

アデノウイルス 7 型とアデノウイルス 11 型の DNA 切断像解析

北村 紀子

横浜市立港湾病院眼科

要 約

目的：アデノウイルス 7 型 (Ad 7) 結膜炎と 11 型 (Ad 11) 結膜炎の遺伝子型を調べ、疫学的動向を検討する。

対象と方法：Ad 7 結膜炎 12 株とその対照に Ad 7 肺炎 1 株, Ad 11 結膜炎 17 株とその対照に Ad 11 膀胱炎 3 株を用い, Ad 7 は 11 種類の, Ad 11 は 7 種類の, 6 および 7 塩基対認識制限酵素により genome type を, 4 および 5 塩基対認識制限酵素 *Taq* I, *Hinf* I で subgenome type を検討した。

結果：Ad 7 は, 13 株すべて同一の genome type, subgenome type であった。Ad 11 は 6 種類の genome type に分けられ, Ad 11 p が最も多い 15 株であった。

Ad 11 p の subgenome type では 3 種類の型がみられたにもかかわらず, prototype と同一のものはなかった。

結論：Ad 7 は安定性が高く, 今後も流行する可能性があると思われた。これに対し, Ad 11 はただ 1 つの型が流行していることはなく, 1990 年代前半には大流行を起こしていないことが推定された。(日眼会誌 103: 790—799, 1999)

キーワード：アデノウイルス 7 型, アデノウイルス 11 型, ウイルス性結膜炎, Genome type, Subgenome type

Genome Analysis of Adenovirus Type 7 and Adenovirus Type 11

Noriko Kitamura

Department of Ophthalmology, Yokohama City Kowan Hospital

Abstract

Purpose : To study the epidemiology of adenovirus type 7 (Ad 7) conjunctivitis and adenovirus type 11 (Ad 11) conjunctivitis by determining genome types and subgenome types.

Materials and Methods : For Ad 7 I used twelve strains from patients with acute viral conjunctivitis and one strain from a patient with pneumonia. For Ad 11 I used seventeen strains from patients with acute viral conjunctivitis and three strains from patients with cystitis. For Ad 7 genome typing, I used eleven DNA restriction endonucleases (REs) recognizing 6- or 7-base pair sequences and for Ad 11 genome typing, I used seven. For Ad 7 and for Ad 11 subgenome typing, I used *Taq* I and *Hinf* I which recognize 4- or 5-base pair sequences.

Results : The thirteen Ad 7 strains all belonged to the same genome type and subgenome type. Ad 11 strains showed six genome types. Ad 11 p was the most frequent strain. Fifteen Ad 11 p strains showed three subgenome types, but none of them was the same as the prototype.

Conclusion : Ad 7 seems quite stable and the Ad 7 epidemic may recur again. On the other hand Ad 11 showed several different types. Ad 11 was probably not epidemic in the first half of the 1990's. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 790—799, 1999)

Key words : Adenovirus type 7, Adenovirus type 11, Viral conjunctivitis, Genome type, Subgenome type

I 緒 言

B 亜群に属するヒトアデノウイルス (Ad) のうち, Ad 3, 7, 11 型は結膜炎を起こすことが知られている。このうち, B 1 群に属する Ad 3, 7 は結膜炎以外に上気道炎, 肺

炎を, また, B 2 群に属する Ad 11 は膀胱炎, 腎炎などを発症する。我が国では最近 10 年間で 3 型が最も分離頻度の高い Ad である¹⁾。一方, Ad 7 と Ad 11 は, 1950 年代後半には流行性角結膜炎 (EKC) や咽頭結膜熱 (PCF) を発症する型として注目されたが²⁾³⁾, 本邦ではここ 10 数年

別刷請求先：231-0801 横浜市中区新山下 3-2-3 横浜市立港湾病院眼科 北村 紀子

(平成 11 年 3 月 5 日受付, 平成 11 年 6 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Noriko Kitamura, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City Kowan Hospital, 3-2-3 Sinyamasita, Naka-ku, Yokohama 231-0801, Japan

(Received March 5, 1999 and accepted in revised form June 8, 1999)

は分離される数はあまり多くはなかった。しかし、1995 年からは Ad7 が急激に高頻度に分離されるようになり、再興感染症として注目を集めている⁴⁾。また、Ad 11 は 1980 年代には東南アジア地区で結膜炎の大流行を起こした報告⁵⁾がある。

近年、分子生物学的な手法を用いた遺伝子レベルの解析で、genome type の違いによる疫学的解析が行われるようになった。Ad7 では、Wadell ら⁶⁾が 6 塩基対認識制限酵素による切断像の違いで、Ad7 p, 7 a~7 f の genome type に分類し、欧州、米国、オーストラリアでは繰り返し Ad7 b の流行がみられ、中国では Ad7 d の流行がみられること、切断像を比較しその同一切断端の数の割合から Ad7 b と Ad7 d が近縁の型であることとともに、日本で分離された 1969~1979 年の間の 3 株は Ad7 p であったと報告⁶⁾⁷⁾している。1995 年以降の日本での Ad7 流行株は Wadell ら⁶⁾の分類では Ad7 d であるが、*BstE* II による切断像が従来報告されている Ad7 d とは異なることが報告⁴⁾⁸⁾されている。この型はイスラエルで分離された株の genome type と同一の可能性がある⁹⁾。また、南米での流行株として報告がある Ad7 h¹⁰⁾が、1996 年に愛知県で分離されている¹¹⁾。しかし、これらの報告の株はほとんどが咽頭分泌物からの分離株で、結膜擦過物からは 100 例以上ある分離のうち、数例⁴⁾¹²⁾しかない。海外でも PCF の原因ウイルスと認識されているにもかかわらず、Ad7 の報告はほとんどみられない。

