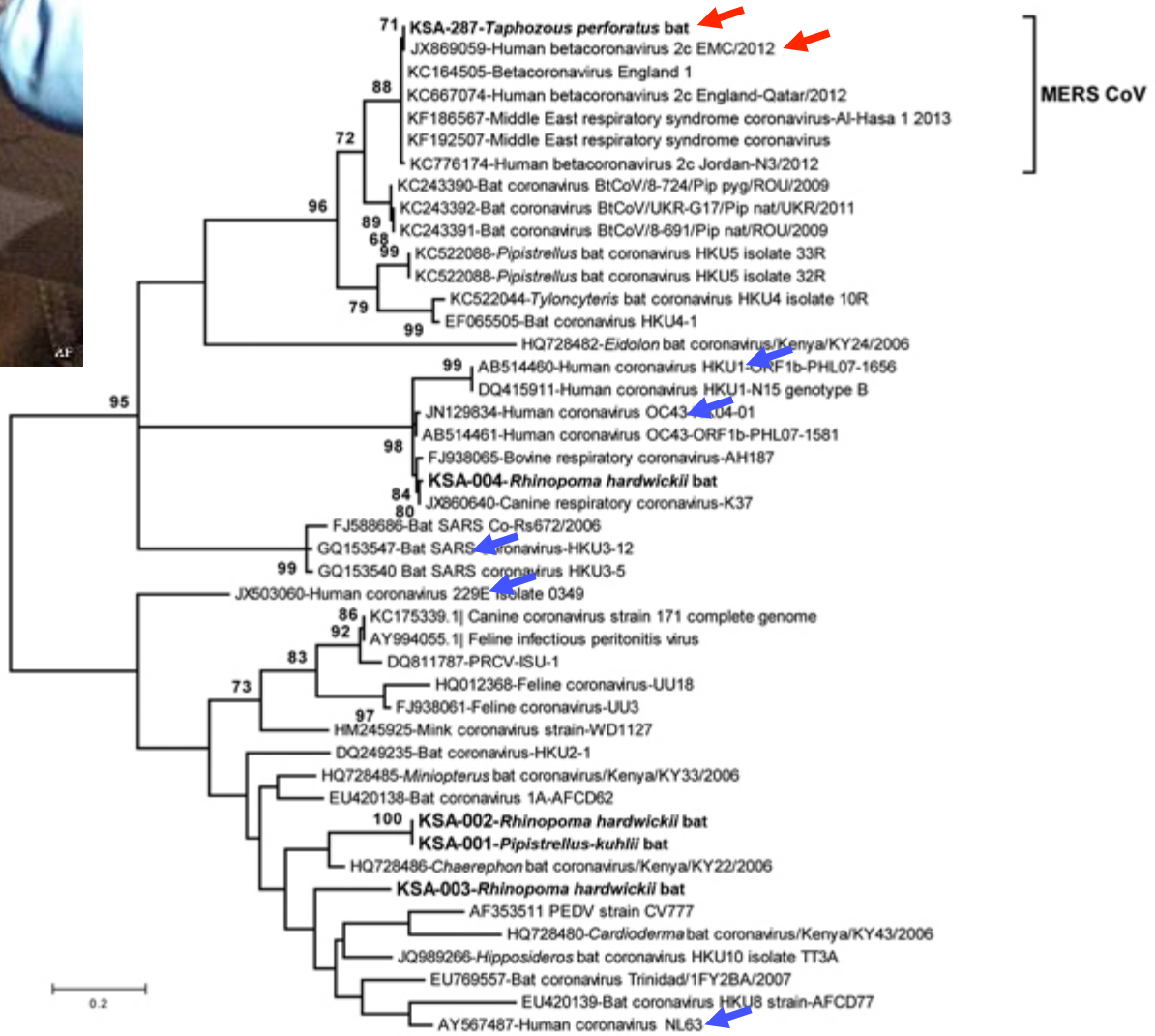
感染源、コウモリ？

Neoromicia zuluensis

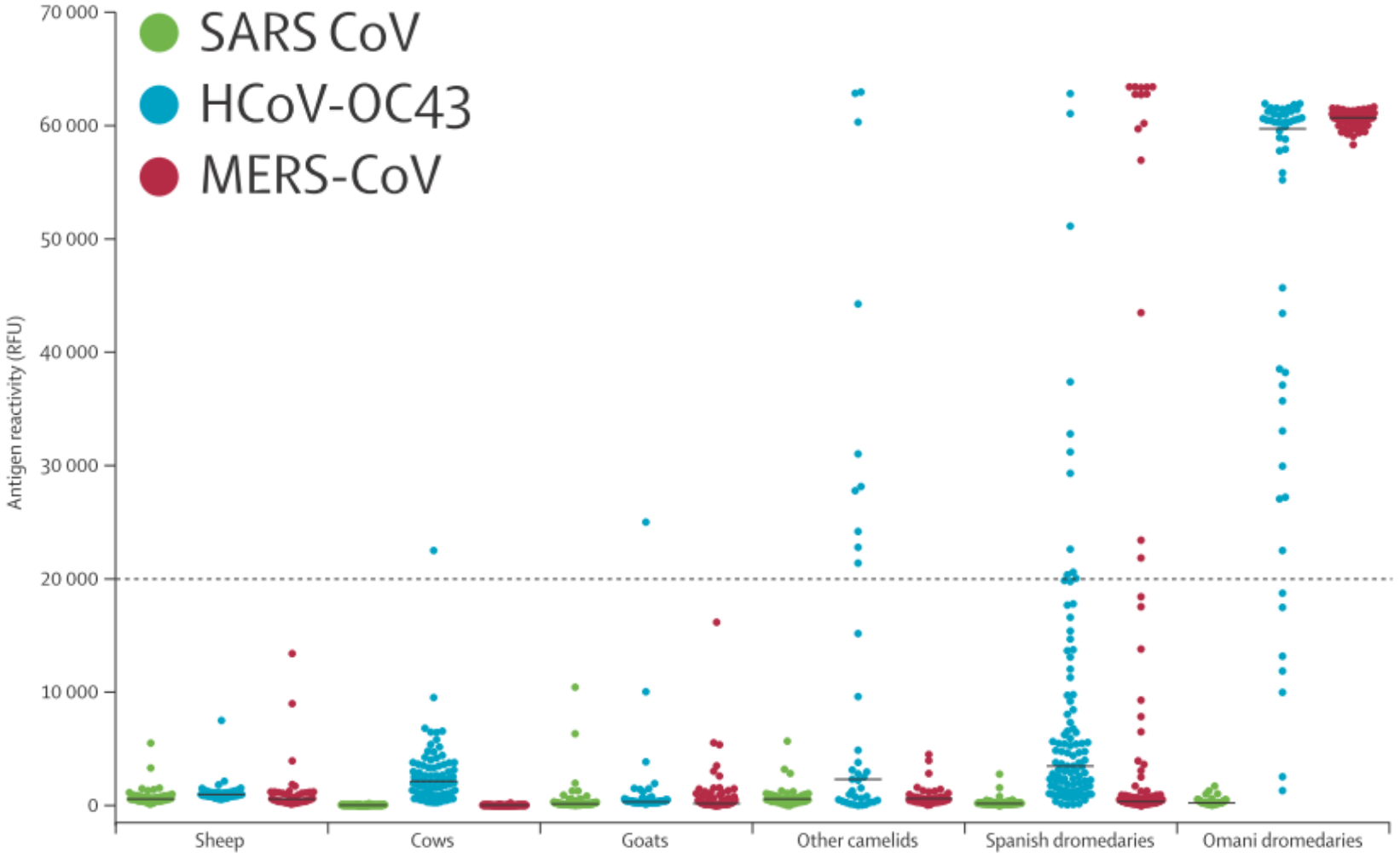


感染源、コウモリ？

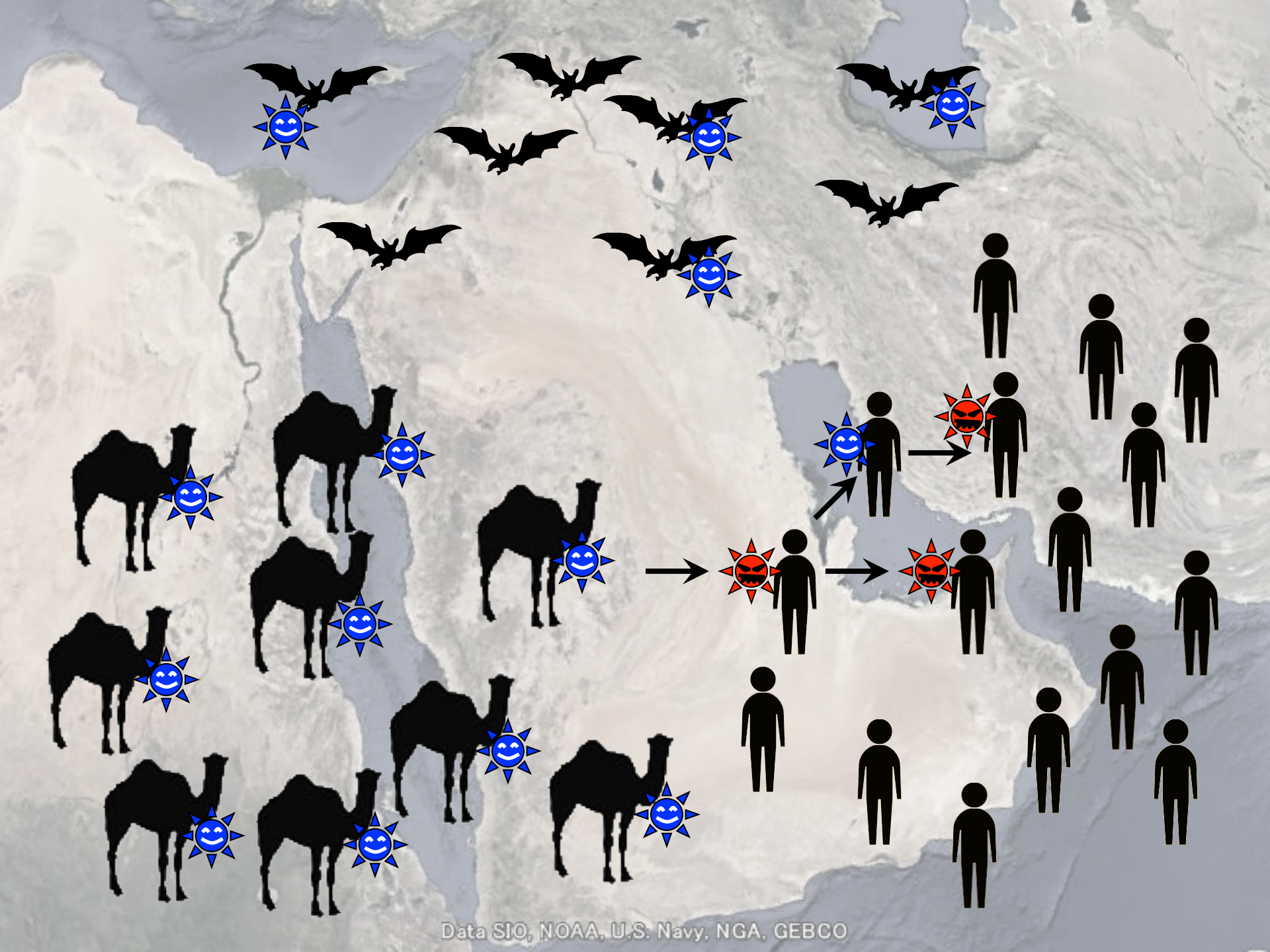
Egyptian Tomb Bat
(*Taphozous perforatus*)



