資 料

我が国におけるノロウイルス食中毒，感染症の現状

野田 衛*

国立医薬品食品衛生研究所

Current Status of Norovirus Infections in Japan

Mamoru NODA*

National Institute of Health Sciences

Summary

Norovirus is a genus in *caliciviridae* and includes a single species called *norwalk virus*. Human noroviruses are major pathogens of acute gastroenteritis, especially in winter, and are transmitted via a fecal-oral route, either by ingestion of food or water contaminated with feces or by direct or indirect contact with the vomit or feces of an infected person. The number of patients infected with noroviruses has accounted for half of all of the patients with food poisoning in recent years in Japan. Epidemiological features of norovirus outbreaks have changed in recent years : for instance, foodborne outbreaks associated with foods contaminated from an infected food handler other than bivalve mollusks such as oysters have increased, and outbreaks in elderly facilities have increased. New variant strains of G II.4 have emerged every year or every few years because the genome of G II.4 changes more frequently than the genomes of other genotypes. The emergence of G II.4 2006b and G II.4 Sydney 2012 variants led to many outbreaks in the 2006/07 and 2012/13 seasons, respectively. Point mutations and recombinations in the genome may be responsible for the evolution of noroviruses. Noroviruses have been detected not only in humans but also in animals such as cattle, pigs and mice. There is no direct evidence that noroviruses cause zoonotic transmission, but some reports have indicated that possibility. There is a need for an approach from the viewpoint of zoonosis in the future studies.

1. はじめに

ノロウイルスは，ヒトにおける散発性および集団の胃腸炎並びに食中毒の主要原因ウイルスであり，主に冬期を中心に流行がみられる。特に近年は，高齢者施設での死亡例を伴う集団感染事例や大規模食中毒事件が発生するなど，多くの健康被害をもたらしており，公衆衛生上また食品衛生上重要なウイルスとして位置づけられている。近年では2006/07 シーズンおよび2012/13 シーズンに大流行がみられたが，その背景には新しい変異株の出現があることが分子疫学的研究で示されている。ノロウイルスの遺伝学的な進化には，点変異の蓄積および遺伝子組み換えが重要な役割をはたしている。一方，ノロウイルスはヒト以外に，牛，

豚，マウスなどの動物からも検出されている。それらの遺伝学的な研究からヒトノロウイルスとの関連性を示す株も検出され，人獣共通感染症の側面からも注目されている。

本稿では，ヒトノロウイルスを中心として，近年の流行状況とそのウイルス学的な背景について概観するとともに，動物由来ノロウイルスについても触れる。

2. ノロウイルスの構造と特徴

ノロウイルスはカリシウイルス科に属する，エンベロープを持たない直径約30～40 nmの球形ウイルスである。ノロウイルスは分類学上属名にあたり，現在ノーウォークウイルス種の1種のみが含まれている（International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), <http://www.ictvonline.org>）。微生物は種名で呼ばれることが一般的であるが，ノロウイルス属にはノーウォークウイルス種のみが含まれること，および最初に報告されたノロウイルスの株名がノーウォークウイルスであり，種名と株名が混乱しやすいことなどから，ノロウイルスと呼ばれる場合が多い。ノロウイ

連絡先：野田 衛*

国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第四室
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1
Tel : 03-3700-9104 (直通) ; Fax : 03-3700-9527
E-mail : mamorunoda@nihs.go.jp

ルスのゲノムは、約 7.6 kb の 1 本鎖 (+) RNA で⁶⁰⁾、ゲノムの相同性に基づきゲノグループ 1 (GI) から GV の 5 遺伝子群に分類されている⁶⁵⁾。このうち、ヒトに感染するノロウイルスは GI, GII および GIV の 3 種類の遺伝子群に属し、感染症事例や食中毒事例から検出されるノロウイルスの大半は GI と GII に属する。マウスノロウイルスは GV に属し、ウシから検出されたノロウイルスは GIII に属する。GI および GII の両遺伝子群は、さらに異なる遺伝子型に分類され、異なる遺伝子型は基本的に抗原性が異なる¹⁷⁾。ノロウイルスの遺伝子型分類に関しては、世界的に統一した分類法はこれまでなく、我が国では ORF2 (VP1) の N 末端付近 (N/S 領域) の部分塩基配列の相同性に基づく分類法に従い遺伝子型別されていた (<http://idsc.nih.go.jp/pathogen/refer/noro-kaisetu1.html>)。昨年、世界的に統一された命名法が示された³¹⁾ ため、今後、この統一命名法に従った遺伝子型名が使用されるようになると予想されるが、地方衛生研究所等で検出された病原体の集計を行っている国立感染症研究所感染症疫学センターの報告システム上の問題や地方衛生研究所での検査法上の問題等もあり、しばらくは混同した状況が続くと思われる。

