

アデノウイルス 7 型のヘキソン超可変領域の遺伝子解析

竹内 聡¹⁾, 大嶋 彰²⁾, 伊藤 典彦¹⁾, 北村 紀子³⁾
内尾 英一¹⁾, 青木 功喜⁴⁾, 大野 重昭¹⁾

¹⁾横浜市立大学医学部眼科学教室, ²⁾三菱化学ビーシーエル, ³⁾横浜市立港湾病院眼科, ⁴⁾青木眼科

要 約

本邦ではアデノウイルス 7 型 (Ad 7) の分離報告は従来ほとんどなかったが, 1995 年 4 月を境に多数分離されるようになった。我々は Ad 7 の急増がウイルスゲノムの変化によるためかどうかを調べるため, ヘキソン超可変領域 (HVR) に注目し, シークエンスによる解析を行った。その結果, 近年の流行前後のウイルスゲノム HVR に大きな変化はなく近縁であることが明らかにされた。また, HVR を含めたヘキソン領域は遺伝子型によらず, 同

一血清型において保存されていることが推測された。現時点で遺伝子型を比較するには genome typing の方が適していることが結論づけられた。(日眼会誌 102: 570—575, 1998)

キーワード: アデノウイルス 7 型, シークエンス, 超可変領域, ヘキソン

Analysis of Adenovirus Type 7 Hexon Hypervariable Region

Satoshi Takeuchi¹⁾, Akira Oshima²⁾, Norihiko Itoh¹⁾, Noriko Kitamura³⁾
Eiichi Uchio¹⁾, Koki Aoki⁴⁾ and Shigeaki Ohno¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

²⁾Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc.

³⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City Kowan Hospital, ⁴⁾Aoki Eye Clinic

Abstract

The isolation of adenovirus type 7 (Ad 7) has been rare in Japan in the past. However since April, 1995, many isolates of Ad 7 have been reported. In order to find the cause of Ad 7 re-emergence in Japan, we investigated the genome sequences of Ad 7 by analyzing the hexon hypervariable regions (HVRs). HVRs of genomes isolated before and after this prevalence showed little change and were closely related with each other. It was concluded that adenovi-

rus hexon which contains HVRs is conserved in the same serotype of any genome type. At present, virus genome typing seems more suitable for comparing the differences of genomes than sequencing. (Jpn Ophthalmol Soc 102: 570—575, 1998)

Key words: Adenovirus type 7, Sequence, Hypervariable region (HVR), Hexon

I 緒 言

アデノウイルス 7 型 (Ad 7) 感染症は, 我が国では小児科領域から時折報告されていたが, 1980 年から 1994 年の 15 年間で僅か 30 例にすぎず, これまで系統的な報告¹⁾はない。これに対し, 欧米では重篤な呼吸器疾患として報告²⁾されており, Li ら³⁾の genome typing によっても多くの遺伝子型が存在することが知られている。ところが 1995 年 4 月以降, 本邦にも欧米と同様に Ad 7 による感染症が小児を中心に突然多発し, 2 年間で 274 例の分

離報告⁴⁾がなされた。眼科領域では, 咽頭結膜熱 (PCF) の原因ウイルスとして知られているが, 結膜炎の臨床像についての報告は少ない。最近 15 年間のサーベイランスの報告でも, 結膜からの分離はほとんどない¹⁾。しかし, この 2 年間に多数分離され, 臨床診断されたものをみると, PCF ではなく流行性角結膜炎 (EKC) と診断されたものが 8% みられた⁴⁾。そして呼吸器疾患は乳幼児に多いのに対して, EKC は青年から成人でみられるという傾向があった。今回の本邦での Ad 7 侵入がどうして起こったのか, また, Ad 7 自体の変異がどのようなものであるの

別刷請求先: 236-8567 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部眼科学教室 竹内 聡
(平成 10 年 1 月 29 日受付, 平成 10 年 4 月 28 日受理)

Reprint requests to: Satoshi Takeuchi, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 236-8567, Japan