感染源、ラクダ？

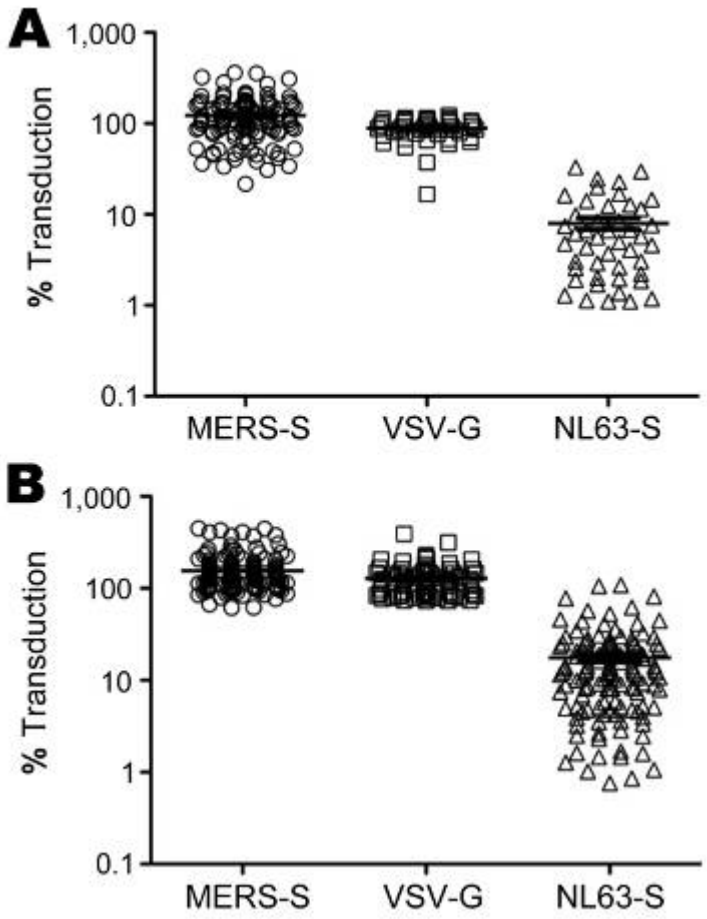

SARS CoV
HCoV-OC43
MERS-CoV
Antigen reactivity (RFU)
70 000
60 000
50 000
40 000
30 000
20 000
10 000
0
Sheep
Cows
Goats
Other camelids
Spanish dromedaries
Omani dromedaries
ヒツジ
ウシ
ヤギ
他の
ラクダ
スペイン
ヒトコブラクダ
オマーン
ヒトコブラクダ

抗体がMERSに反応するだけ
MERS遺伝子は検出されてない


Data SIO, NOAA, U.S. Navy, NGA, GEBCO

Data SIO, NOAA, U.S. Navy, NGA, GEBCO

普通のサウジアラビア人に感染した形跡は無い



大人の血清

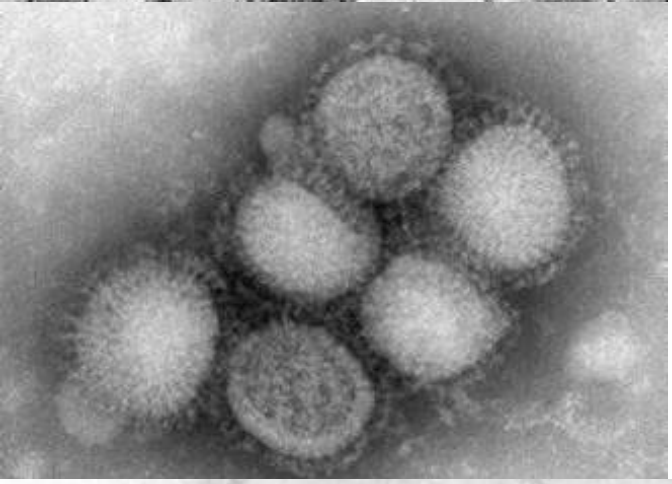
子供の血清

EID, 19, 12—Dec2013

中東を旅行する人は要注意！

潜伏期間は2～15日なので、感染者が気づく前に入国してしまう可能性がある。

1. 動物に近づかない。
2. 咳をしている人に近づかない。
3. 糖尿病、がん、慢性の心・肺・腎疾患のあるひとは特に注意が必要。



ほとんどヒトーヒト感染しない危険なウイルス

ウイルス	自然宿主
狂犬病ウイルス	コウモリ？
リッサウイルス	コウモリ
鳥インフルエンザウイルス	トリ
ニパウイルス	コウモリ
日本脳炎ウイルス	ブタ？
ウエストナイルウイルス	トリ
エボラウイルス	コウモリ
ハンタウイルス	ネズミ

