

## 解 説

# 多様なエンテロウイルスの中には 1 型糖尿病と 関係しているウイルスも存在？

生 田 和 良

### [要旨]

エンテロウイルス属は、ピコルナウイルス科を構成する 17 属の 1 つである。ピコルナ(picorna)とは、小さな(pico)ウイルス粒子で、RNA(rna)をゲノムとすることを意味している。ピコルナ科のウイルスの中で、ヒトの疾病に関与しているウイルス属は、エンテロウイルス属(ライノウイルス属は、最新のウイルス分類ではこのエンテロウイルス属の一部として分類されている)、ヘパトウイルス属、パレコウイルス属、コブウイルス属、カルジオウイルス属である。エンテロウイルス属のウイルスには多くの血清型が存在し、引き起こす病気の臨床症状も多様である:世界保健機関(WHO)のプロジェクトで地球上からの根絶を目指しているポリオ(正式には急性灰白髄炎;脊髄性小児麻痺とも呼ばれる)を引き起こすポリオウイルス;現在大流行している夏風邪の一種の手足口病を引き起こすエンテロウイルスやコクサッキーウイルス(ヘルパンギーナもコクサッキーウイルス感染が原因);また主に春と秋に多い風邪の原因となっているライノウイルスなどである。今回は、このエンテロウイルス属について概説するとともに、「エンテロウイルス感染と1型糖尿病」という興味深い話題についても言及したい。

キーワード: ピコルナウイルス科、エンテロウイルス属、ポリオ、手足口病、ヘルパンギーナ、風邪、1 型糖尿病

### はじめに

ポリオウイルスやエンテロウイルスなどに代表されるピコルナウイルス科のウイルス(ゲノムは、プラスセンス一本鎖 RNA)は極めて多様な集団である<sup>1)</sup>。このウイルス科に属するウイルスは、ノロウイルスやロタウイルスなどと同様、エンベロープを持たないためにアルコール消毒が効かないので、次亜塩素酸ナトリウムを用いる必要がある。ピコルナウイルス科に属するウイルスの多くは、腸などの消化器系で感染・増殖する。また、エンベロープを持つインフルエンザウイルスや新型コロナウイルスのように、一部のピコルナウイルス科のウイルスは呼吸器系に感染する。

ピコルナウイルス科のウイルスは、さまざまな年齢層を標的として感染するが、特に小児に病気を引き起こすウ

イルスが多く存在する。例えば、エンテロウイルスやライノウイルスは、全年齢層に感染するが、小児に多く見られる。また、パレコウイルスは新生児や早期乳児に重篤な感染症を引き起こす<sup>2)</sup>。一方で、A 型肝炎ウイルスの感染は成人にも多く見られ、特に特定のリスクグループにおいて高い感染率を示す<sup>3)</sup>。このように、ピコルナウイルス科のウイルスは、ウイルスの種類によって影響を受ける年齢層が異なっている。

ピコルナウイルス科は、多くのウイルス属から構成され、さらに多くの血清型が存在する。同じ名前が付けられているウイルスであっても、血清型が異なる場合、免疫学的には別物ということの意味する。したがって、以前感染したウイルスと同じ名前であっても、血清型が異なっている

ウイルスに再度感染することがある。また、ワクチンもそれぞれの血清型のものに対する開発が必要となる。

## ヒトに疾患を引き起こすピコルナウイルス科のウイルス

### 1) エンテロウイルス属

主に、小児によく見られる感染症の原因となる。経口感染や糞口感染を通して感染が拡大していく。このエンテロウイルス属に属するウイルスの多くは、主に夏から秋にかけて流行する。以下、代表的なウイルスについて概説する。

#### ①ポリオウイルス

主に2種類のポリオワクチンが使われている<sup>4)</sup>。

- ・不活化ポリオワクチン (IPV)：不活化(死んだ)ポリオウイルスを使用しており、注射によって投与される。
- ・経口生ポリオワクチン (OPV)：弱毒化された生きたポリオウイルスを使用しており、経口で投与される。OPVは腸管免疫を誘導するため、ウイルスの伝播を防ぐ効果がある。