一方、Ad 11 は Guo ら¹³⁾が 6 塩基対認識制限酵素による切断像の違いで、Ad 11 p, 11 a~11 d の 5 種類の genome type に分類している。国内でも結膜擦過物からの分離、genome type の報告がいくつかあり、Ad 11 p に相応する型が最も多いが、多種類の型が報告^{14)~16)}されている。

そこで今回の報告では、再流行した 1995 年以降の Ad7 結膜炎の結膜擦過物からの分離株の genome type、および未だ我が国ではそれほどの流行はみられない Ad 11 結膜炎からの結膜擦過物の分離株の genome type を疫学的に検討し、臨床症状とも比較した。また、Ad 3 において Itakura ら¹⁷⁾や Shiao ら¹⁸⁾は genome type だけでなく、4 塩基塩基対および 5 塩基対認識制限酵素による切断像の違いを検討することにより、同一 genome type をさらに分類することができ(それを subgenome type と呼んでいる)、その genome type の安定性が推測できることを報告している。そこで今回、同一の genome type を示した株については subgenome type も調べ検討した。

II 方 法

1. 対 象

1995~1996 年に北海道および神奈川県で発生した急性結膜炎症例で、採取された結膜擦過物から中和法に

表 1 アデノウイルス 7 型結膜炎の臨床症状

症例	分離株 No.	年齢	性	培養年月	臨床診断名	病側眼	結膜炎程度		眼所見				眼外症状			家族内感染	場所				
							右	左	角膜上皮炎	角膜炎	耳前リンパ節症	全身症状	腫脹	充血	乳頭			濾胞	眼瞼結膜	混濁	小出血
1	V12729	19	M	95. 6	EKC	両	1+	3+	-	-	-	-	-	-	-	-	神奈川県				
2	Ad7	13	M	95. 8	EKC	両	3+	1+	+	+	+	+	+	+	+	+	神奈川県				
3	95-5385	21	M	95. 11	EKC	両	2+	3+	-	-	-	-	-	-	-	-	北海道				
4	95-5504	32	F	95. 11	急性結膜炎	両	1+	2+	+	+	+	+	+	+	+	+	北海道				
5	95-5505	37	F	95. 12	EKC	片	0	3+	+	+	+	+	+	+	+	+	北海道				
6	96-5642	66	M	96. 2	急性結膜炎	両	2+	1+	+	+	+	+	+	+	+	+	北海道				
7	96-5795	44	F	96. 3	急性結膜炎	片	1+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	北海道				
8	96-5166	29	M	96. 6	急性結膜炎	片	1+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	北海道				
9	96-5167	20	M	96. 6	急性結膜炎	両	2+	3+	+	+	+	+	+	+	+	+	北海道				
10	96-5288	31	M	96. 7	EKC	片	0	3+	+	+	+	+	+	+	+	+	北海道				

Ad7: アデノウイルス 7 型, M: 男性, F: 女性, EKC: 流行性角結膜炎

表 3 アデノウイルス 7 型の genome type と subgenome type

分離株番号	臨床診断名	分離地域	分離年月日	genome type	subgenome type
V12729	結膜炎	神奈川県	1995 6/23	Ad7d	Ad7dH1T1
Ad7	結膜炎		8/9	Ad7d	Ad7dH1T1
95-5385	結膜炎	北海道	1995	Ad7d	Ad7dH1T1
95-5504	結膜炎		12/18	Ad7d	Ad7dH1T1
95-5505	結膜炎		不明	Ad7d	Ad7dH1T1
96-5642	結膜炎		1996 2/9	Ad7d	Ad7dH1T1
96-5795	結膜炎		3/27	Ad7d	Ad7dH1T1
96-5166	結膜炎		6/1	Ad7d	Ad7dH1T1
96-5167	結膜炎		6/4	Ad7d	Ad7dH1T1
96-5288	結膜炎		7/22	Ad7d	Ad7dH1T1
96-5648	結膜炎		11/26	Ad7d	Ad7dH1T1
96-5686	結膜炎		12/4	Ad7d	Ad7dH1T1