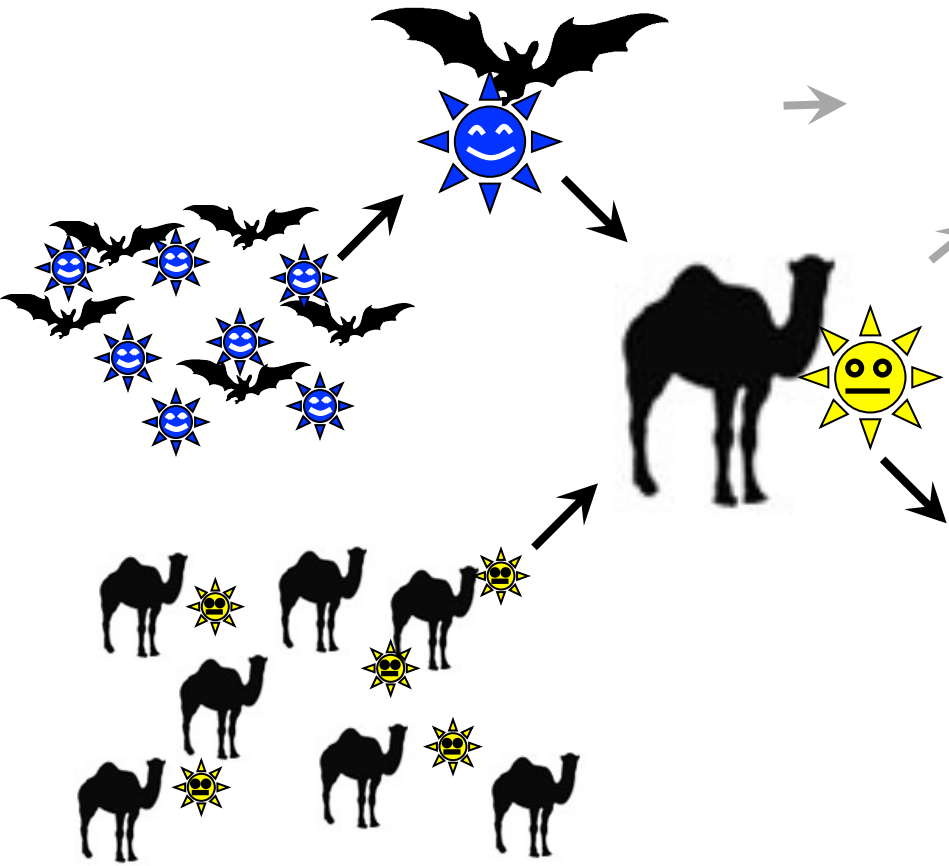
MERSコロナウイルス　　コウモリ、ラクダ

ヒトーヒト感染する危険なウイルス

ウイルス	自然宿主
季節性インフルエンザ	トリ
SARSコロナウイルス	コウモリ

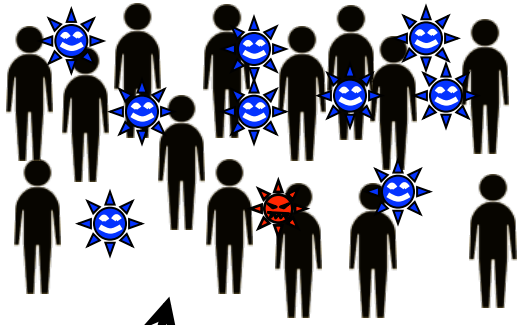
今後のMERSコロナウイルはどうなっていくのか？

① 自然界からのウイルスの感染は、たまに起こっている

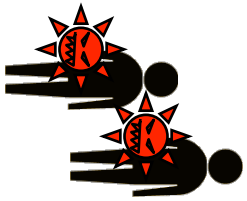


② 種の壁を超えたウイルスは強い病原性を示すことがある

③ 病原性の低いウイルスが生き残る



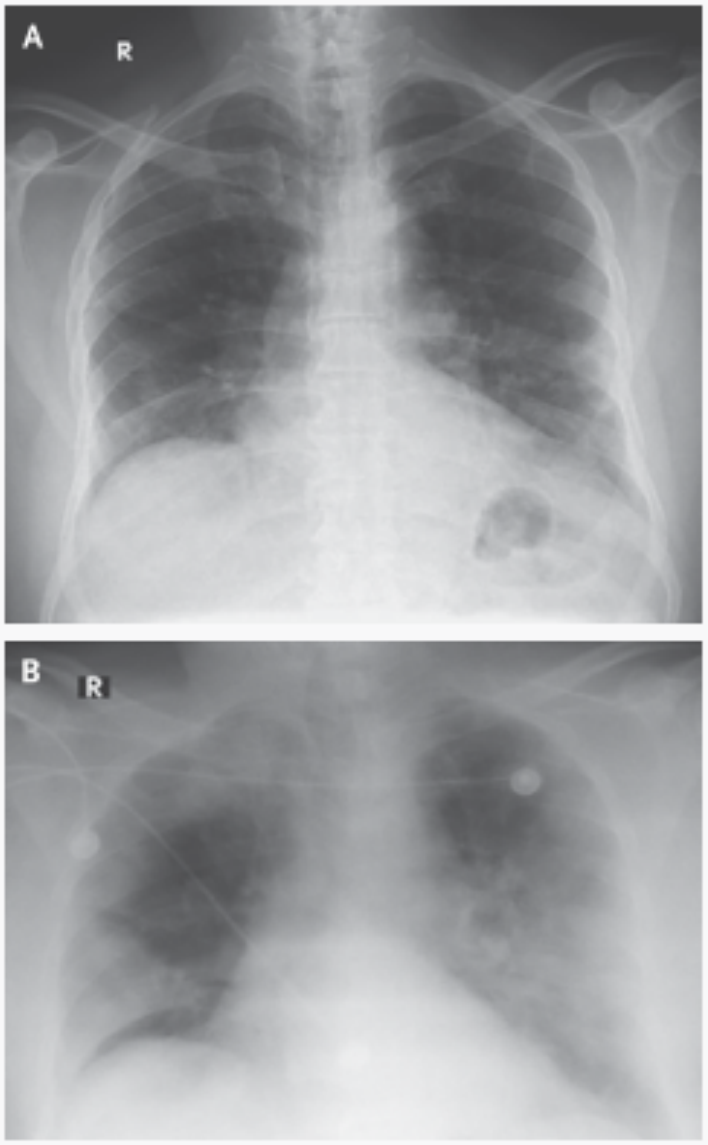
ウイルス繁栄
229E
OC43
NL63
HKU1



ウイルス消滅
SARS

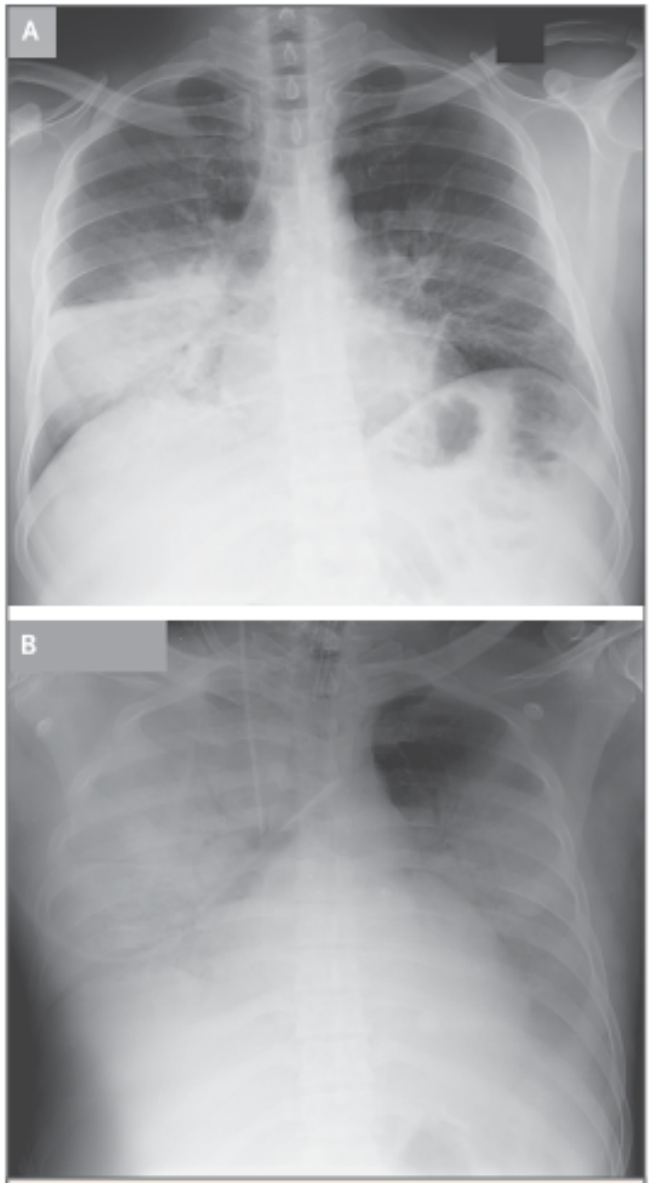
N ENGL J MED

Isolation of a Novel Coronavirus
from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia

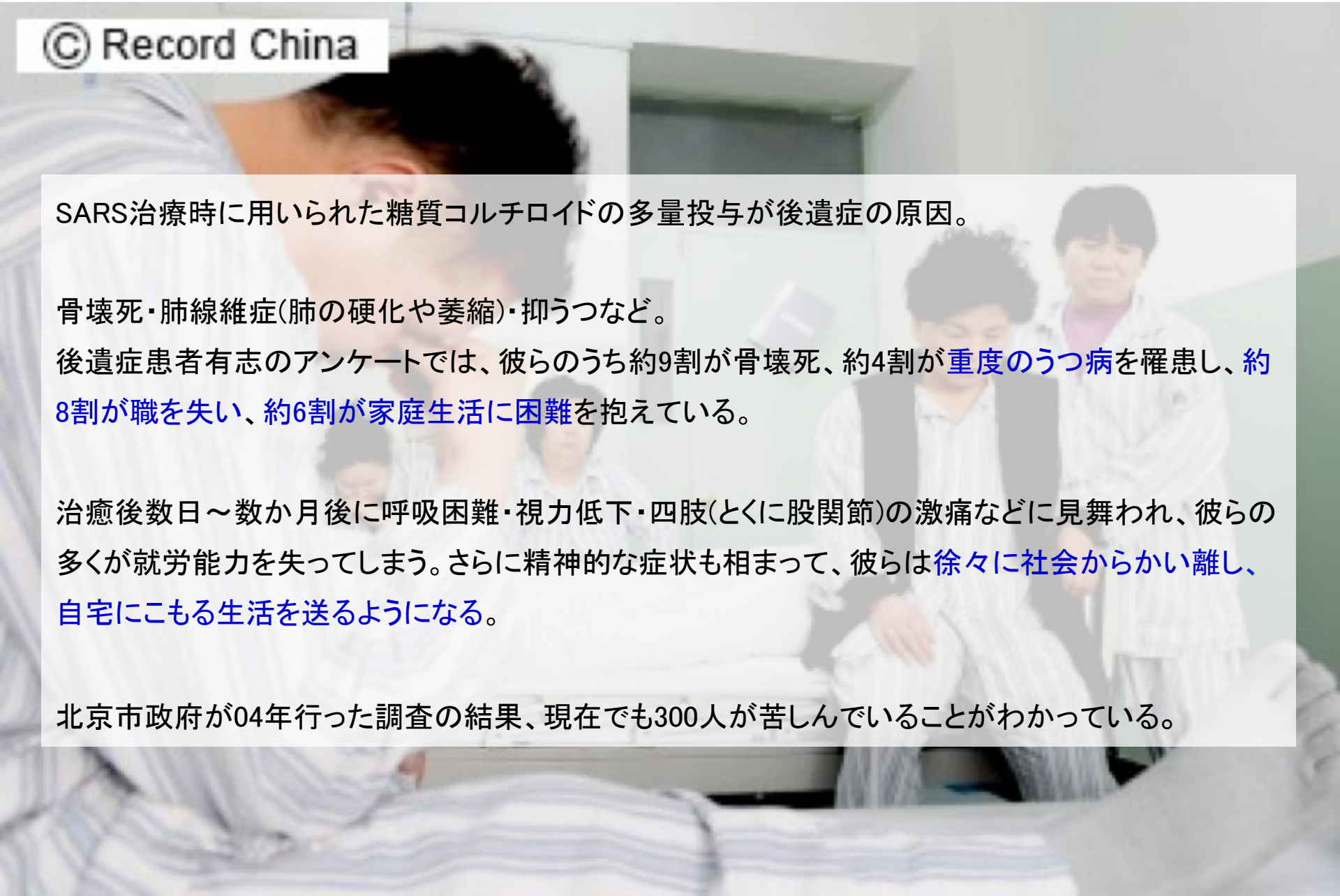


N ENGL J MED

Family Cluster of Middle East Respiratory
Syndrome Coronavirus Infections



2003年SARS患者



SARS治療時に用いられた糖質コルチロイドの多量投与が後遺症の原因。

骨壊死・肺線維症(肺の硬化や萎縮)・抑うつなど。
後遺症患者有志のアンケートでは、彼らのうち約9割が骨壊死、約4割が重度のうつ病を罹患し、約8割が職を失い、約6割が家庭生活に困難を抱えている。

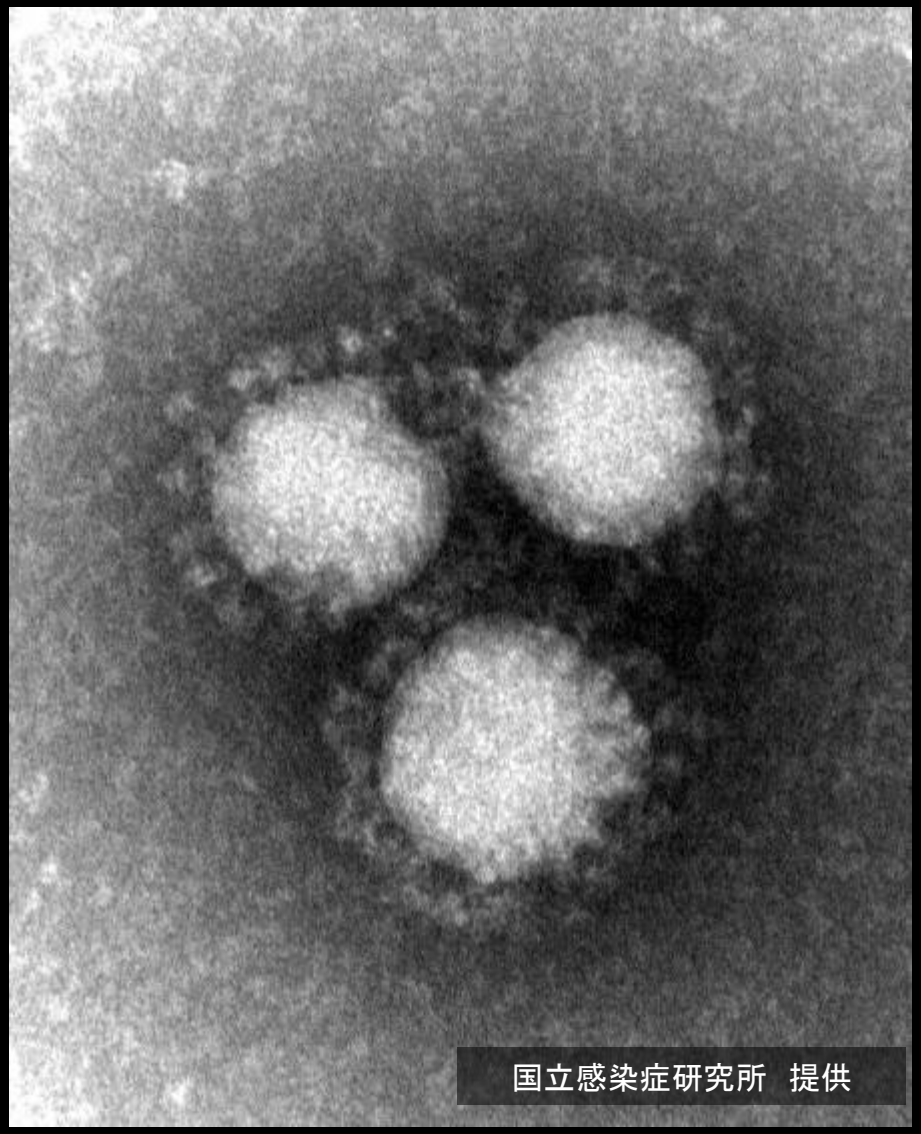
治癒後数日～数か月後に呼吸困難・視力低下・四肢(とくに股関節)の激痛などに見舞われ、彼らの多くが就労能力を失ってしまう。さらに精神的な症状も相まって、彼らは徐々に社会からかい離し、自宅にこもる生活を送るようになる。