ヒトにのみ感染するポリオウイルスには、3つの血清型(1型、2型、3型)が存在する。感染しても、そのほとんどの場合は症状が認められない。ごくまれに、ポリオウイルスが脊髄の一部に入り込み、手足に麻痺が生じ、一生後遺症を残す場合もある。

問題はOPV接種の場合、長期間増殖・伝播する間に、ごくまれに変異して、野生型ポリオウイルスと同様の病原性を獲得する場合がある。野生型ポリオウイルス(WPV)と区別して、ワクチン由来ポリオウイルス(VDPV)と、それぞれのウイルスによる患者として特定されている。そこで、現在ではVDPVを産み出さないために、多くの国で不活化ワクチン接種に変更(わが国は2012年9月より不活化ワクチンの定期接種が開始)している。しかし、WHOの6つの地域(アフリカ、アメリカ、南東アジア、ヨーロッパ、東地中海、西太平洋)の内、日本が属している西太平洋地域では、2024年8月時点で、中国、フィリピン、ベトナム、カンボジア、ラオス、パプアニューギニア、モンゴル、8つの太平洋島嶼国ではOPVを使用し続けている。

1988(昭和63)年5月の世界保健総会における決議に基づき、WHOによるポリオ根絶に向けた取り組み(世界ポリオ根絶計画 Global Polio Eradication Initiative (GPEI))<sup>5)</sup>が推進されている。GPEIは、各国政府が主導し、国際ロータリー、WHO、米国疾病予防管理センター(CDC)、ユニセフ、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、Gavi ワクチンアライアンス(スイス)の6機関が中心となって推進する官民パートナーシップである。1988年以降、ポリオ感染者数は99.9%減少したが、野生型ポリオの伝播をまだ阻止できていない国(パキスタンとアフガニスタン)が存在しており、世界的に大きな懸念事項となっている。

#### ②コクサッキーウイルス

A群とB群が存在する。血清型は、A群が1~22型及び24型(23型はエコー9型に統合)、B群は1~6型存在する。このウイルスは、現在流行している手足口病(A群のA16とA6)を引き起こす。類似の感染症であるヘルパンギーナ(A4)の原因にもなっている。

#### ③エコーウイルス

このウイルスに感染すると、発熱、頭痛、筋肉痛など多岐にわたる症状を示すが、まれに無菌性髄膜炎や呼吸器感染症を引き起こす場合がある。

#### ④エンテロウイルス71 (EV71)

EV71は、手足口病の原因となるウイルスの1つであるが、重症化すると脳炎や無菌性髄膜炎など中枢神経系に影響を及ぼすことがあり、アジア諸国で不活化ワクチンの開発が進められている。中国のSinovac社は、EV71株(遺伝子型C4)を用いた不活化ワクチンが第3相試験で優れた安全性と免疫原性(手足口病やヘルパンギーナの予防に高い効果を認めている)を示したと報告している<sup>6)</sup>。また、台湾はベトナムとの共同研究として、国家衛生研究院(National Health Research Institute)がEV71株(遺伝子型B4)を用いた不活化ワクチンの臨床開発を進め、同様に高い安全性と予防の有効性を確認している<sup>7)</sup>。

## ⑤エンテロウイルス 68 (EV68)

主に、呼吸器感染症を引き起こし、鼻水、咳、倦怠感、微熱などが現れる。特に、喘息を持つ小児は重症化しやすい。

また、急性弛緩性麻痺 (AFP) を引き起こし、小児に深刻な影響を及ぼす可能性がある。この AFP は、ポリオ患者に見られる麻痺と類似の症状を呈する。このため、ポリオ根絶の取り組みの一環として、その監視が重要と考えられている。