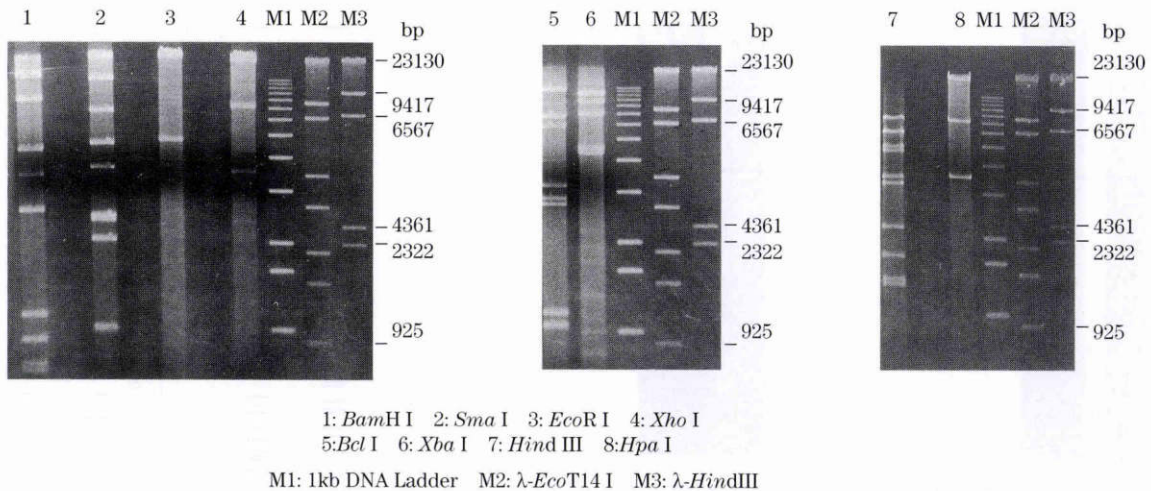


図 1 Adenovirus type 7 (Ad 7) の *Bam*H I, *Sma* I, *Eco*R I, *Xho* I, *Bcl* I, *Xba* I, *Hind* III, *Hpa* I による電気泳動写真.

M 1 : M 2 : M 3 : 分子量マーカー, 1~8: Ad 7 臨床分離株 (分離株番号 V 12729)

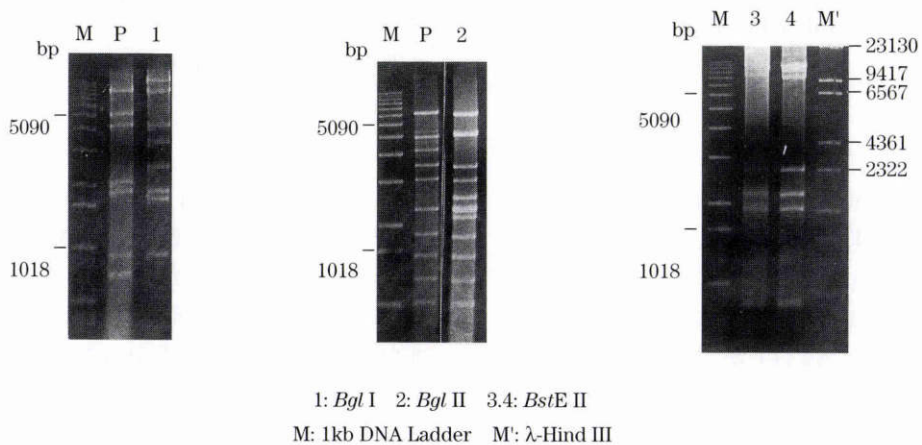


図 2 Ad 7 の *Bgl* I, *Bgl* II, *Bst*E II による電気泳動写真.

M: M': 分子量マーカー, P: Ad 7 の prototype, 1~3: Ad 7 臨床分離株 (分離株番号 V 12729)

に示した. Ad 7 は 12 株すべてが同じ切断像であった. これらは, *Bst*E II 以外では報告されている Ad 7 d と同じ切断像であったが, *Bst*E II の切断像は従来の Ad 7 d と異なり, およそ 4,300 bp と 4,000 bp の切断片が消失し

て 9,000 bp 付近に新たな切断片を獲得していた. これらは現在我が国で流行している Ad 7 と同様の切断像を示した (図 1~3). Subgenome type でも 12 株は Ad 7 (広島株) と同じ切断像 (H 1 T 1) で, いずれも prototype の切

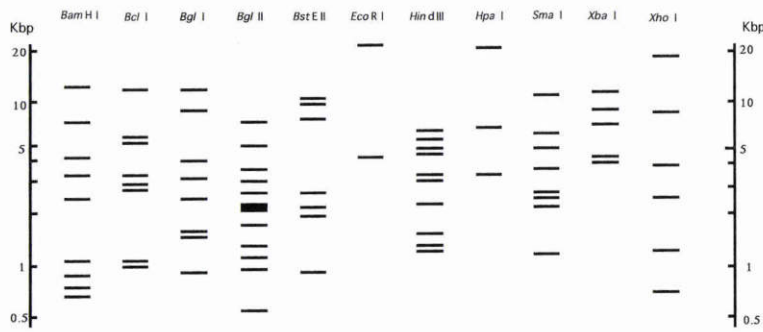


図3 Ad7の6塩基対,7塩基対を認識する酵素による切断像の模式図.

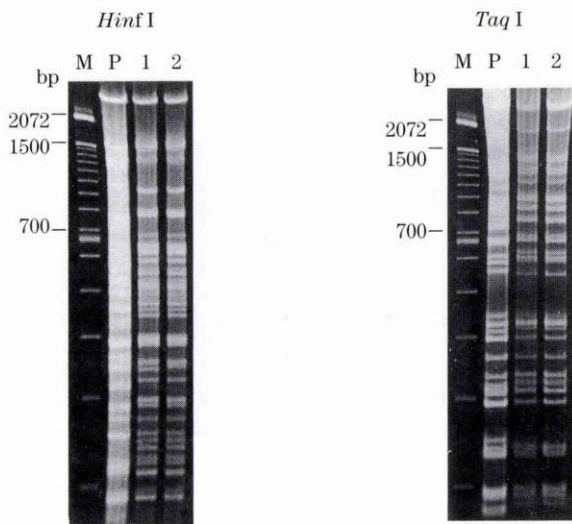


図4 Ad7のHinfI, TaqIによる切断の電気泳動写真.