北京市政府が04年行った調査の結果、現在でも300人が苦しんでいることがわかっている。

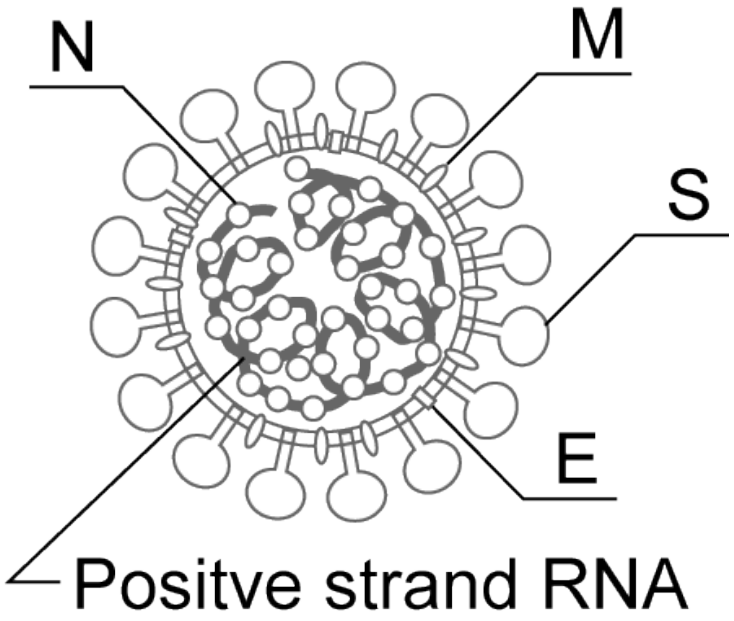
・MERSの特徴まとめ

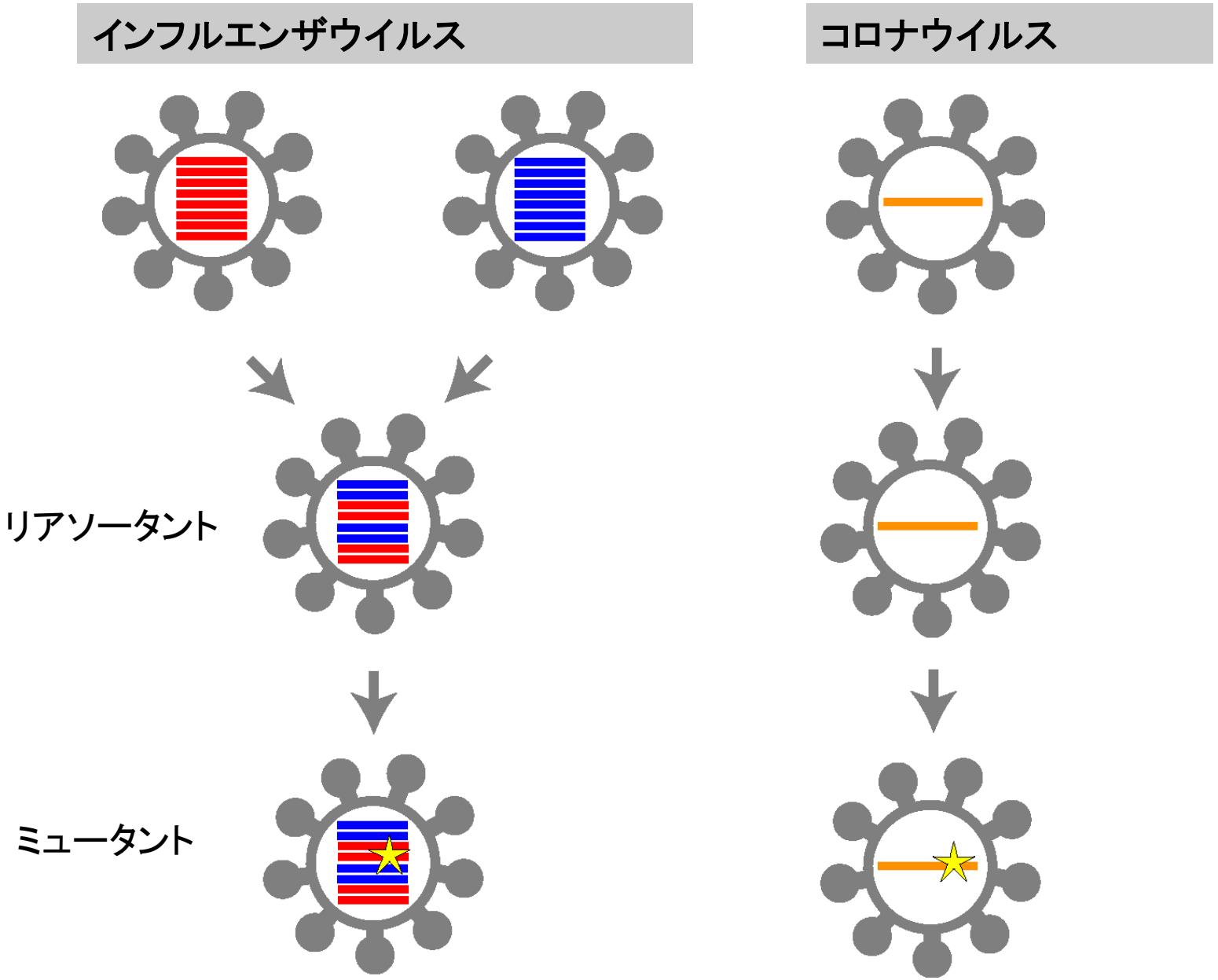
1. 重症肺炎を引き起こす。腎炎と下痢も見られる。
2. 感染源としてラクダとコウモリが疑われているが、動物接触歴の無い人も感染している。
3. 市中において持続的なヒトヒト感染は見られない。
4. **発生が散発的**。病院内での集団感染あり。
5. 潜伏期間は2～15日。
6. 治療薬、ワクチンはない。
7. 重症化した人の多くが併存症（糖尿病、がん、慢性の心・肺・腎疾患など）を持っていた。
8. 高齢者ほど重症。健康な人や子供では軽症の場合もある。
9. 検査が難しい（病原体の検出が難しい）。