(Received January 29, 1998 and accepted in revised form April 28, 1998)

かが注目されている。

アデノウイルスヘキソンには中和を含む多くの性状に関与する因子が内在していることが知られている。最近ヘキソンの分子生物学的解析により超可変領域(hypervariable region, HVR)の存在が明らかにされ⁵⁾, ウイルス変異に対するアプローチも可能になってきた。我々はAd7の標準株と流行期前後の臨床分離株を対象にHVRを解析し, Ad7の変異の有無を検討したので報告する。

II 実験方法

1. 対象

ウイルスは本邦での流行期以前の株として, 1954年カリフォルニアで分離されたAd7標準株, 1958年メリーランドで分離された58-M, 1992年愛知で分離された92-A, そして, 流行期の株として1995年広島で分離された95-Hと神奈川で分離された95-K1, 95-K2, 1996年北海道で分離された96-H1の計7株である。92-A, 95-Hは, その年報告数が最多であった県で咽頭(肺炎)から分離された株¹⁾である。95-K1, 95-K2, 96-H1の3株は全身症状を伴わない, いわゆるEKCの患者結膜から分離された株である。95-K2, 96-H1は, Ad8に代表されるD亜属のように, 耳前リンパ節腫脹を伴っていた。さらに, 95-K2は角膜上皮炎も認められたが, Ad8のような上皮混濁は認めず軽症であった。結膜所見を総合してみると, EKCといってもD亜属ほど重症ではなく, 同じB亜属のAd3によるPCFの典型的な臨床像と変わらないという印象を受けた。また, Ad7標準株, 58-M, 92-A, 95-Hの4株は, 野田ら⁶⁾が制限酵素解析により遺伝子型を報告したものであり, それぞれ7p, 7a, 7b, 7cとして報告されている。95-K1, 95-K2は北村ら⁷⁾により野田らの7cと同じ遺伝子型と報告されたものである(表1)。

2. 方法

Gene Bankに登録されているアデノウイルスB亜属標準株のヘキソン塩基配列を基に, 7つのHVRすべてを含む領域を増幅するようにプライマーを設計した。Sense 5'-GCIACCCITCGATGATGCC-3'(4~23), Antisense 5'-CAGTCGTAGGTGTAGGAGCC-3'(1684~1703)を用いてpolymerase chain reaction(94°C1分, 45°C1分, 72°C1分を計36サイクル)を行い, 増幅産物はベ

クターを用いてクローニングした。そして, 得られたクローンを材料に, サイクルシーケンス法(96°C10秒, 50°C5秒, 60°C4分を計25サイクル)によりオートシーケンサー(ABI PRISM 310[®])を用いて塩基配列を解析した。プライマーは300塩基対前後の間隔で設定し, Sense(291-307)(842-857)(1139-1154), Antisense(652-669)(1031-1048)(1594-1609)の6種類を用いた。プライマーの核酸の位置は, Ad7標準株のヘキソンに従った。得られた塩基配列の波形データを基に, DNA解析ソフトウェア(DNASIS[®])を用いて順方向と逆方向を合わせ, 真の塩基配列を決定した。

III 結果

シーケンス法により得られた核酸の配列をHVR1~6を含むLoop1(L1)とHVR7を含むLoop2(L2)の2領域に分けて示したものが図1である。95-Hと95-K1, 96-H1は同じ配列であったため1つにまとめてある。これから推定されるアミノ酸の配列を同様に図2に示した。7つのHVRを比較してみると, 1995年以降の流行期に結膜から分離されたAd7のうち, 2株(95-K1, 96-H1)は同時期の咽頭から分離された95-Hと同じであっただけでなく, 流行期以前の92-Aとも同じであり, 58-MとはHVR3で1アミノ酸が置換していた。一方, 95-K2は95-K1, 96-H1とはHVR4で1アミノ酸が異なっており, 58-MとはHVR3, 4で計2アミノ酸が異なっていた。HVRにおける相同性(%)を核酸, アミノ酸別にまとめたものが表2である。58-Mは年代的にはAd7標準株に近いが, 92-Aやこの流行期の分離株と近縁であった。HVRを含むL1, L2領域全体でみると, 92-A, 95-H, 95-K1, 96-H1の4株のうち, 92-AはHVR3とHVR4の間で1アミノ酸が残る3株と異なっていた。