M: 分子量マーカー(100 ベースラダー), p: prototype, Hinf I の 1: Ad 7 dH 1(呼吸器疾患患者の咽頭分泌物から分離された株), 2: Ad 7 dH 1(分離株番号 V 12729)

Taq I の 1: Ad 11 dT 1(呼吸器疾患患者の咽頭分泌物から分離された株), 2: Ad 7 dT1(分離株番号 V12729)

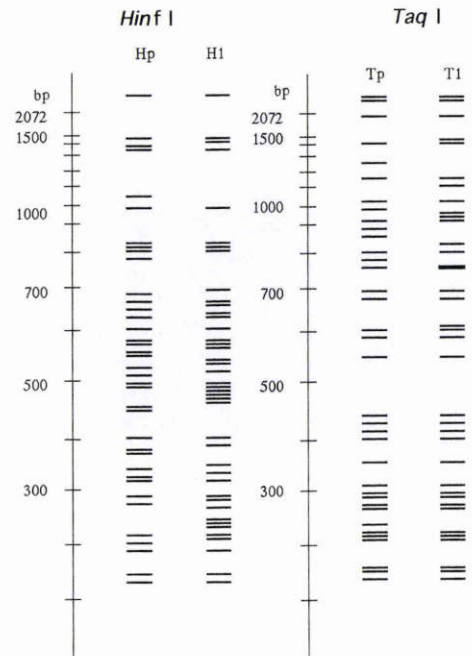


図5 HinfI, TaqIによる切断像の模式図.

Hinf I の P: Ad 7 pHp(prototype),

1: Ad 7 dH 1

Taq I の P: Ad 7 pHp(prototype),

1: Ad 7 dT 1

断像(HpTp)とは大きく異なっていた(図4,5).

一方, Ad 11 の genome type は表4に示したとおりである. 今回の結膜炎由来17株のうち, prototypeと同じ切断像を示した Ad 11 p は12株, Ad 11 d は3株, Bam-H I, Hind IIIでは Ad 11 d と同一であったが, Sma Iでは新しい切断像を示した Ad 11 e が1株, Hind III, Sma Iでは Ad 11 p と同じ切断像であったが, BamHIでは新しい切断像を示した Ad 11 f が1株であった. これに対し, 出血性膀胱炎の3株は Ad 11 p の切断像と同じ型であった. さらに, Bgl II, BstE II, Pst I, Sac Iで消化した切断像では, BstE II, Sac Iは20株すべて prototypeと同じ切断像であった. Bgl IIでは2種類の切断像を示し, Ad 11 d の3株は同一の切断像を示し, それ以外の17株はもう1つの切断像を示した. Pst Iでは4種類の切断像が得られ, そのうち Ad 11 d は2種類の切断像に別れ,

それを便宜上 Ad 11 d 1, Ad 11 d 2とした. Ad 11 d 1が1株, Ad 11 d 2が2株であった. Ad 11 eに当たる1例も異なった切断像を示したが, 残り16株は同一の切断像であった(図6~9). 分離年月日, 地域を表4に示したが, いずれも Ad 11 p が最も多かった. Ad 11 p の結膜炎の12株と出血性膀胱炎の3株の合計15株の subgenome type 結果を表4, 図10, 11に示した. Hinf Iでは2種類の切断像が得られ, prototypeと同じ切断像のものを Hp とし, 残りを H 1 とした. Taq I での切断では3種類の切断像が得られ, T 1, T 2, T 3としたが, prototypeと同じ切断像(Tp)を示したものはなかった. 結膜炎の12株のうち, Ad 11 pHpT 1は11株で, Ad 11 pHpT 2は1株であった. 出血性膀胱炎の3株のうち, Ad 11 pH 1 T 2は2株, Ad 11 HpT 3は1株であった.

表 4 アデノウイルス11型の genome type と subgenome type

分離株番号	臨床診断名	分離地域	分離年月日	genome type	subgenome type
90-78	結膜炎	北海道	1990 4/28	Ad11p	Ad11pHpT1
90-340	結膜炎		10/2	Ad11p	Ad11pHpT1
91-191	結膜炎		1991 4/18	Ad11p	Ad11pHpT1
91-465	結膜炎		8/29	Ad11p	Ad11pHpT1
92-174	結膜炎		1992 2/27	Ad11p	Ad11pHpT1
92-578	結膜炎		8/27	Ad11d1	
93-847	結膜炎		1993 11/12	Ad11e	
94-163	結膜炎		1994 3/10	Ad11d2	
94-682	結膜炎		11/10	Ad11p	Ad11pHpT1
94-685	結膜炎		11/10	Ad11p	Ad11pHpT1
Tc19872	結膜炎	神奈川	1992 6/7	Ad11d2	
Tc21220	結膜炎		12/8	Ad11p	Ad11pHpT1
Tc20764	結膜炎	熊本	1992 9/28	Ad11p	Ad11pHpT2
Tc20847	結膜炎		10/12	Ad11p	Ad11pHpT1
P-008	結膜炎	不明	不明	Ad11f	
P-060	結膜炎			Ad11p	Ad11pHpT1
P-061	結膜炎			Ad11p	Ad11pHpT1
Tc-24184	出血性膀胱炎	不明	1994	Ad11p	Ad11pHpT3
Tc-24235	出血性膀胱炎		1994	Ad11p	Ad11pT1T2
Tc-24753	出血性膀胱炎		1994	Ad11p	Ad11pT1T2