## ⑥ライノウイルス

ライノウイルスは、国際ウイルス分類委員会 (ICTV) の最近の分類法によりエンテロウイルス属に含まれている。このウイルスは、一般的な風邪の原因となる。33°C の環境でしか増えない特徴を持っていることから、主に鼻や喉に感染する。感染経路は飛沫感染や接触感染である。特に、春と秋に多くの感染者が発生する。

## 2) ヘパトウイルス属

## ①A 型肝炎ウイルス

経口感染で感染拡大し、急性肝炎を引き起こす。他のピコルナウイルス科に属するウイルスに比べ、培養細胞での増殖性が極端に低い。

## 3) パレコウイルス属

## ①ヒトパレコウイルス

多くの血清型や遺伝子型の存在が知られている。一部のウイルスはエコーウイルスに再分類されている。

## ②パレコウイルス A3

新生児や早期乳児に感染すると、敗血症や髄膜脳炎を引き起こすなど、重症化する場合がある。

## 4) コブウイルス属

## ①アイチウイルス

1989 年、愛知県で牡蠣が原因と推定された胃腸炎の集団感染から分離されたウイルスである。酸や熱に耐性

を示す。

## 5) カルジオウイルス属

カルジオウイルス属のウイルスは、げっ歯類を自然宿主とするウイルスとして知られている。マウス脳心筋炎ウイルス (EMCV) 種は、マウスに心筋炎、脳炎、脾炎を引き起こす。興味深い点は、このウイルスは糖尿病モデルとしても利用されてきたことである<sup>8), 9)</sup>。一方、同属のタイロウイルス種はマウスに脳脊髄炎や脱髄を引き起こすタイラー脳脊髄炎ウイルス (多発性硬化症のマウスモデル作製に利用)<sup>10)</sup>とラットに不顕性感染するタイラー様ラットウイルスの亜種に分類される。

1981 年に不明熱の生後 8 カ月の娘の便から分離されていたウイルスが、2007 年になってカルジオウイルス属に分類されることになり、初めてのヒトカルジオウイルスの同定となった<sup>11)</sup>。このウイルスは報告者のミドルネームから Saffold ウイルスと呼ばれている<sup>12)</sup>。上記のタイラー脳脊髄炎ウイルスと極めて高い遺伝的相同性を示す。その後、このウイルスは上気道炎や胃腸炎の患者から分離され、またこのウイルスに対する抗体保有率は、日本の 8 歳以上の小児の 75% 以上が陽性であった。したがって、他の多くのウイルスと同様に、幼少期に初感染し、特別の症状を示すことなく、不顕性感染として経過していると考えられている<sup>13)</sup>。マウスを用いて多発性硬化症 (ヒトの難病) のモデルとして用いられてきたウイルスに類似するヒト由来 Saffold ウイルスであるが、最近では内分泌系や神経系などの研究に広がっており、マウスモデルで示された多発性硬化症との関連性についての記事は認められない。

## ウイルス感染と糖尿病

同様に、糖尿病のマウスモデルとして用いられてきた、EMCV に高い遺伝的相同性を示すヒト由来ウイルスについての報告は認められない。

現在のところ、糖尿病の誘導に関わる可能性が示唆されているウイルスとして、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) とエンテロウイルス属のコクサッキー B ウイルスがある<sup>14)</sup>。

### ①COVID-19と糖尿病の関連性<sup>15), 16), 17)</sup>

糖尿病とは、血糖値を下げる働きをしているインスリンの分泌量が低下、もしくは正しく分泌されているにもかかわらずインスリンの働きが低下することにより、慢性的に高血糖状態が持続する病気である。糖尿病には1型と2型がある。1型糖尿病は、膵臓のβ細胞が自己免疫反応によって破壊されることによりインスリン産生能が低下する病気であり、遺伝的要因と環境的要因の両方が関与しているといわれている。一方の2型糖尿病は、肥満や過食、運動不足などの生活習慣、また加齢に伴うインスリン分泌量の低下、遺伝的要因など、様々な要因が関係してインスリン分泌量の低下やインスリン作用不足になることで生じる。