ノロウイルスのゲノムには、3 つの Open reading frame (ORF, 読み取り枠) すなわち、ORF1, ORF2 および ORF3 が存在する⁶⁰⁾。ORF1 には、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ、蛋白質分解酵素など、ウイルスの増殖に必須な 6~7 種類の非構造蛋白質¹⁾ が、ORF2 には主要なウイルス構造蛋白質である VP1²⁴⁾ が、ORF3 にはマイナーなウイルス構造蛋白質である VP2¹³⁾ がそれぞれコードされている。VP1 は、カプシド蛋白質の基底部分をなす N-terminal/Shell (N/S) 領域と突出した部位である Protruding (P) 領域に分かれ、P 領域はさらに P1 領域と P2 領域に分けられている⁴⁵⁾。P2 領域はウイルス粒子の最も外側に位置し、そのアミノ酸配列は多様性に富み、ノロウイルスの抗原性に関連する¹⁷⁾。VP1 分子は 2 量体を形成し、それらが 90 対 (180 分子) 集合し、ウイルス粒子を構成している⁴⁵⁾。2 量体から形成されるポケット構造の部分は、ノロウイルスが腸管上皮細胞に付着する際に利用していると考えられている糖鎖抗原 (組織血液型抗原) の結合部位となっている^{3,5,22,52)}。組織血液型抗原とはヒトの ABO 式血液型、ルイス式血液型に関与する糖鎖抗原¹⁸⁾ で、赤血球のほか、胃、腸、脾臓など多くの臓器や唾液などで発現している⁴⁶⁾。さらに、各種の組織血液型抗原との結合性はノロウイルスの種類により違いが認められている²²⁾。一方、ノロウイルスは細胞への吸着、侵入に組織血液型抗原を利用していないとする報告もある³⁶⁾。

3. ノロウイルス感染の症状と感染経路

ノロウイルス感染における潜伏期間 (感染から発症までの時間) は 24~48 時間で、吐き気、嘔吐、下痢、腹痛が主な症状で、発熱は一般的に軽度 (37~38℃) である。特に、突発的な吐き気や嘔吐が特徴的で、室内等で嘔吐をして、環境を汚染する原因となっている。通常は、これらの症状が 1~2 日続いた後、治癒し、後遺症はない。感染しても症状がでない不顕性感染を起こす場合や軽い風邪のような症状の場合もある。一方、高齢者や乳幼児では、嘔吐物による窒息や誤嚥性肺炎による死亡例がまれに認められる。症状は一般的に数日で快方に向かうが、糞便中には通常は 1 週間程度、長い場合は 1 か月以上に渡りウイルス粒子の排出が続く。そのため、回復後も糞便中のウイルス粒子が手指に付着するとドアノブ等を汚染して、二次感染や集団感染の感染源となる。

ノロウイルスの感染経路は経口感染であり、食品媒介感染 (食中毒)、接触感染および飛沫感染・塵埃感染に大別される。

食品媒介感染はいわゆる食中毒で、ノロウイルスに汚染された食品や水を摂取することによって起こる。食品の汚染経路により、ノロウイルスに汚染された食品 (カキ等の二枚貝) を生または加熱不十分の状態で食べる場合、ノロウイルスに感染した調理従事者の手指等を介して調理中に食品を汚染し、その汚染食品を摂取する場合の 2 つに分けられる。

接触感染は、ノロウイルスに感染した乳幼児の糞便や嘔吐物に直接触れ、手指等を介してウイルスが口から入る場合の他、感染した人の手指等に付着したウイルスがドアノブ等の環境を汚染し、それに接触した手指等を介してウイルスが口から入る場合がある。