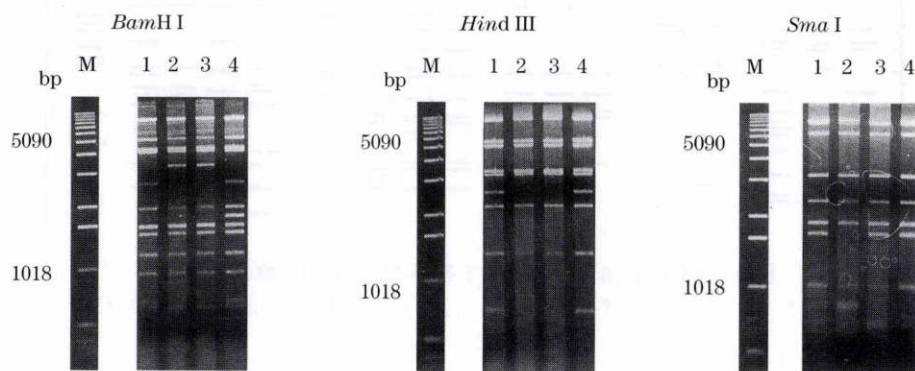


図 6 Ad 11 の *Bam* H I, *Hind* III, *Sma* I による切断の電気泳動写真.

M : 分子量マーカー(1 キロベースラダー), 1: Ad 11 p(分離株番号 Tc 21220), 2: Ad 11 d(分離株番号 92-578), 3: Ad 11 e(分離株番号 93-847), 4: Ad 11 f(分離株番号 P-008)

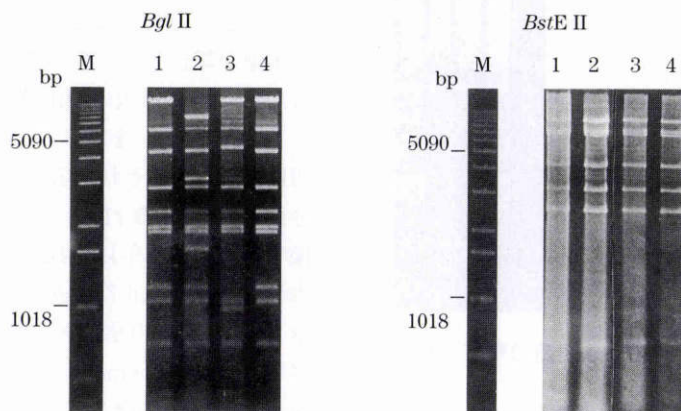


図 7 Ad 11 の *Bgl* II, *Bst* E II による切断の電気泳動写真.

M : 分子量マーカー(1 キロベースラダー), 1: Ad 11 p(分離株番号 Tc 21220), 2: Ad 11 d(分離株番号 92-578), 3: Ad 11 e(分離株番号 93-847), 4: Ad 11 f(分離株番号 P-008)

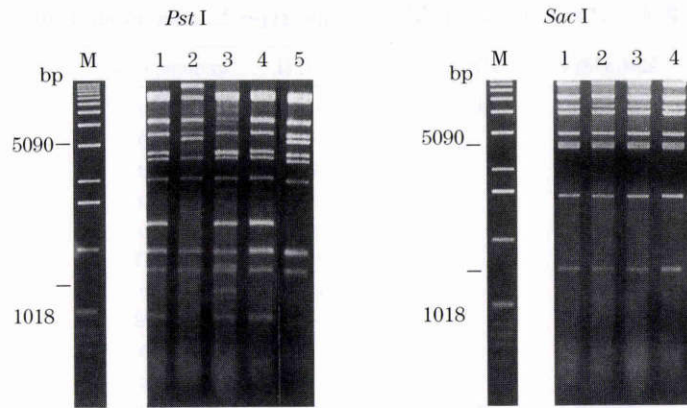


図8 Ad 11 の *Pst* I, *Sac* I による切断の電気泳動写真.

M : 分子量マーカー (1 キロベースラダー), 1: Ad 11 p (分離株番号 Tc 21220), 2: Ad 11 d 1 (分離株番号 92-578), 3: Ad 11 e (分離株番号 93-847), 4: Ad 11 f (分離株番号 P-008), 5: Ad 11 d 2 (分離株番号 94-163)

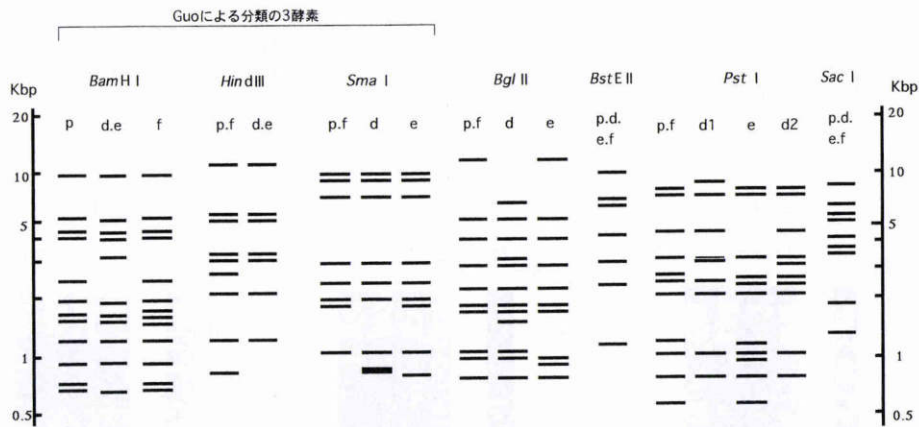


図9 Ad 11 の 6 塩基を認識する酵素による切断像の模式図.