基礎疾患として患っている糖尿病患者の重症化に、SARS-CoV-2が関わっていることはよく知られている。また、コロナ禍で子どもや若者の学校閉鎖や外出自粛などが関係しているのか、2型糖尿病患者が増えている。一方、同じ子どもや若者の間で、β細胞の破壊によって、インスリンの分泌がされなくなることに起因する1型糖尿病患者が増えているという調査結果も発表されている。

### ②エンテロウイルスと糖尿病の関連性<sup>14), 18)</sup>

エンテロウイルスは、コクサッキーウイルスおよびアデノウイルスの受容体(CAR)を介して膵島にある膵臓β細胞に感染することができる<sup>14), 19), 20)</sup>。膵臓内のランゲルハンス島に存在する膵島のβ細胞は、インスリンというホルモンを合成・分泌する役目を担っている。この機能が低下したり、生まれつき遺伝子的に機能しなかったりすると糖尿病と診断されることになる。CARを介してエンテロウイルスが感染し、増殖するとβ細胞を死滅させる結果となり、β細胞によるインスリン分泌の低下を招くことになる。最近、抗ウイルス薬が1型糖尿病患児のインスリン産生能の低下を抑制する可能性について報告され<sup>19), 20)</sup>、エンテロウイルスの感染に起因する1型糖尿病を引き起こすという、上記の可能性を支持する結果となっている。

2011年、エンテロウイルス感染と1型糖尿病の関連性がメタアナリシス(複数の独立した研究結果を統計的に統

合し、全体としての結果を評価する手法)で示された<sup>21)</sup>。

2012年から2020年にかけて、さまざまな研究がこのテーマで検討されてきた。また、2021年中国の研究者が最新のメタアナリシスを行った結果、エンテロウイルス感染による1型糖尿病リスクを予測できることが示唆された<sup>22)</sup>。

今回、ここで紹介したエンテロウイルスに関する研究アプローチの多くは疫学的手法によるもので、直接の因果関係が示されたとは言い難いが、環境的要因としてのウイルス感染が関与している可能性ということで、魅力的な、興味ある研究対象である。

### ③1型糖尿病の発症を防ぐワクチンの開発に着手、臨床試験を開始<sup>23)</sup>

タンペレ大学の研究では、1型糖尿病発症の徴候を示す小児では、そうでない小児に比べて少なくとも1年以上前にエンテロウイルスに感染している確率が有意に高いことが確かめられた。膵臓のインスリン産生細胞に対する自己免疫プロセスが、エンテロウイルスによって誘導される可能性があるという。この自己免疫プロセスは、感染から数カ月後に開始され、ゆっくりと進行する発症メカニズムが関わっていると考えられている。

タンペレ大学の研究チームは、まずヒトの体内にある100種類以上のエンテロウイルス属型を調査し、1型糖尿病と関係しているとみられる、6つの血清型のコクサッキーBウイルスを特定した。これらのウイルスに対する感染予防が期待できる多価ワクチン(ホルマリン不活化)の開発をフィンランドの単一施設で実施し、安全性と忍容性に関する第1相臨床試験を実施し、十分な中和抗体価の上昇を認めている。血清型に対する主要評価項目ヒトを対象とした第3相試験においても、有望な結果が得られている。

ただ、エンテロウイルスの感染と1型糖尿病の発症の関連はすべてが解明されているわけではなく、エンテロウイルスのみが糖尿病発症の原因にはならないが、遺伝的に感染しやすい人ではその可能性が高くなると考えられている。このワクチンの開発に成功すれば、多くの子どもの1型糖尿病発症を抑制できる可能性がある。