飛沫感染や塵埃感染は主に嘔吐物を介して起こる。患者の嘔吐物が飛散し、その飛沫 (ノロウイルスを含んだ小さな水滴) が口から入る場合 (飛沫感染) や床などに汚染した嘔吐物の処理が不十分な場合、乾燥してチリやほこり (塵埃) となり空気中に浮遊し、それらに含まれるウイルス粒子が経口的に取り込まれる場合がある。

4. ノロウイルス食中毒、感染症の現状

(1) 感染性胃腸炎の原因としてのノロウイルスの流行状況

ノロウイルスの感染者数は、散发発生、集団感染症、食中毒を問わず年間数百万人程度であると推定されている³⁷⁾。これは年間のノロウイルス食中毒患者報告数の数百倍に相当する。感染者の多くは乳幼児、小児の子供であり、冬期を中心に流行する。感染症発生動向調査の「感染性胃腸炎」

国立感染症研究所感染症疫学センターの情報を基に集計

図 1 感染性胃腸炎報告数

報告数から発生状況をみると、2006/07 シーズンに過去最大の報告数が記録された。2012/13 シーズンは、2006/07 シーズンに次ぐ流行がみられた（図 1）。

感染性胃腸炎の報告数は国立感染症研究所感染症疫学センターのホームページに全国のデータとして掲載されている他、多くの自治体のホームページにも地域ごとの患者報告数が掲載されている。「感染性胃腸炎」報告数はノロウイルス患者発生数を示すデータとして、しばしば利用されているが、ノロウイルス以外に、ロタウイルス、サポウイルス、アストロウイルス、アデノウイルスなどの他のウイルスや細菌なども原因となり、必ずしもノロウイルスによる感染性胃腸炎を意味しないことを理解しておくことが肝要である。

(2) ノロウイルス食中毒

ノロウイルスによる食中毒は、感染性胃腸炎の多発時期と一致して、11 月から増加し、12 月をピークとして、3 月まで多く発生している。近年のノロウイルスの食中毒は夏場を含み通年性に発生がみられる。感染性胃腸炎の発生状況と一致し、2006/07 シーズン、2012/13 シーズンはノロウイルス食中毒が多発した（図 2）。特に、2006/07 シーズンは患者数も多く、かつ、1 事例当たりの患者数も多い傾向にあった。

ノロウイルス食中毒の原因食品をみると、従来ノロウイルス食中毒の代名詞であったカキによる食中毒は全体の約 10% 程度を占めるに過ぎない³⁰⁾。ただし、原因食品不明とされる事例に含まれる場合もあり、実際はもう少し高い割合を占めると考えられる。現在、生食用カキには、ウイルス学的な規格基準は設定されておらず、ウイルス学的な安全性が担保されている訳ではない。カキのノロウイルス対策を推進する一方、「十分に加熱して食べれば安全性に問題はない。しかし、生（あるいは加熱不足）で食べれば健康被害の恐れがある」ことを、日常的にリスクコミュニケーションすることが重要である。

厚生労働省食中毒統計を基に作成。

図 2 流行期別ノロウイルス食中毒発生状況

図 3 ノロウイルス食中毒における原因食品の割合

一方、現在のノロウイルス食中毒は、食品取扱者からの食品の二次汚染を原因とする事例が大半を占めている。盛りつけ時にも食品汚染が起こるため、非加熱食品のみならず加熱食品を含め多種多様な食品が原因となっている。ノロウイルス食中毒の特徴として、仕出し弁当、宴会料理など食事として特定された事件を含め原因食品が不明な事例が 80% 以上を占めている（図 3）。原因食品が特定された事例では、寿司、刺身、サラダ、餅、菓子（おはぎ、ケーキなど）、パン、サンドイッチ等による事例が報告されている。

ノロウイルス食中毒事例は、飲食店、旅館、仕出し屋、事業場、病院、学校など様々な施設で発生している。飲食店での発生が半数以上を占めるが、大規模な事例は仕出し弁当が原因と推定されるノロウイルスによる食中毒事件で多くみられる³⁰⁾。