MERSの最新研究

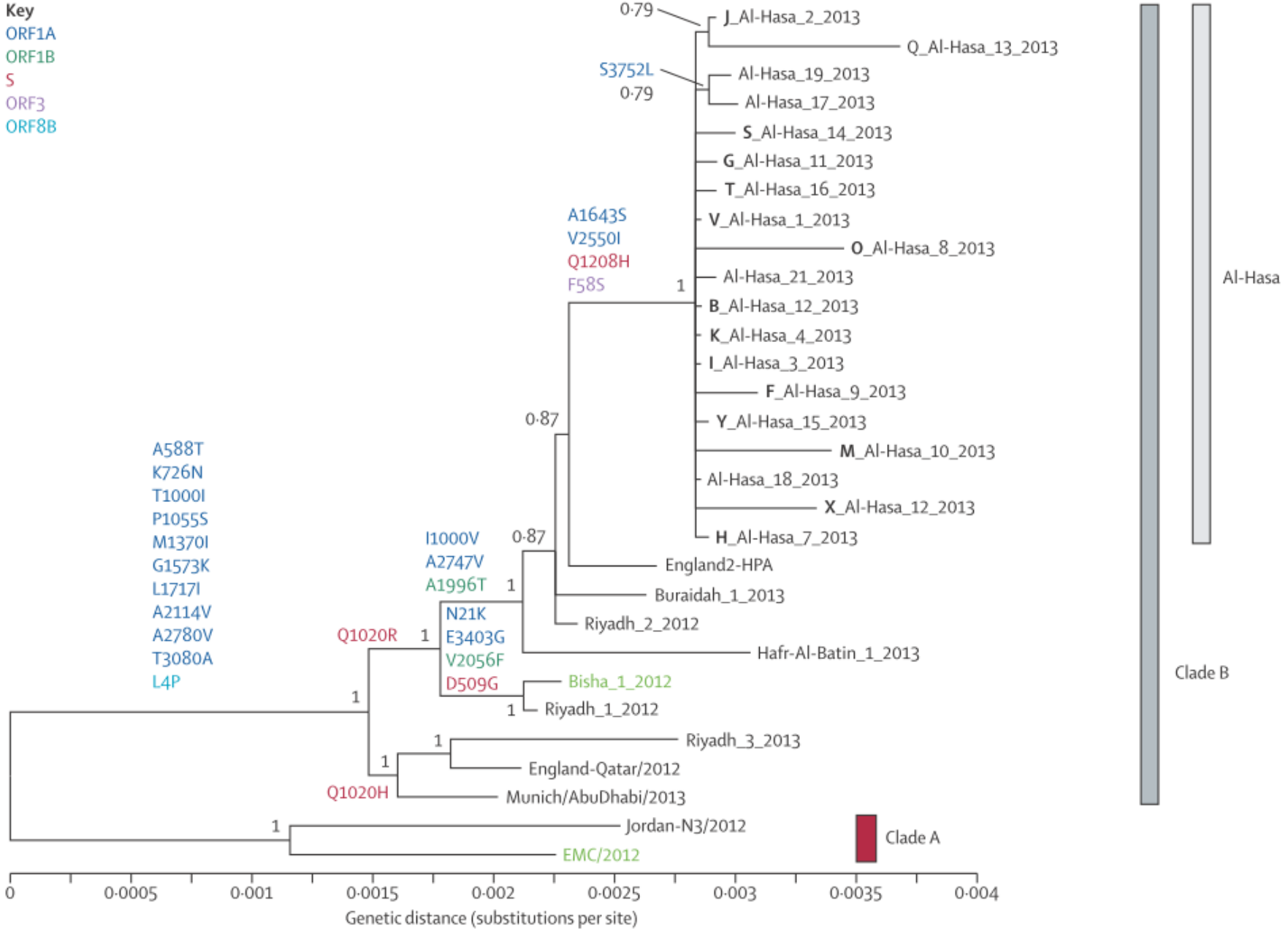


国立感染症研究所　提供




インフルエンザウイルス
コロナウイルス
リアソータント
ミュータント

遺伝子配列の読まれたMERS-CoV

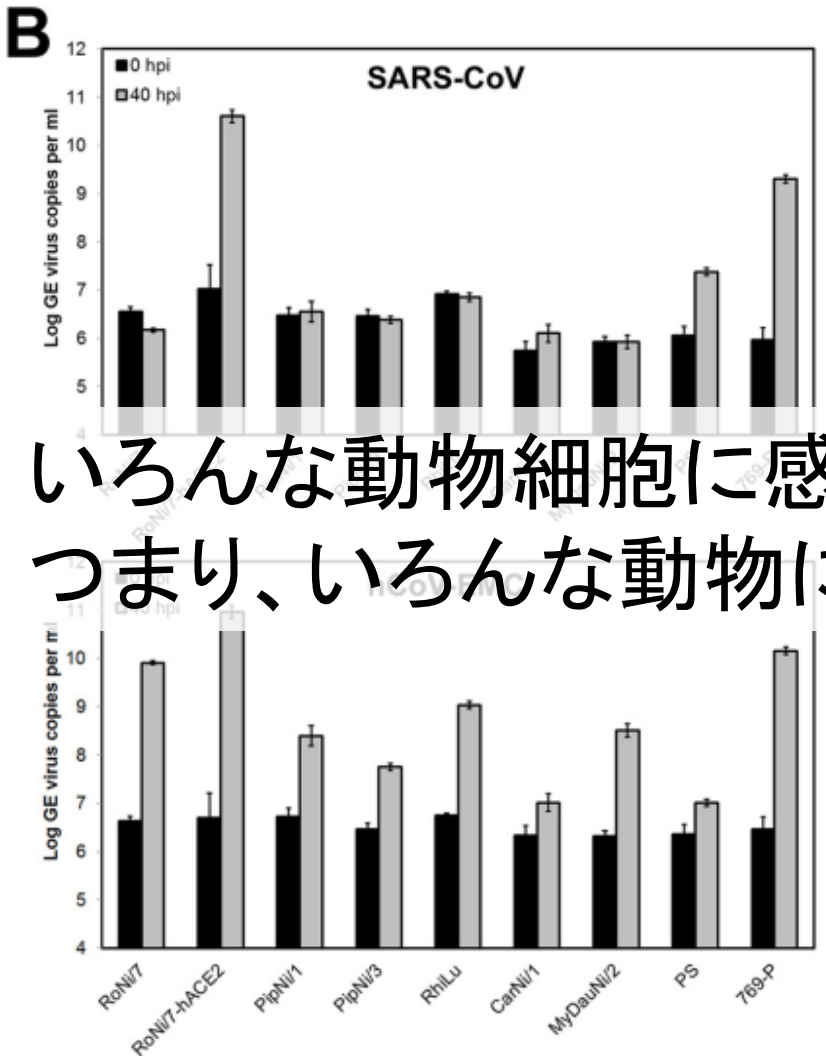


mBio

Human Coronavirus EMC Does Not Require the SARS-Coronavirus Receptor and Maintains Broad Replicative apability in Mammalian Cell Lines

JID

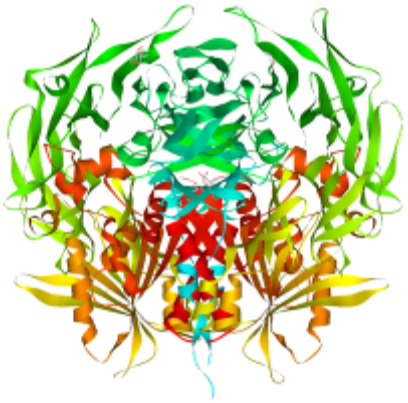
Differential Cell Line Susceptibility to the Emerging Novel Human Betacoronavirus 2c EMC/2012: Implications for Disease Pathogenesis and Clinical Manifestation

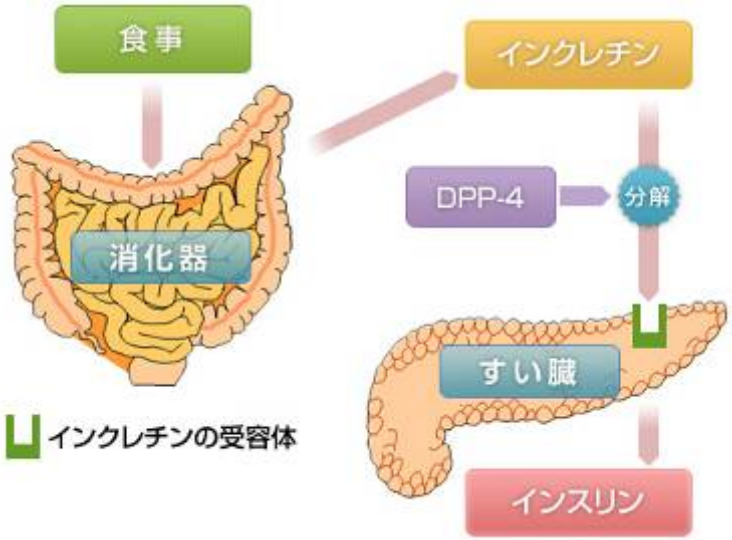


Cell lines	CPE, Grade[a] Day 1	Day 3	Day 5	Immunofluorescence[b] Day 1	Day 3	Day 5
Human						
Respiratory tract						
Hep-2	N	N	N	N	N	N
A549	N	N	N	N	1	5
Calu-3	N	4+	4+	20	40	20
HFL	N	3+	4+	N	90	100
Gastrointestinal tract						
Caco-2	2+	3+	3+	5	80	100
Liver						
Huh-7	2+	4+	4+	30	30	50
Genitourinary tract						
HeLa	N	N	N	N	N	N
HEK	N	4+	4+	1	100	100
Neuromuscular cells						
NT2	N	N	N	N	<1	<1
RD	N	N	N	N	N	N
Raji	N	N	N	N	N	N
H9	N	N	N	N	N	N
His-1	1+	3+	4+	30	70	60
Nonhuman						
Mammals						
LLC-MK2	N	3+	4+	90	100	100
Vero	N	4+	4+	90	90	100
Vero-E6	N	4+	4+	1	90	100
MDCK	N	N	N	N	N	N
CRFK	N	N	N	N	N	N
PK-15	N	2+	4+	N	10	100
RK-13	N	N	N	N	N	<1
CL-1	N	N	1+	<1	40	60
3T3	N	N	N	N	N	N
RK3E	N	N	N	N	N	N
RMC	N	N	N	N	N	N
Chicken						
DF-1	N	N	N	N	N	N
Insect						
C6-36	N	N	N	N	N	N