IV 考 按

アデノウイルスを構成する最多のタンパクであるヘキソンをX線構造解析すると, 表面に露出しているのが3つのループ, L1, L2, L4である⁸⁾。最近のヘキソンに関する分子生物学的解析により, アデノウイルス標準株間にはその長さも配列も大きく異なる領域, hypervariable region(HVR)が独立した7か所にみられ, HVR1~6はL1に, HVR7はL2に存在することが明らかにされた⁵⁾。

今回我々が解析したAd7では, 標準株を除くすべての株でHVR1, 6は同じ配列であった。HVR1と6はL1ループを構造的に支持する内部残基であり, この領域は組織親和性との関係が示唆されている⁵⁾。今回の成績は流行株に組織親和性の変化が起きていないことを示唆するものと思われた。北村ら⁷⁾の報告に示されたAd7結膜分離株と咽頭分離株のゲノムタイプの類似性もこれを支持する成績といえる。近年眼科領域では, 結膜炎症例で

表1 対象検体

株名	分離年	場所	由来	遺伝子型
Ad7標準株	1954	カリフォルニア	咽頭	7p
58-M	1958	メリーランド	咽頭	7a
92-A	1992	愛知	咽頭	7b
95-H	1995	広島	咽頭	7c
95-K1	1995	神奈川	結膜	7c
95-K2	1995	神奈川	結膜	7c
96-H1	1996	北海道	結膜	未検

Ad7:アデノウイルス7型

Ad7分離例を経験することがあるが、これはAd7の組織親和性の変化ではなく、Ad7分離症例全体が増加したためと考えられる。最近のAd7分離株は、標準株に比べて3アミノ酸短くなっていることは、ゲノムの変化として何らかの臨床的意義があるかも知れない。

HVR4において、流行期の株間に1アミノ酸の変異がみられたことは興味深い。この領域は進化との関連性が

示唆されている⁵⁾が、Ad7という同一血清型内において鎖長の相違はみられず、進化性は明らかにできなかった。

アデノウイルスの7か所のHVRに、血清型に特異的な配列が限局しているという事実は、この領域の1か所ないしは数か所に血清型を決定する中和のエピトープが存在していることをうかがわせる。Toogoodら⁹⁾はHVR5と7に中和反応を支配する領域があることを報告して