p, d, e, f, d 1, d 2 はそれぞれ Ad 11 p, Ad 11 d, Ad 11 e, Ad 11 d 1, Ad 11 d 2 の切断像のパターンを示す.

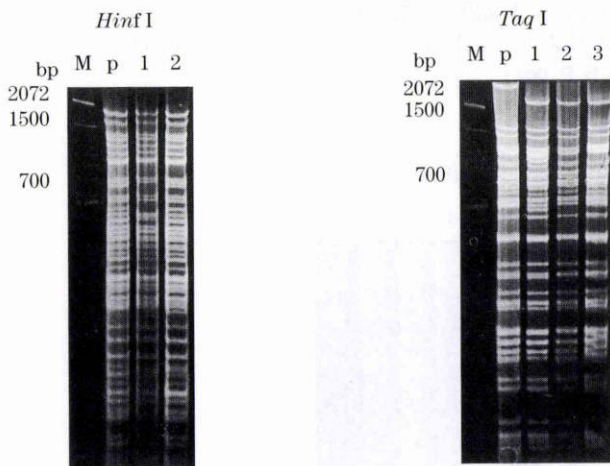


図10 Ad 11 の *Hinf* I, *Taq* I による切断の電気泳動写真.

M : 分子量マーカー (100 ベースラダー), p: proto-type, *Hinf* I の 1: Ad 11 pHp (分離株番号 Tc 24235), 2: Ad 11 pH 1 (分離株番号 92-174) *Taq* I の 1: Ad 11 pT 3 (分離株番号 Tc 24184), 2: Ad 11 pT 2 (分離株番号 92-174), 3: Ad 11 pT 1 (分離株番号 Tc 24235)

IV 考 按

Ad 7 の遺伝子型については, Wadell ら⁶⁾が *Bam* H I, *Sma* I の 2 種類の制限酵素を用いて genome type を分類したものを基にして, 現在世界各地から 10 数種類の遺伝子型が報告⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾されている. 今回の報告では, Wadell らが用いた 2 種類の制限酵素を含む 11 種類の制限酵素で genome type を調べた. その結果, 12 株すべてが同じ切断像を示し, それは *Bam* H I, *Sma* I により Ad 7 d と分類されるが, *Bst* E II では従来の Ad 7 d と異なる切断像であり, 1995 年以降我が国で流行しており, 各地で報告されている Ad 7 の genome type と同一であることが示された. 今回の結膜炎の患者から分離された 12 株がすべて同一の genome type であったので, さらに, 差異があるかどうかを詳しく検討するため, Ad 7 (広島株) を対照とし subgenome type を調べたが, その結果も同一の切断像を示した. これは, 今回の Ad 7 の流行において呼吸器疾患を起こす株と結膜炎を起こす株が同一で, 症状の違いはウイルス側の要因ではなく, 宿主側の要因か感

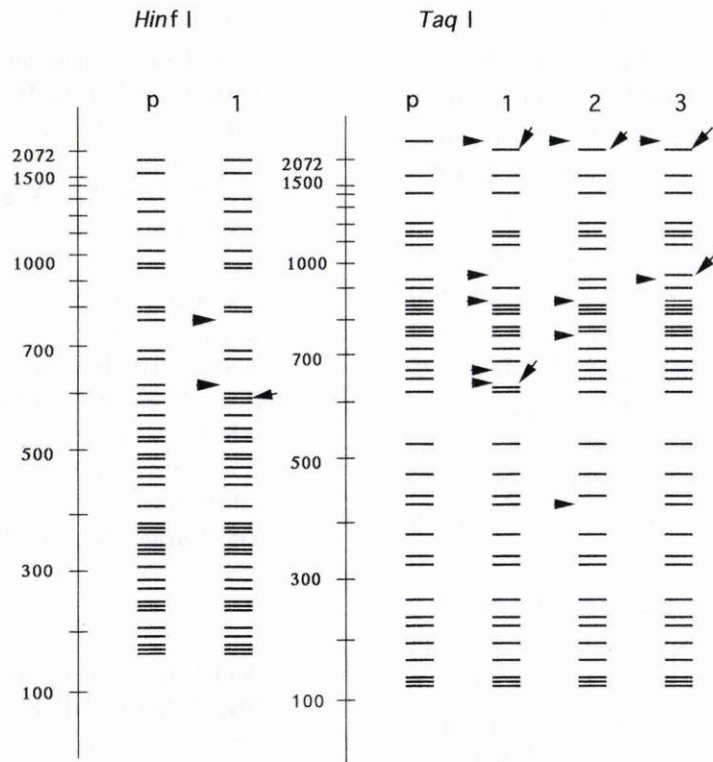


図 11 Ad 11 の *Hinf* I, *Taq* I による切断像の模式図.