いろんな動物細胞に感染する。
つまり、いろんな動物に感染するかもしれない

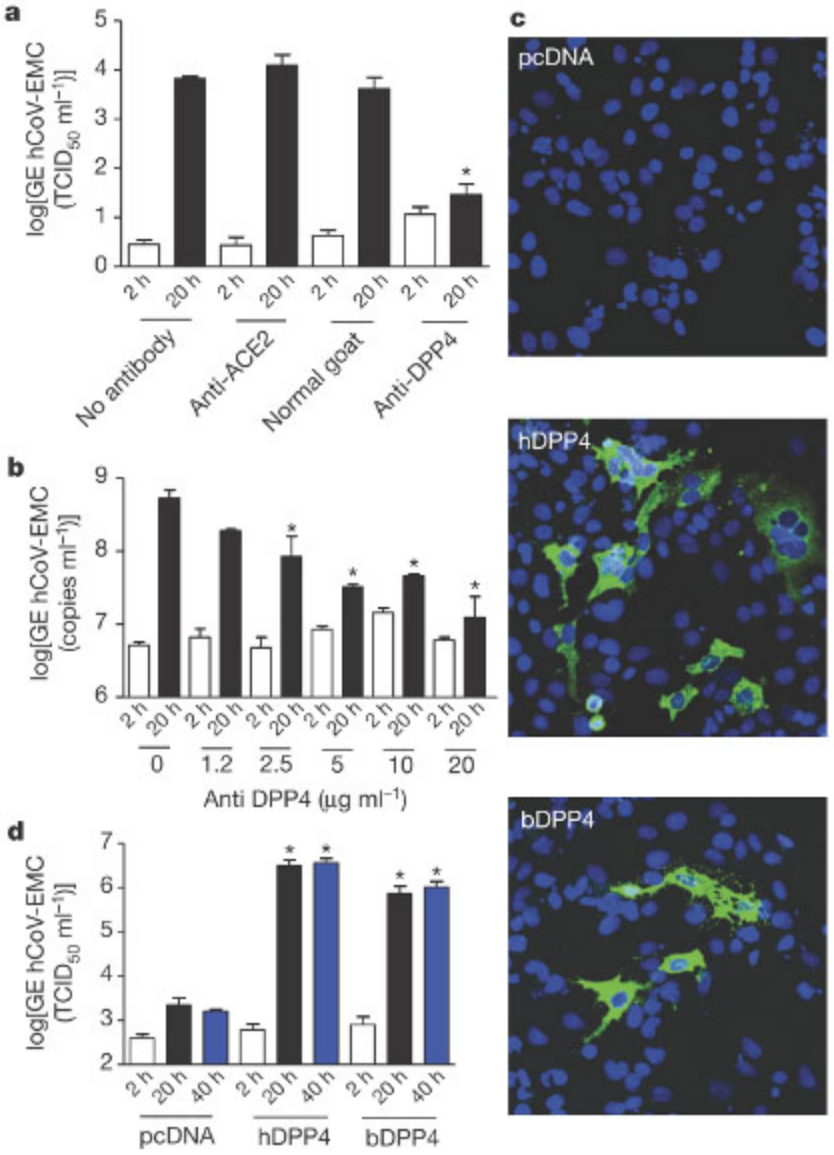
DPP4



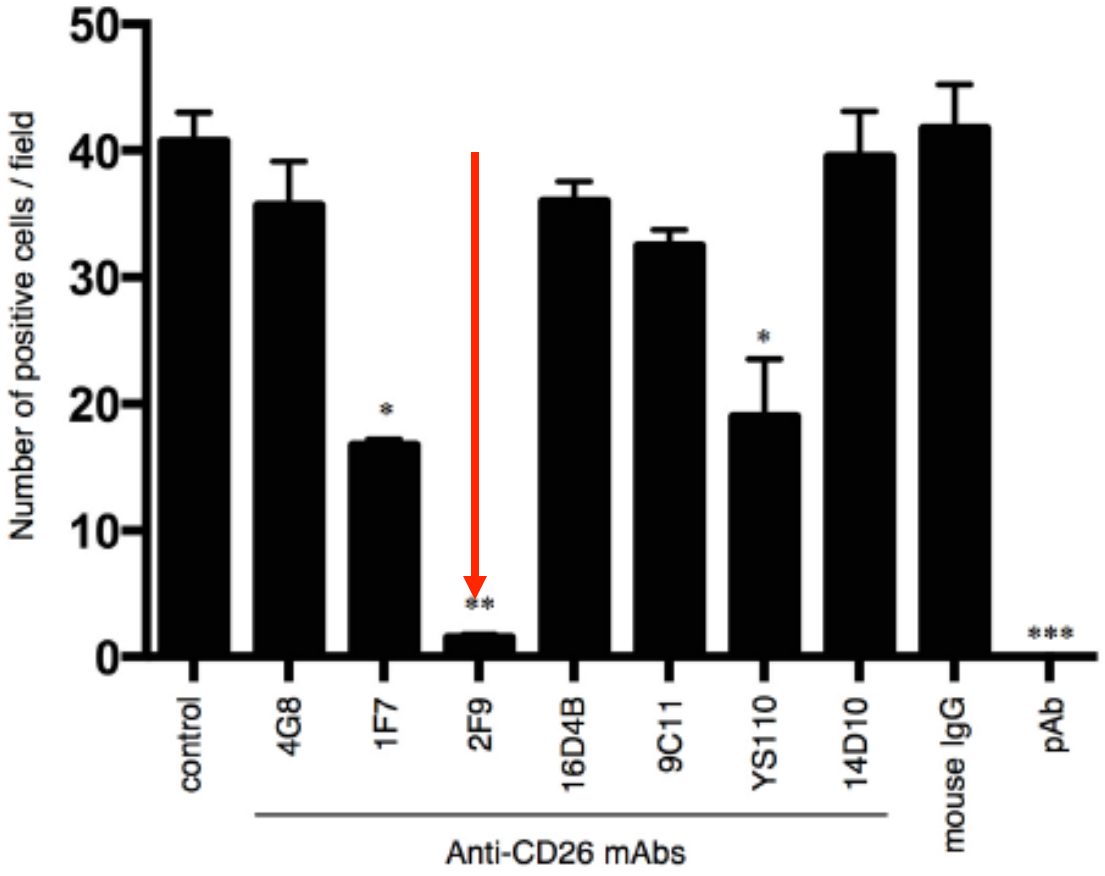


nature

Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC



レセプターに対する抗体は、MERSの感染を阻止する

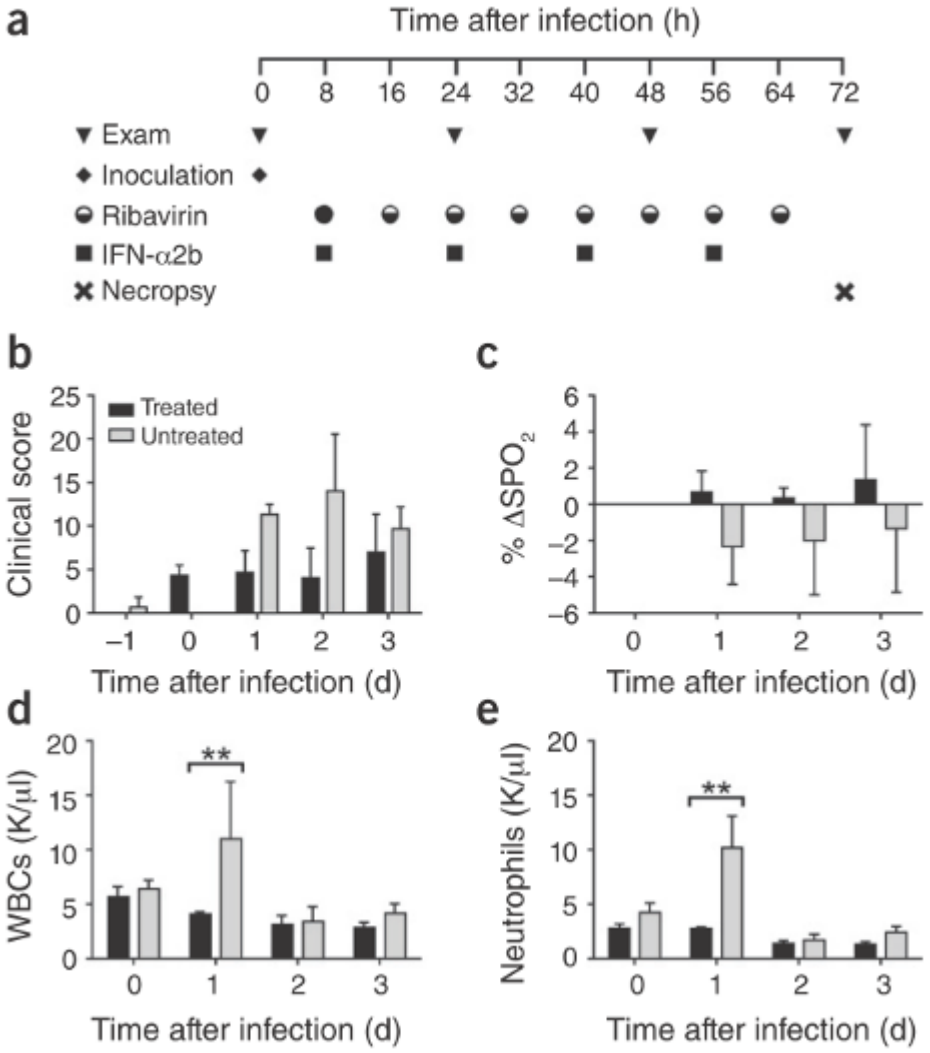


Ohnuma K, J Virol. 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]

JVI FULL TEXT

nature medicine

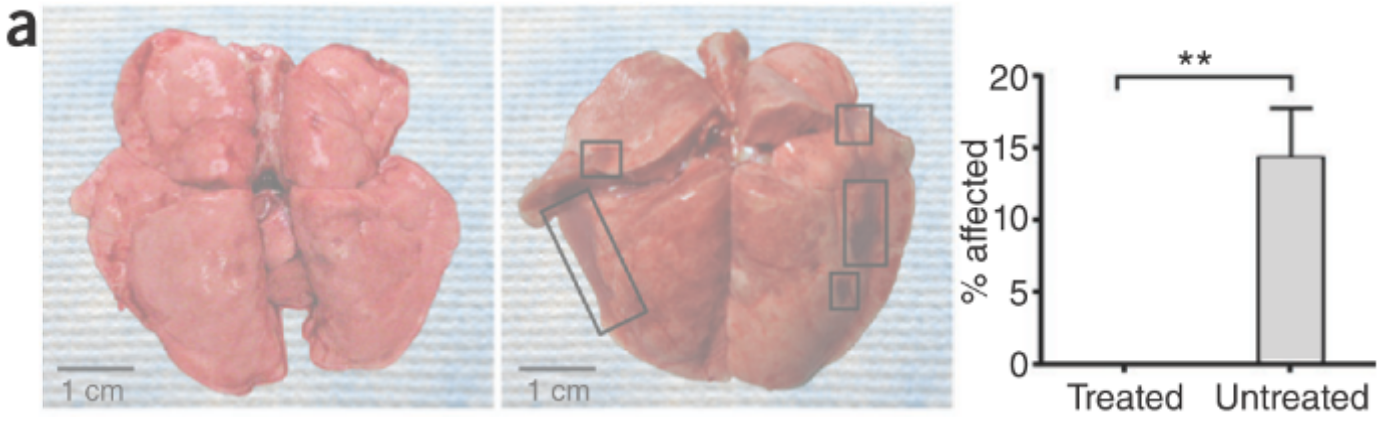
Treatment with interferon-α2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV–infected rhesus macaques



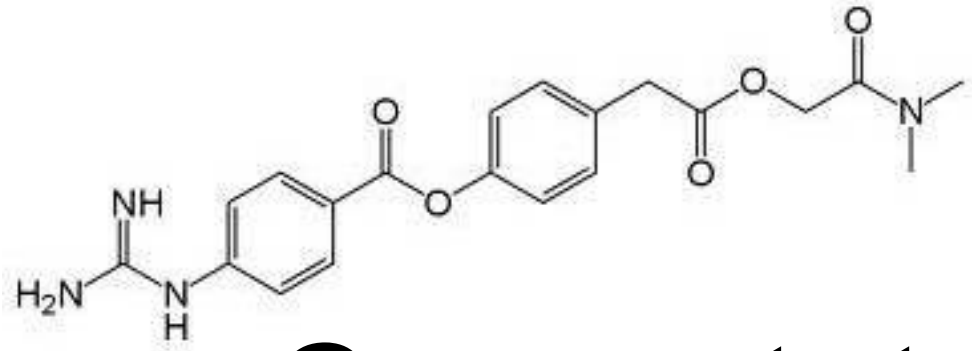
アカゲザル

nature medicine

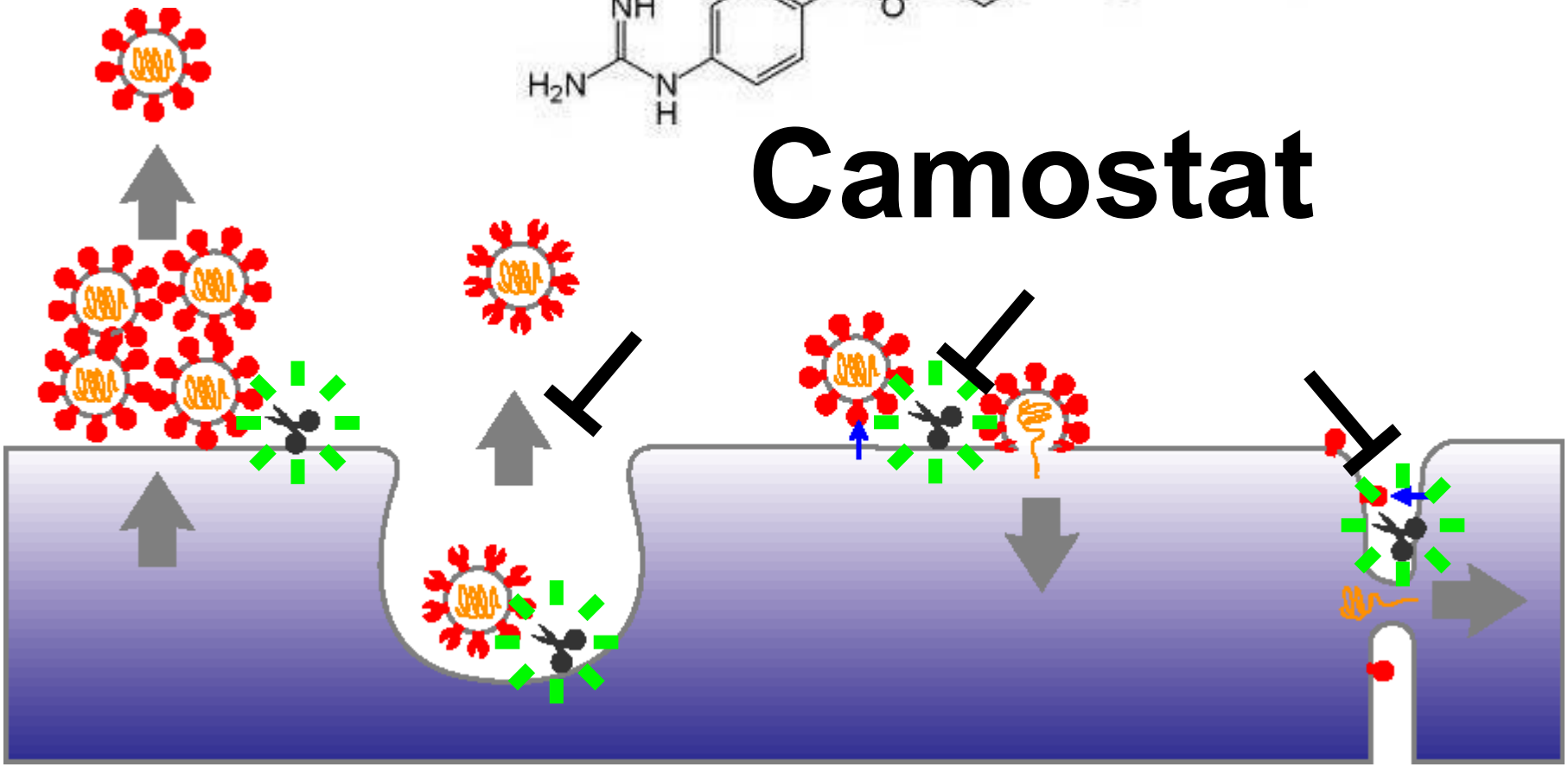
Treatment with interferon-α2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV–infected rhesus macaques