		↓ Loop 1	HVR1	
Ad7p	401	--TGGATAGT	TACAGCAGGA GAAGAAAGAG CAGTAACTAC CACCACAAAC	450
58-M		--TGGATAGT	TACAACGGGA GAAGAC-----AATGC CACCACATAC	
92-A		--TGGATAGT	TACAACGGGA GAAGAC-----AATGC CACCACATAC	
95-H,95-K1,96-H1		--TGGATAGT	TACAACGGGA GAAGAC-----AATGC CACCACATAC	
95-K2		--TGGATAGT	TACAACGGGA GAAGAC-----AATGC CACCACATAC	
Ad7p	451	ACATTTGGCA TTGCTTCCAT GAAGGGAGAC AATATTACTA AAGAAGGTTT		500
58-M		ACATTTGGCA TTGCTTCCAT GAAGGGAGAC AATATTACTA AGGAAGGTTT		
92-A		ACATTTGGCA TTGCTTCCAT GAAGGGAGAC AATATTACTA AGGAAGGTTT		
95-H,95-K1,96-H1		ACATTTGGCA TTGCTTCCAT GAAGGGAGAC AATATTACTA AGGAAGGTTT		
95-K2		ACATTTGGCA TTGCTTCCAT GAAGGGAGAC AATATTACTA AGGAAGGTTT		
		HVR2		
Ad7p	501	AGAAATTGGG AAAGACATTA CTGCAGACAA CAAGCCCAT	TATGCCGATA	550
58-M		AGAAATTGGG AAAGACATTA CTGCAGACAA CAAGCCCAT	TATGCCGATA	
92-A		AGAAATTGGG AAAGACATTA CTGCAGACAA CAAGCCCAT	TATGCCGATA	
95-H,95-K1,96-H1		AGAAATTGGG AAAGACATTA CTGCAGACAA CAAGCCCAT	TATGCCGATA	
95-K2		AGAAATTGGG AAAGACATTA CTGCAGACAA CAAGCCCAT	TATGCCGATA	
Ad7p	551	AAACATATCA GCCAGAGCCT CAAGTTGGAG AAGAATCATG	GACTGATACT	600
58-M		AAACATATCA GCCAGAGCCT CAAGTTGGAG AAGAATCATG	GACTGATACT	
92-A		AAACATATCA GCCAGAGCCT CAAGTTGGAG AAGAATCATG	GACTGATATT	
95-H,95-K1,96-H1		AAACATATCA GCCAGAGCCT CAAGTTGGAG AAGAATCATG	GACTGATATT	
95-K2		AAACATATCA GCCAGAGCCT CAAGTTGGAG AAGAATCATG	GACTGATATT	
		HVR3		
Ad7p	601	GATGGAACAA ATGAAAAGTT TGGAGGTAGA GCTCTTAAAC	CAGCTACCAA	650
58-M		GATGGAACAA ATGAAAAGTT TGGAGGTAGA GCTCTTAAAC	CAGCTACTAA	
92-A		GATGGAACAA ATGAAAAGTT TGGAGGTAGA GCTCTTAAAC	CAGCTACTAA	
95-H,95-K1,96-H1		GATGGAACAA ATGAAAAGTT TGGAGGTAGA GCTCTTAAAC	CAGCTACTAA	
95-K2		GATGGAACAA ATGAAAAGTT TGGAGGTAGA GCTCTTAAAC	CAGCTACTAA	
Ad7p	651	AATGAAGCCA TGCTACGGGT CTTTTGCAAG ACCTACAAAT	ATAAAAGGGG	700
58-M		AATGAAGCCA TGCTACGGGT CTTTTGCAAG ACCTACAAAC	ATAAAAGGGG	
92-A		AATGAAGCCA AGCTACGGGT CTTTTGCAAG ACCTACAAAC	ATAAAAGGGG	
95-H,95-K1,96-H1		AATGAAGCCA TGCTACGGGT CTTTTGCAAG ACCTACAAAC	ATAAAAGGGG	
95-K2		AATGAAGCCA TGCTACGGGT CTTTTGCAAG ACCTACAAAC	ATAAAAGGGG	
		HVR4		
Ad7p	701	GCCAAGCTAA AAACAGAAAA GTAACACCAA CCGAAGGAGA	TGTTGAAGCT	750
58-M		GCCAAGCTAA AAACAGAAAA GTAACACCAA CCGAAGGAGA	TGTTGAAGCT	
92-A		GCCAAGCTAA AAACAGAAAA GTAACACCAA CCGAAGGAGA	TGTTGAAGCT	
95-H,95-K1,96-H1		GCCAAGCTAA AAACAGAAAA GTAACACCAA CCGAAGGAGA	TGTTGAAGCT	
95-K2		GCCAAGCTAA AAACAGAAAA GTAACACCAA CCGAAGGAGA	TGTTGAAGCT	
		HVR5		
Ad7p	751	GAGGAGCCAG ATATTGATAT GGAATTTTTT	GATGGTAGAG AAGCTGCTGA	800
58-M		GAGGAGCCAG ATATTGATAT GGAATTTTTT	GATGGTAGAG AAGCTGCTGA	
92-A		GAGGAGCCAG ATATTGATAT GGAATTTTTT	GATGGTAGAG AAGCTGCTGA	
95-H,95-K1,96-H1		GAGGAGCCAG ATATTGATAT GGAATTTTTT	GATGGTAGAG AAGCTGCTGA	
95-K2		GAGGAGCCAG ATATTGATAT GGAATTTTTT	GATGGTAGAG AAGCTGCTGA	
Ad7p	801	CGCTTTTTCG CCTGAAATTG TGCTTTACAC GGAAAATGTC	AATTTGAAAA	850
58-M		CGCTTTTTCG CCTGAAATTG TGCTTTACAC GGAAAATGTC	AATTTGAAAA	
92-A		CGCTTTTTCG CCTGAAATTG TGCTTTACAC GGAAAATGTC	AATTTGAAAA	
95-H,95-K1,96-H1		CGCTTTTTCG CCTGAAATTG TGCTTTACAC GGAAAATGTC	AATTTGAAAA	
95-K2		CGCTTTTTCG CCTGAAATTG TGCTTTACAC GGAAAATGTC	AATTTGAAAA	
		HVR6		
Ad7p	851	CTCCAGACAG CCATGTAGTT TACAAGCCAG	GAACCTCTGA TGATAACTCT	900
58-M		CTCCAGACAG CCATGTAGTT TACAAGCCAG	GAACCTCTGA TGATAACTCT	
92-A		CTCCAGACAG CCATGTAGTT TACAAGCCAG	GAACCTCTGA TGATAACTCT	
95-H,95-K1,96-H1		CTCCAGACAG CCATGTAGTT TACAAGCCAG	GAACCTCTGA TGATAACTCT	
95-K2		CTCCAGACAG CCATGTAGTT TACAAGCCAG	GAACCTCTGA TGATAACTCT	
Ad7p	901	CATGCAAATT TGGGT		
58-M		CATGCAAATT TGGGT		
92-A		CATGCAAATT TGGGT		
95-H,95-K1,96-H1		CATGCAAATT TGGGT		
95-K2		CATGCAAATT TGGGT		