Hinf I の p: Ad 11 pHp (prototype および, それと同じ切断パターン), 1: Ad 11 pH 1

Taq I の p: Ad 11 pTp (prototype), 1: Ad 11 pT 1, 2: Ad 11 pT 2, 3: Ad 11 pT 3

矢じりは prototype と異なる fragment の欠損, 矢印は prototype と異なる fragment の獲得

染の経路の差による可能性があることを推定していると考えられる。それは、現在の流行株のヘキソン超可変領域の遺伝子解析で、結膜由来と咽頭由来株の核酸とアミノ酸のホモロジーが 99.6~100% であったという報告²⁰⁾と一致する。しかし、従来の Ad 7d と現在流行中の Ad 7 の全アミノ酸の塩基配列の検討により、両者の違いが 4 か所みつかったという報告⁸⁾がある。

Subgenome type については、Ad 7 と同じ B1 群に属する Ad 3 について、Ad 3g の流行時には subgenome type も 1 種類の型の流行に対し、Ad 3f は流行時にも 2 種類の subgenome type がみられ¹⁷⁾、経年による変化も大きく、Ad 3f が比較的不安定な型であるとの報告¹⁷⁾がある。以上から、subgenome type でもすべて同一である今回の Ad 7 流行株が比較的安定した型であり、今後も流行が続くか、もしくは一度消退しても再び出現する可能性があると考えられる。これは、ウイルス側の要因だけでなく、Ad 7 の抗体価の保有状況の低さからも十分考えられる²¹⁾。そして、結膜炎を起こした株の genome type が肺炎の株と同一の可能性のあるということは、結膜炎患者の眼局所からの飛沫感染で重篤な呼吸器疾患を惹き起こす可能性もあるということになる。院内感染を考えても、Ad 7 結膜炎の今後の流行には注意する必要がある。

Ad 11 の genome type については、Guo ら¹³⁾が *Bam*HI

I, *Hind* III, *Sma* I の 3 種類の酵素を用い分類したものを基にした。今回の 20 株のうち、Ad 11 p が 15 株と優勢な型であった。Ad 11 型の genome type については、青木ら¹⁴⁾が結膜炎の患者から分離された 1983~1986 年の札幌の症例 6 株、マニラの症例 3 株、メルボルンの症例 1 株について報告したのを始めとして、他に我が国の症例でいくつかの報告¹⁵⁾¹⁶⁾があり、すべて Ad 11 p が同定されている。すなわち、使用している制限酵素は多少異なるが、広島市の分離株の報告¹⁵⁾では結膜炎症例 9 株のうち 6 株が Ad 11 p であり、出血性膀胱炎の症例 2 株もともに Ad 11 p であり、鳥取県の報告¹⁶⁾でも 7 株中 6 株が Ad 11 p であった。

そこで、Ad 11 p を示した結膜炎由来の 12 株、出血性膀胱炎由来の 3 株の subgenome type について調べたところ、prototype と同じ切断像の Ad 11 pHpTp は 1 株もなかった。すなわち、Ad 11 は 1990~1994 年において、prototype ではないがそれに極めて近い型の株が検出されていることが示された。そして、その検出された地域、年度には偏りはみられなかった。以上から、Ad 11 は genome type では Ad 11 p を示し、subgenome type でのみ異なる型であることが判明する分離株が最も多く検出され、Ad 7 などに比べ未だ prototype に近い変異の距離の少ない型であることが判明した。Ad 11 感染症では過去 10 年間に 500 例近い株が分離されているものの、大

文 献

流行を起こした報告がサーベイランス上はなく、今回の成績はそれを裏付ける結果になった。また、今回の結果でも以前の報告^{13)~16)}と同様に、多種類の genome type が同時期に検出されている。Shiao ら¹⁸⁾は Ad 3 の subgenome type についてはあるが、非流行時に多数の型が出現していると報告¹⁹⁾している。この報告からも、1990~1994 年には Ad 11 の大流行がなかったことを裏付けているといえる。さらに、大流行が起きていない主な理由の一つとして、我が国に土着している Ad 11 は Ad 11 p であることが考えられる。他の Ad 結膜炎の流行で、流行株から prototype はほとんど検出されていない。今後の Ad 11 の流行については、海外から異なった genome type が入ってくる可能性を考えると不確定であるが、Ad 11 は Ad 7 ほど抗体の保有率が低くはなく、海外で繰り返し流行しているという報告も 1990 年代にはないため、現在のところは集団感染に注意を怠らなければ本邦で結膜炎の大流行につながる可能性は比較的低いのではないかと考えられる。とはいっても、多種類の Ad 11 の genome type が出現し変異し続けており、また、東南アジアでの流行時の Ad 11 の genome type が判明していないため、今後も流行に注意する必要があるだろう。

そして、今回の結果から genome type は流行の疫学的広がり、推移をみる上では有効な方法であることが確認されたが、使用する制限酵素を多種類にすればそれだけ多数の型が出現する可能性がある。また、異なる制限酵素を使用した場合の型の比較が難しい場合があるので、今後、制限酵素、型の分類に統一した見解が得られるようになることが望ましいと思われる。