## あとがき

ウイルスの増殖には宿主細胞の助けが必須であるが、エンテロウイルスの場合はその多くが溶解感染を引き起こし、持続感染は起こしにくいと考えられる。糖尿病という慢性疾患に関係するとすれば、このウイルスの持続感染を成立させる機序の解明が興味の対象となる。SARS-CoV-2 の感染も、感染急性期は溶解感染を引き起こすが、糖尿病との関係ばかりではなく、長引くさまざまな後遺症で悩んでいる人が多いことから、このウイルスにおいても、同様の持続感染機序の解明が重要視されている<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>。

最近、ピコルナウイルス科のウイルスに共通する、プラスセンス一本鎖(センス一本鎖;ウイルスの遺伝情報を直接コードしている)RNAを持っているEMCVをモデル系として使い、ウイルスのタンパク質合成機序の解明が進められている<sup>26)</sup>、<sup>27)</sup>。感染宿主細胞に取り込まれてすぐにタンパク質合成が開始され、ウイルスの効率の良い増殖性につながっている。一方のマイナスセンス一本鎖(アンチセンス一本鎖;ウイルスの遺伝情報の逆相補配列を持つ)RNAやDNAをゲノムとするウイルスは、感染した宿主細胞内で逆転写や核への移行といった段階を経て初めてタンパク質合成が開始できる。実際、EMCVは極めて高い翻訳効率を示す。このセンス一本鎖RNAは、宿主細胞の翻訳系(eIF4GとeIF4A)を利用して効率よく増殖する機構につながっている。すなわち、このウイルスが宿主細胞の翻訳系を乗っ取っている系が解明された<sup>27)</sup>。この新しい作用機序に関連して、エンテロウイルス増殖抑制機序解明に繋がるのであれば、溶解感染が主な感染機序であるエンテロウイルスがどのようにして持続感染を成立させ、慢性の疾患の原因となり得るのか、大変重要な研究対象になると思われる。

## 参考資料

- 1) ピコルナウイルス科. Wikipedia.  
<https://ja.wikipedia.org/wiki/ピコルナウイルス科>
- 2) パレコウイルスとは - 小児のパレコウイルス感染症 (科学研究).  
<https://www.med.niigata-u.ac.jp/ped/parechovirus/about/>
- 3) IASR 40(9), 2019【特集】A型肝炎 2015年～2019年3月現在. IASR 40, 2019.  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/hepatitis-a-m/hepatitis-a-iasrtpc/9107-475t.html>
- 4) ポリオワクチン. MSD マニュアル 家庭版.  
<https://www.msmanuals.com/ja-jp/home/16-感染症/予防接種/ポリオワクチン>
- 5) 世界的なポリオ根絶に向けた対応について. 厚生労働省.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/polio/index\\_00001.html#](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/polio/index_00001.html#)
- 6) Zhu F, Xu W, Xia J, Liang Z, Liu Y, Zhang X, et al: Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med.* 2014; 370: 818-828.
- 7) Nguyen TT, Chiu CH, Lin CY, Chiu NC, Chen PY, Vy Le TT, et al: Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 1708-1717.
- 8) 九州大学医学部保健学科. ウイルス感染が原因の1型糖尿病 原因遺伝子を世界で初めて発見. [Terahata] 日本医療・健康情報研究所 2015年4月14日. <https://dm-net.co.jp/calendar/2015/023315.php>
- 9) Izumi K, Mine K, Inoue Y, Teshima M, Ogawa S, Kai Y, et al: Reduced Tyk2 gene expression in beta-cells due to natural infection determined susceptibility to virus-induced diabetes. *Nat Commun.* 2015; 6: 6748.
- 10) 井上敦, 高昌星. タイラー脳脊髄炎ウイルスによる免疫性脱髄疾患. *信州医誌* 1995; 43: 405-415.
- 11) 大原義朗, 姫田敏樹. 第44回日本小児感染症学会教育講演. 新しいピコルナウイルス感染症 —ヒトカルジオウイルスを中心に—. *小児感染免疫* 2013; 25: 446-451.