(次頁へ続く)

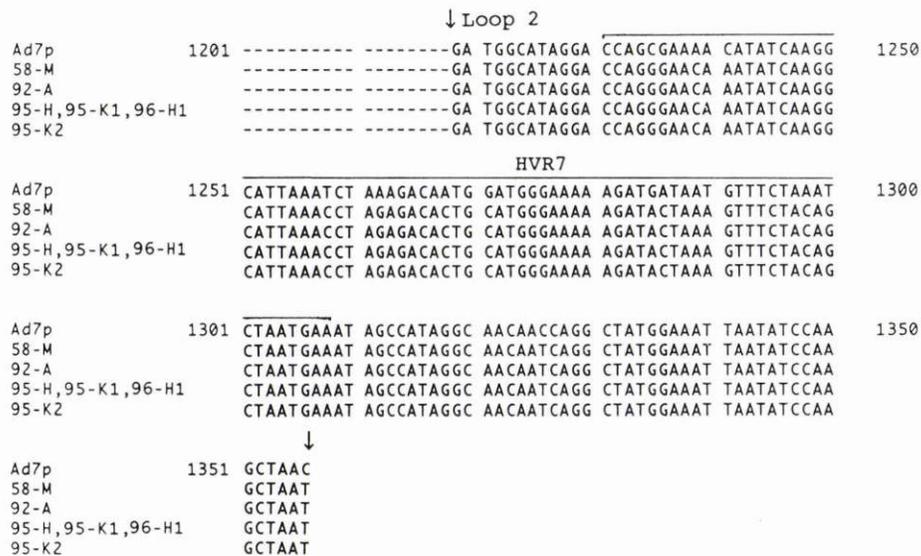


図1 アデノウイルス7型(Ad7)超可変領域(HVR)の核酸配列。

核酸配列は Loop 1 と Loop 2 に分けて示した。Loop の前後を ↓ で示す。核酸の位置は Pring-Åkerblom ら¹⁰⁾ に従った。各 HVR の位置は、Crawford-Miksza ら⁵⁾ による。