今回結膜炎を起こした Ad 7 と Ad 11 については表 1 と 2 に示したように、何例かは詳細な臨床症状が判明している。それを genome type と比較して検討すると、Ad 7 がすべて同じ genome type であるのに、症状は同程度ではなかった。一方、Ad 11 は異なる genome type であるのに、それによって症状が異なっているわけではなかった。以上から、今回の結果では、結膜炎の臨床症状が、genome type の違いにより特異的に差がみられることはなかった。

今後、さらに B 亜群による Ad 結膜炎の分子疫学的研究をすすめるとともに、臨床像とのかかわりについても検討していきたいと考えている。

稿を終えるに当たり、本研究に際しご指導、ご校閲を賜りました横浜市立大学眼科学講座大野重昭教授、ならびに青木眼科医院院長青木功喜先生に深く感謝いたします。また、様々なご指導、ご援助を賜った横浜市立大学眼科学講座伊藤典彦先生、田中ケイ子先生、今井由実先生、内尾英一先生、池田明美氏に厚く御礼申し上げます。さらに、快く検体をご提供いただきました各衛生研究所の諸先生方にも厚く御礼申し上げます。

- 1) Yamadera S, Yamashita K, Akatsuka M, Kato N, Hashido M, Inoue M, et al: Adenovirus surveillance, 1982—1993, Japan. *Jpn J Med Sci Biol* 48: 199—210, 1995.
- 2) 杉浦清治, 涌井嘉一, 多田桂一: 1985 年秋東京地方に集団発生した咽頭結膜熱の眼症状について. *日眼会誌* 63: 719—724, 1959.
- 3) 杉浦清治: 日眼総会宿題報告. 流行性角結膜炎と adenovirus との関連並に点状表層角結膜炎の本態に就いて. *日眼会誌* 63: 208—247, 1959.
- 4) 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.
- 5) Yin-Murphy M, Lin KH, Chua PH: Adenovirus type 11 epidemic conjunctivitis in Singapore. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 5: 333—341, 1974.
- 6) Wadell G, Cooney MK, Linhares A. da C, de Silva L, Kennet ML, Kono R, et al: Molecular epidemiology of adenoviruses: Global distribution of adenovirus 7 genome types. *J Clin Microbiol* 21: 403—408, 1985.
- 7) Li QG, Wadell G: Analysis of 15 different genome types of adenovirus type 7 isolated on five continents. *J Virol* 60: 331—335, 1986.
- 8) 稲田敏樹: アデノウイルス 7 型感染症の簡単な歴史, 海外動向, 国内全国情報及び診断と分子疫学. *臨床とウイルス* 26: 205—215, 1998.
- 9) Azar R, Varsano N, Mileguir F, Mendelson E: Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in Israel: Identification of two new genome types, Ad 7 K and Ad 7 d 2. *J Med Virol* 54: 291—299, 1998.
- 10) Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendano LF: Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991—1994). *J Med Virol* 48: 151—156, 1996.
- 11) 橋戸 円, 向山淳司, 稲田敏樹, 井上 栄, 都築秀明, 山下照夫, 他: わが国におけるアデノウイルス 7 h 型の検出. *病原微生物検出情報* 19: 8—9, 1997.
- 12) 荻野武雄: アデノウイルス 7 型感染症の疫学的解析. *臨床とウイルス* 26: 216—225, 1998.
- 13) Guo DF, Shinagawa M, Aoki K, Sawada H, Itakura S, Sato G: Genome typing of adenovirus strains isolated from conjunctivitis in Japan, Australia, and Philippines. *Microbiol Immunol* 32: 1107—1118, 1988.
- 14) 青木功喜, 沢田春美, 品川森一, 川名林治: アデノウイルス結膜炎の分子疫学—札幌, マニラとメルボルンの比較—. *日眼会誌* 92: 96—102, 1988.
- 15) 野田 衛, 宮基良子, 池田義文, 松石武昭, 荻野武雄: 広島市で分離されたアデノウイルス 3 型および 11 型の DNA 切断解析. *臨床とウイルス* 19: 56—61, 1991.

- 16) 持田 恭, 板垣朝夫, 五明田孝: 流行性角結膜炎患者から分離されたアデノウイルス 11 型のゲノム分析. 日本医事新報 3691: 48—49, 1995.
- 17) Itakura S, Aoki K, Sawada H, Shinagawa M: Analysis with restriction endonucleases recognizing 4-or 5-base-pair sequences of human adenovirus type 3 isolated from ocular diseases in Sapporo, Japan. J Clin Microbiol 28: 2365—2369, 1990.
- 18) Shiao S, Aoki K, Isobe K, Tsuzuki WL, Itoh N, Toba K, et al: Genome analysis of adenovirus type 3 isolated in Japan. J Clin Microbiol 34: 413—416, 1996.
- 19) Shinagawa M, Matuda A, Ishiyama T, Goto H, Sato G: A rapid and simple method for preparation of adenovirus DNA from infected cells. Microbiol Immunol 27: 817—822, 1983.
- 20) 竹内 聡, 大嶋 彰, 伊藤典彦, 北村紀子, 内尾英一, 青木功喜, 他: 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. 日眼会誌 102: 570—575, 1998.
- 21) 西尾 治, 松井清彦, 秋山美穂, 南部みほ, 岡 知宏, 松永泰子, 他: アデノウイルス 7 型に対する過去 20 年間の抗体保有状況の推移. 臨床とウイルス 26: 255—259, 1998.