- 12) Jones MS, Lukashov VV, Ganac RD, Schnurr DP. Discovery of a novel human picornavirus in a stool sample from a pediatric patient presenting with fever of unknown origin. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 2144-2150.
- 13) Himeda T, Ohara Y: Saffold virus, a novel human cardiovirus with unknown pathogenicity. *J Virol.* 2012; 86: 1292-1296.
- 14) 糖尿病とウイルスの知られざる関係. MDLinx 2022.
- 15) 【新型コロナ】子供や若者の糖尿病が増加 コロナ禍での生活や環境の変化が影響? [Terahata] 日本医療・健康情報研究所.  
<https://dm-net.co.jp/calendar/2023/037667.php>
- 16) Weiss A, Donnachie E, Beyerlein A. Type 1 diabetes incidence and risk in children with a diagnosis of COVID-19. *JAMA.* 2023; 329: 2089-2091.
- 17) 新型コロナで糖尿病を新たに発症、なぜ? 進む研究. ウイルスが膵臓を攻撃してインスリン産生が減少、治療薬の候補も. *National Geographic.* 2021; 06: 14.  
<https://natgeo.nikkeibp.co.jp/atcl/news/21/061200294/>
- 18) Wang K, YE F, Chen Y, Xu J, Zhao Y, Wang Y, Lan T. Association between enterovirus infection and type 1 diabetes risk: a meta-analysis of 38 case-control studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 706964.
- 19) 抗ウイルス薬が 1 型糖尿病患者のインスリン分泌能低下を抑制する可能性. *HealthDay News* 2024. 1. 4.  
<https://www.carenet.com/news/general/hdn/57698>
- 20) Krogvold L, Mynarek IM, Ponzi E, Mork FB, Hassel TW, Roald T, et al.: Potential and ribavirin in new-onset type 1 diabetes: a phase 2 randomized trial. *Nat Med.* 2023; 29: 2902-2908.
- 21) Yeung WG, Rawlinson WD, Craig ME.: Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies, *BMJ.* 2011; 342: d35.
- 22) Yang S, Zhao B, Zhang Z, Dai X, Zhang Y, Cui L.: Association between enterovirus infection and clinical type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Infect.* 2021; 150: e23.
- 23) Hyöty H, Kääriäinen S, Laiho JE, Comer GM, Tian W, Härkönen T.: Safety, tolerability and immunogenicity of PRV-101, a multivalent vaccine targeting coxsackie B viruses (CVBs) associated with type 1 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled Phase I trial. *Diabetologia* 2024; 67: 811-821.
- 24) 倉原優. 新型コロナ後遺症の解明に糸口 感染者の一部は1か月以上続く「持続感染」だった. ヤフーニュース 2024 年 2 月 28 日.  
<https://news.yahoo.co.jp/expert/articles/14f45bbaf862652d0c4c6604367ae0e19ea38385>
- 25) Ghafari M, Hall M, Golubchik T, Ayoubkhani D, House T, MacIntyre-Cockett G, et al.: Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance study. *Nature.* 2024; 626: 1094-1101.
- 26) 理化学研究所、東京医科歯科大学、バイオ産業情報化コンソーシアム. 脳心筋炎ウイルスは RNA の動的構造平衡を利用して増える —NMR とクライオ電子顕微鏡の連携による構造生物学の新展開—. 2023 年 8 月 28 日.  
[https://www.riken.jp/press/2023/20230828\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2023/20230828_1/index.html)
- 27) Imai S, Suzuki H, Fujiyoshi Y, Shimada I. Dynamically regulated two-site interaction of viral RNA to capture host translation initiation factor. *Nat Commun.* 2023; 14: 4977.

(大阪大学 名誉教授)

## Among the various enteroviruses, some are associated with type 1 diabetes?

Kazuyoshi Ikuta

Professor Emeritus, Osaka University

Keywords: *picornaviridae*, enterovirus, polio, hand foot and mouth disease, herpangina, common cold, type 1 diabetes