いるが、今回の Ad7 の HVR 5 と 7 のアミノ酸レベルの相同性は標準株とそれ以降の株間で 91.6% と 57.6% であった。一方、異なる血清型間では、Ad7 標準株(p) と Ad 16 p では 15.3% と 42.8%、また、Ad 3 p と Ad 16 p では 7.6% と 42.8% と報告¹⁰⁾されている。したがって、特に HVR 5 の相同性が低くなるとゲノムタイプだけではなく血清型まで異なることがわかり、中和反応には少なくとも HVR 5 が重要な位置を占めていると考えられる。

ヘキソン HVR の比較はこれまで標準株間でのみされてきた^{5) 10) 11)}が、同一血清型内における系統的な比較はされていない。我々は今回の流行に当たって、変化しやすいとされる HVR に変異が生じている可能性を推測し、解析を行った。今回の対象は全体として 7 株、流行期の臨床分離株として 2 年間で 4 株と多くなかったが、最近の報告でも梶原ら¹²⁾は 1 年間で 2 株、Golovina ら¹³⁾は 13 年間で 20 株、Kannemeyer ら¹⁴⁾は 12 年間で 3 株を対象としており、対象株数として特に少ないというものはなかった。そして結果として、実際には Ad7 標準株を除いて 58-M 以後変化はなかったといえる。これは今回の Ad7 解析により、同一血清型内において HVR は遺伝子型によらず保存されていることが明らかにされたことを意味している。すなわち、HVR は血清型を判断するのに適した領域であるということがいえる。

また、この HVR の比較から、Ad7 標準株のみが他の分離株に比べて遺伝的距離が離れていることがわかった。これは現在の Ad7 の主体が 58-M 以降の流れによるものであり、標準株からの流れによるものではないことを示唆している。そして、Ad7 標準株と 58-M は分離年としては 4 年しか離れていないが、58-M が標準株から分離したのは 1958 年以前に始まり、それが現在の Ad

7 の主体になったと考えられる。

シーケンス解析ではウイルスの詳細な変異が解明され、ウイルスゲノムの進化や変遷といった系統的な解析への応用が可能である。一方、genome typing ではアデノウイルス DNA 全体について約 36 k 塩基対の変異を捕えることができる。しかし、分離培養は手間がかかる上、具体的にその変異がどこに存在するのか不明であり、変異の大きさや遺伝的距離を決定することは困難である。

これまで Ad7 感染症再流行の背景として、過去日本での Ad7 の大きな流行がなく、日本人の抗体保有率の低さがいわれてきた。本邦における Ad7 抗体保有率は、1958 年には 37.5% であった¹⁵⁾のに対して、現在では 40 歳未満で 5% 前後といわれている¹⁶⁾。我々の教室員のデータをみると 8.3% (3/36) で、抗体価は全員 4 倍と低かった(未発表)。実際に発病者の年齢をみると 20 歳未満が全体の 90% 以上を占め⁴⁾、若年者の発症が目立っている。しかし日本人の、とりわけ 40 歳未満の抗体保有率が低いが生じた単なる周期的な流行とするならば、この 40 年近くの間と同様の流行を繰り返しているはずであり、1995 年に突発的に流行した原因として宿主側の抗体保有率の低さだけでは説明が付きにくい。

今回我々は、ウイルスゲノムの中でも特に変異しやすい領域として注目されはじめている HVR のシーケンスを検索したが、HVR を含めたヘキソン領域は流行期前後で変化していないことがわかった。しかし、これまで海外の Ad7 遺伝子型については、Li ら³⁾が genome typing によって 15 種類を、また Adrian ら¹⁷⁾が 9 種類を報告しており、Ad7 には多くの遺伝子型が存在していることが知られている。すなわち、これは genome typing において異なる遺伝子型として認識する部位が、ヘキソン以外