我々の研究



Camostat



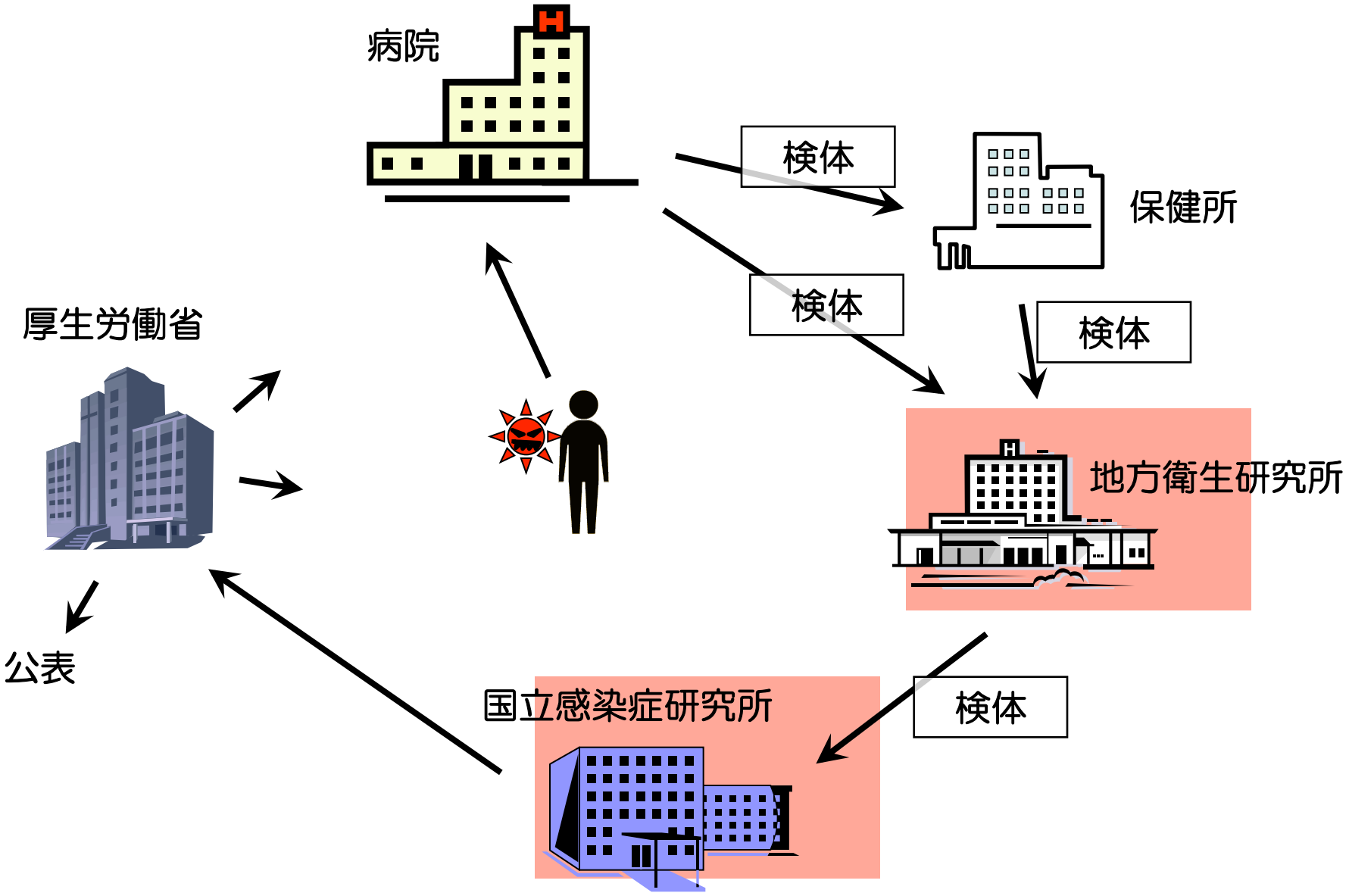
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection Mediated by the Transmembrane Serine Protease TMPRSS2.

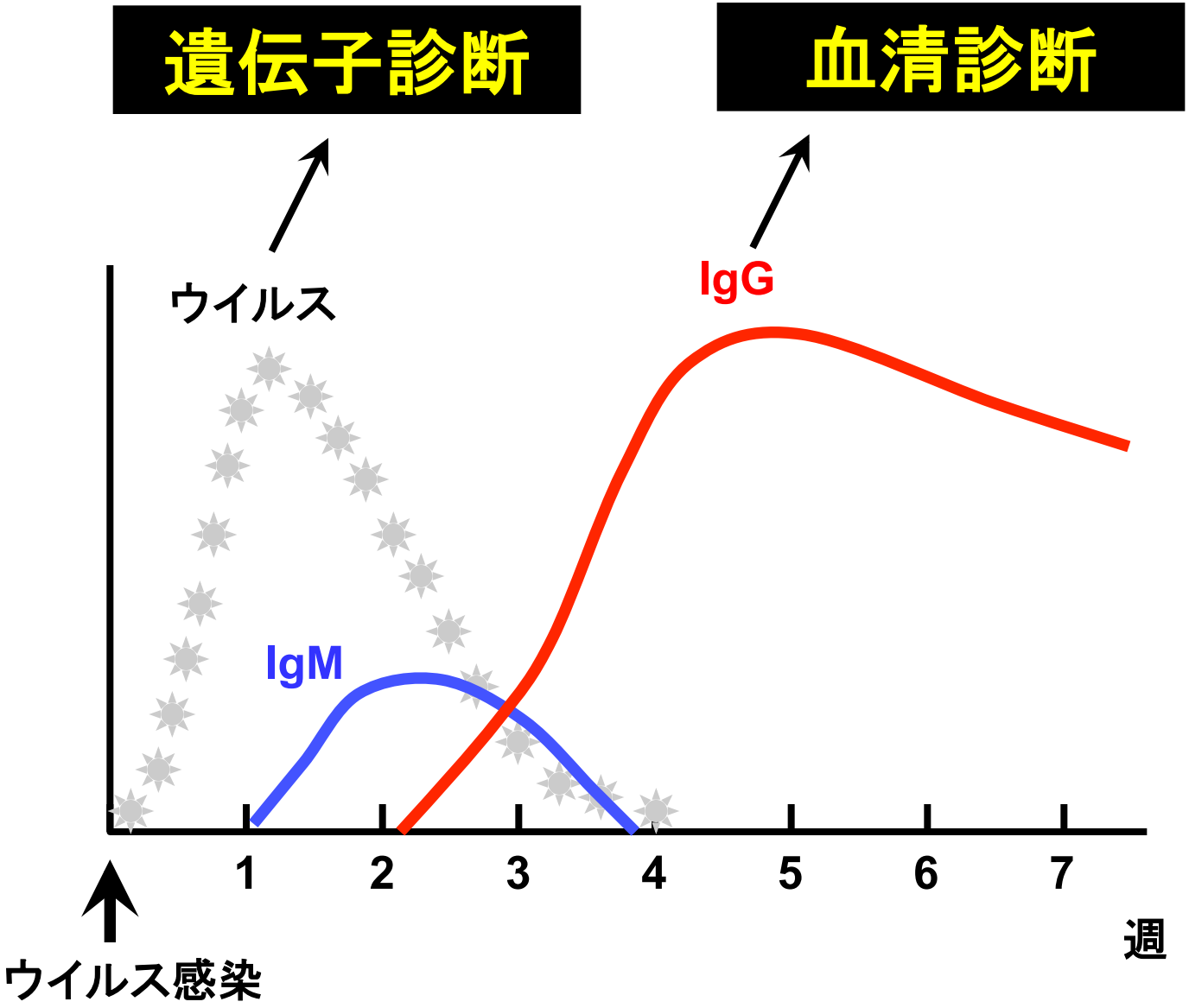
Shirato K, Kawase M, Matsuyama S.