別された⁹⁾が, シークエンスでは L1 にごく僅かな差をみるにすぎなかった。

ウイルス流行の原因として, ゲノム自体に大きな変異が生じたのか, あるいは微細な変化が散在してみられるのか, というウイルス自体の解析に加えて, これまでいわれてきた抗体保有率の低さや免疫能の低下という宿主側要因, それをとりまく環境要因などを含めた総合的な解析が今後さらに必要である。

文 献

- 1) 国立予防衛生研究所: アデノウイルス 7 型の出現, 1995. 病原微生物検出情報 17: 99—100, 1996.
- 2) Wadell G, de Jong JC, Wolontis S: Molecular epidemiology of adenovirus: Alternating appearance of two different genome types of adenovirus 7 during epidemic outbreaks in Europe from 1958 to 1980. *Infect Immun* 34: 368—372, 1981.
- 3) Li QG, Wadell G: Analysis of 15 different genome types of adenovirus type 7 isolated on five continents. *J Virol* 60: 331—335, 1986.
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター: アデノウイルス 7 型 1995. 4—1996. 12. 病原微生物検出情報 18: 79—80, 1997.
- 5) Crawford Miksza L, Schnurr DP: Analysis of 15 adenovirus hexon proteins reveals the location and structure of seven hypervariable regions containing serotype-specific residues. *J Virol* 70: 1836—1844, 1996.
- 6) 野田 衛, 桐谷未希, 阿部勝彦, 池田義文, 山岡弘二, 荻野武雄: わが国で分離されたアデノウイルス 7 型の分子疫学—広島市. 病原微生物検出情報 17: 102—104, 1996.
- 7) 北村紀子, 青木功喜, 伊藤典彦, 内尾英一, 吉田靖宏, 菊地由生子, 他: アデノウイルス 7 型結膜炎の臨床像. *臨眼* 51: 809—812, 1997.
- 8) Athappilly FK, Murali R, Rux JJ, Cai Z, Burnett RM: The refined crystal structure of hexon, the major coat protein of adenovirus type 2, at 2.9 Å resolution. *J Mol Biol* 242: 430—455, 1994.
- 9) Toogood CIA, Crompton J, Hay RT: Antipeptide antisera define neutralizing epitopes on the adenovirus hexon. *J Gen Virol* 73: 1429—1435, 1992.
- 10) Pring-Åkerblom P, Trijssenaar FEJ, Adrian T: Hexon sequence of adenovirus type 7 and comparison with other serotypes of subgenus B. *Res Virol* 146: 383—388, 1995.
- 11) Pring-Åkerblom P, Trijssenaar FEJ, Adrian T: Sequence characterization and comparison of human adenovirus subgenus B and E hexons. *Virology* 212: 232—236, 1995.
- 12) 梶原淳睦, 濱崎光宏, 石橋哲也, 千々和勝巳, 福吉成典, 森 良一: 1996 年福岡県において分離されたアデノウイルス 7 型の遺伝子解析と住民の抗体調査. *感染症誌* 71: 895—898, 1997.
- 13) Golovina GI, Zolotaryov FN, Yurlova TI: Sensitive analysis of genetic heterogeneity of adenovirus types 3 and 7 in the Soviet Union. *J Clin Microbiol* 29: 2313—2321, 1991.
- 14) Kannemeyer JR, Brooks LA, Dumbell KR, Keen GA: Two new genome types of adenovirus 7 c. *J Med Virol* 24: 101—108, 1988.
- 15) 星加哲朗: 東京地方の人のもつアデノウイルス (Type 1-8) の中和抗体の年齢的分布. *日小児会誌* 63: 2363—2369, 1959.
- 16) 三輪智恵子: 岐阜県住民におけるアデノウイルス 3 型と 7 型に対する中和抗体保有状況について. *感染症誌* 71: 1261—1262, 1997.
- 17) Adrian T, Becker M, Hierholzer JC, Wigand R: Molecular epidemiology and restriction site mapping of adenovirus 7 genome types. *Arch Virol* 106: 73—84, 1989.