J Virol. **2013** Sep 11. [Epub ahead of print] JVI FULL TEXT

MERSの検査

検査体制




遺伝子診断
血清診断
ウイルス
IgG
IgM
1
2
3
4
5
6
7
週
ウイルス感染

リアルタイムPCR

upE

Sequence of Positive control

Forward Probe Reverse
PC check (VIC) BamH I

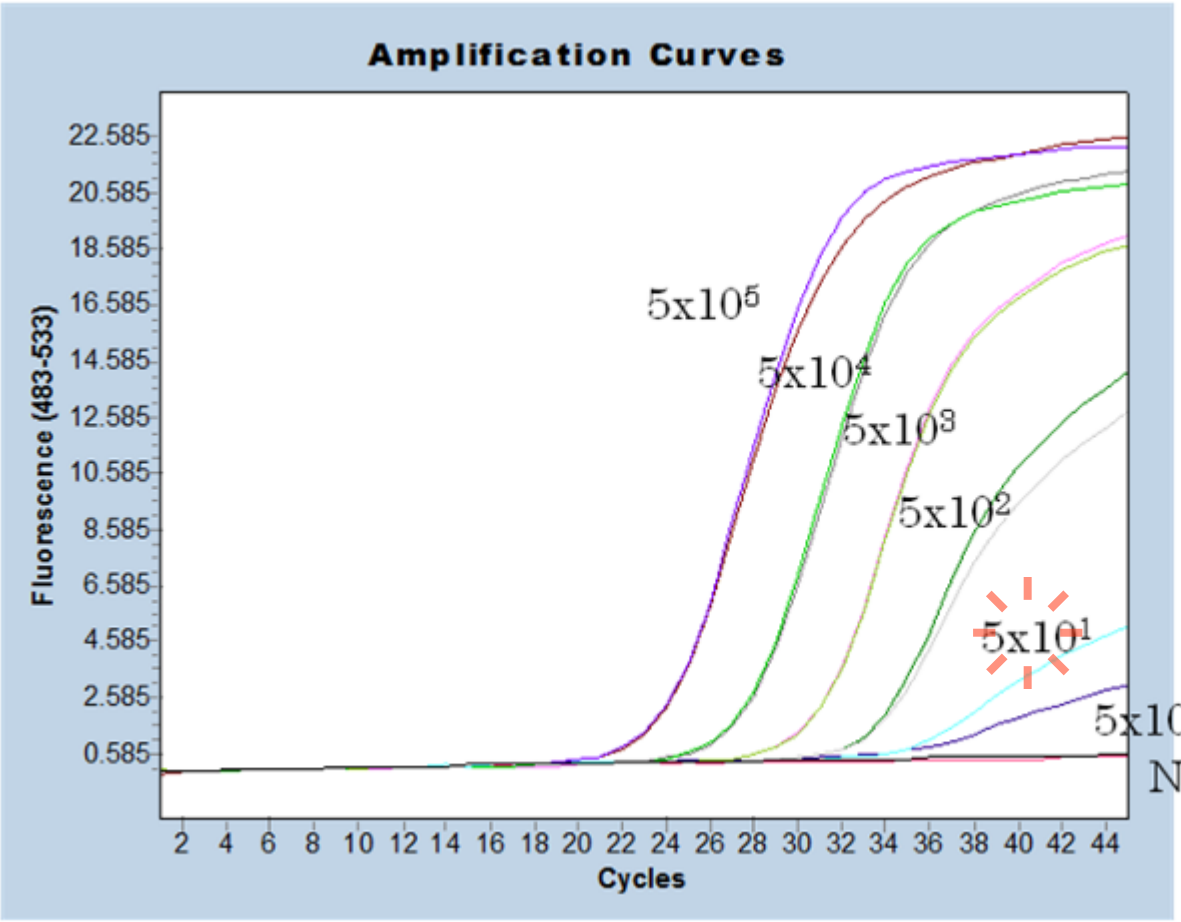
PC check (VIC) +

M13F

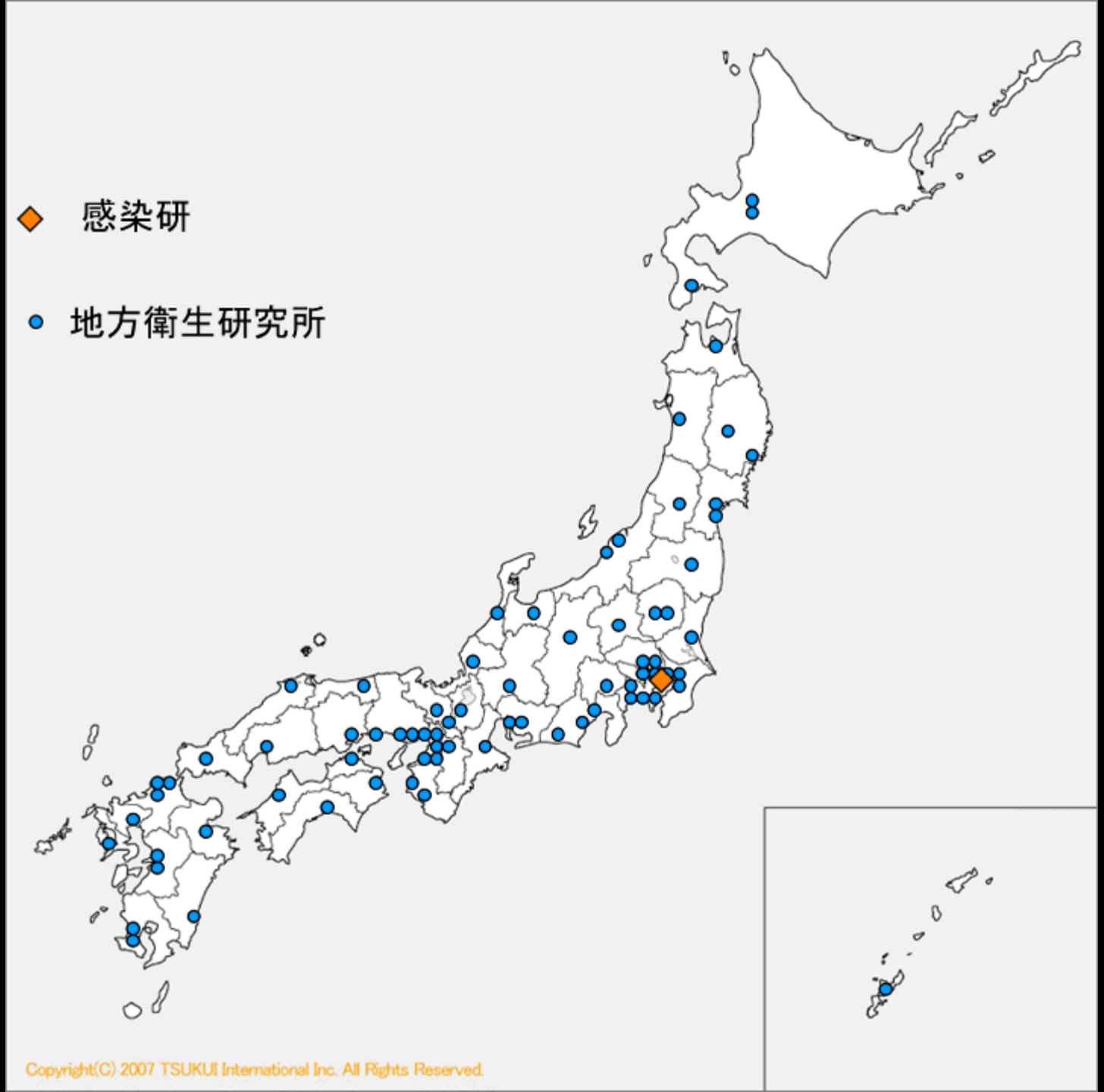
AGG GTTTTCCCAGTCACGAC GTTGTAAAACGAC **TAATA CGACT CACTA TAGGG**
CTTCTCATGGTATGGTCCCTGTAATACACACCAAACCATTATTTATTAGAAACTTCGATCAGCGTTGCAG
CTGTTCTCGTTGTTTTTATTTGCACTCTTCCACTTATATAGAGTGCACTTATATTAGCCGTTTTAGTAAGAT
TAGCCTAGTTTCTGTAACTGACTTCTCCTTAAACGGCAATGTTTCCACTGTTTTCGTGCCT**GCAACGCG**
CGATTCAGTTC**CTCTTCACATAATCGCCCCGAGCTCG**GGATCCAGCTAGCGCATTGGATCTCGC**TATG**
GGTCCCGTGTAGAGGCTAATCCATTAGTCTCTCTTTGGACATATGGAAAACGAACTATGTTACCCTTTG
TCCAAGAACGAATAGGGTTGTTCATAGTAAACTTTTTCATTTTTACCGTAGTATGTGCTATAACACTCTT
GGTGTGTATGGCTT GGTCATAGCTGTTTCCTG TG

M13R

リアルタイムPCR



Copies	Ct
$5x10^5$	23.94
$5x10^4$	27.595
$5x10^3$	30.65
$5x10^2$	33.255
$5x10^1$	35.395
$5x10^0$	>40



Copyright(C) 2007 TSUKUI International Inc. All Rights Reserved.

国立感染症研究所の対応

日本へのウイルスの侵入を想定して
検査システムを準備する

国立感染症研究所（NIID）

BSL3実験室

検査法開発
① 遺伝子診断
② 血清診断
③ 病理診断

ウイルス学的研究
① 感染機構
② 病態発現機構
③ 遺伝子解析

情報の精査
① 最新情報の公開

⇔ **地方衛生研究所**
保健所
検疫所

⇔ **WHO**
WPRO

→ **WEBページでの**
情報発信

NIID 国立感染症研究所
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

ホーム | 研究所の概要 | 所長挨拶 | アクセス | 関連リンク | お問い合わせ

お知らせ

- 採用情報
- 調達情報
- 情報公開
- 公開講座・研修
- その他

感染症情報

- 疾患名で探す

英字

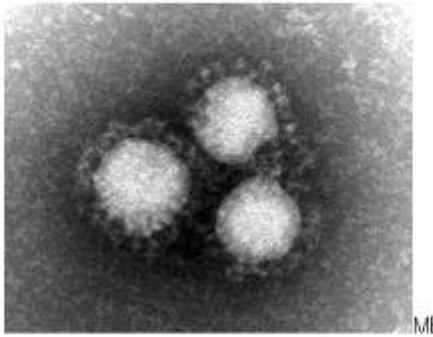
A群溶レン菌感染症
Bウイルス病
HIV/AIDS
HTLV-1関連疾患
MERS
NAGビブリオ感染症
Q熱
RSウイルス感染症
SARS

ア行
カ行

中東呼吸器症候群(MERS)

中東呼吸器症候群(MERS)とは

MERSは2012年に中東へ渡航歴のある症例から発見された新種のコ
症である。2013年7月23日現在、アラビア半島およびヨーロッパ、チュ
からウイルスが検出され、うち45人が死亡している。ヨーロッパとチュ
いずれもアラビア半島へ滞在した者あるいはその接触者であった。感
期を経て、重症の肺炎、下痢、腎障害等を引き起こす。感染者は50歳
での致死率は高い。死亡例のほとんどは糖尿病や心肺疾患などの他
。このウイルスに対抗するための特別な治療薬やワクチンは無く、集
療法となる。ヒトからヒトへの感染は限定的で、家族や病院での濃厚
るものの、市中において肺炎患者から肺炎患者を連続的に生じさせる
ヒトへの感染」は起こっていない。今のところ地域流行に留まっている
ルスが検出されたにもかかわらず全く症状を示さない不顕性感染も報
広がりは定かでない。世界保健機関(WHO)は関係国と情報のやり取
なっているが、今のところ国際的な緊急事態には至っていないと判断
がる警戒水準の引き上げはおこなっていない。



MERSコロナウイルスの電

(国立感染症研究所 ウイルス第三

症例定義

国内発生状況

現在国内では発生はありません。

Q&A

2013年5月23日 WHOによる「よくあるご質問」(訳:IDSC)

国立感染症研究所による情報

2013年7月29日 MERSコロナウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応(更新) NEW

2013年6月12日 MERSコロナウイルスによる感染事例に関するリスクアセスメントと対応

世界保健機関(WHO)による情報

Global Alert and Response(GAR)

2013年5月25日 新型コロナウイルス(nCoV)の概要と文献に関する更新(2013年5月17日更新)(訳:IDSC)

- コロナウイルス感染症ポータルサイト

外国情報(ECDC、HPAなど)

- 欧州疾病対策センター(ECDC)のポータルサイト
- 英国健康保護庁(HPA)のポータルサイト
- 米国疾病予防管理センター(CDC)のポータルサイト
- ドイツ ロベルト・コッホ研究所(RKI)症例報告

厚生労働省による情報

2012年11月30日 新種のコロナウイルスによる感染症の発生について(症例定義の変更) [結核感染症課長通知]

2012年09月26日 新種のコロナウイルスによる感染症の発生について(情報提供及び協力依頼) [結核感染症課長通知]

検疫所による情報

2013年07月26日 サウジアラビアへの巡礼者に対するMERS(マーズ)コロナウイルスに関する暫定的な渡航時の助言(WHO) NEW

2013年07月 中東呼吸器症候群(MERS)の発生状況について(更新36)(WHO) NEW