(3) ノロウイルス集団発生

ノロウイルスによる集団感染症は、従来、保育園、小学校など子供の集団施設での発生が主体であったが、2003/04

図4 流行期別検出ノロウイルスの遺伝子型

シーズン以降、高齢者施設での集団発生が顕在化している⁶¹⁾。高齢者においては、嘔吐物による誤嚥性肺炎や窒息などによる死亡例がみられることから、インフルエンザとともに冬の感染症として重要視する必要がある。高齢者においては、抵抗力が弱いことや手洗い等の日常の衛生管理の実施が困難であることに加え、年齢が高くなるにつれ嘔吐のみが症状としてみられる報告もあり、初発事例がノロウイルスによると認識されにくいことも、高齢者施設における集団発生の制御が困難な原因となっている。

5. ノロウイルスの遺伝子型と流行

近年の分子疫学的な研究により、流行規模には原因となったノロウイルスの遺伝子型が関係することが示されている。2005/06シーズンから2012/13シーズンに検出されたノロウイルスの遺伝子型をみると(図4)、ノロウイルスが大流行し、集団食中毒が多発した2006/07シーズンや2012/13シーズン(図1, 2)には、遺伝子型GII.4の占める割合が高いことがわかる。この背景には、2006/07シーズンにはGII.4 2006b, 2012/13シーズンにはGII.4 Sydney 2012と呼ばれる新しい変異株が出現し、大流行したことがある。また、吉澄らの報告にみられるように、近年の高齢者施設での集団発生の増加とGII.4の流行は見事に呼応している⁶¹⁾。

以上のように、近年の高齢者施設での集団発生の顕在化や食中毒事例の多発などのノロウイルス感染症の疫学的な変化の背景には、ノロウイルス流行株の変化、とりわけGII.4の流行が関連していると考えられる³⁹⁾。

6. ノロウイルスの変異

(1) 点変異

ノロウイルスは1本鎖RNAをゲノムとしてもつが、RNA依存性RNAポリメラーゼに校正機能はなく、容易に

点変異を起こす。この複製ミスによる変異はすべてのノロウイルスで生じるが、遺伝子型GII.4において特に顕著である^{2,4,64)}。遺伝子の変異に基づく新しい変異株の出現は必ずしも流行に影響を及ぼすものではないが、大流行の背景に新しい変異株の出現が観察されたケースがこれまで少なからず報告されている。その典型的な事例が、GII.4 2006b変異株による2006/07シーズンの世界的な大流行であり^{12,20,34,47)}、GII.4 Sydney 2012変異株によるそれに次ぐ世界的な流行である^{10,51,53)}。これらの大流行を起こしたGII.4 2006b変異株やGII.4 Sydney 2012変異株について、P2ドメインのアミノ酸配列をみると、糖鎖抗原結合部位近傍のアミノ酸に変異がみられる³⁵⁾。そのため、これらのアミノ酸の変化により、過去にノロウイルスGII.4に感染して得た抗体が、粒子への結合能力を失い、過去にGII.4に感染した個体でも感染の成立が容易となり、患者が拡大したのと考えられる。

(2) 遺伝子組み換え

一方、ノロウイルスには、ORF1とORF2の間(ジャンクション領域)で遺伝子組み換えを起こした組み換え型のウイルスが数多く検出されている^{11,23,28,35,43,44)}。ノロウイルスの研究者で組織されるノロウイルスサイエンティフィックコミッティーは、この組み換え型をキメラウイルスと呼ぶように推奨している。キメラウイルスは、同じ遺伝子群に属するウイルス同士に由来するケースが多いが、異なる遺伝子群のウイルスから成るキメラウイルスも報告されている^{38,43)}。

ORF1とORF2の間で遺伝子組み換えが頻繁に起こる理由については明らかにされていないが、ORF1とORF2のジャンクション領域はノロウイルスの全ゲノムの中で最も相同性が高い部位であること²⁵⁾、また、増殖時に子孫ウイルスの構造蛋白質を効率的に合成するために、ORF2とORF3のみをもつ、subgenomic RNAが複製される^{19,27)}ことなどが関連していると推察される。ORF2の5'末端のすぐ上流にはゲノムの5'末端と同じ繰り返し配列が存在している⁶⁰⁾ことも、この部位で遺伝子組み換えを起こしやすい要因となっているのかも知れない。

7. 動物のノロウイルス

(1) ウシノロウイルス, ブタノロウイルス

ウシノロウイルスは遺伝子群GIIIに属し⁶⁵⁾、Jena agentを代表株とするGIII.1およびNewbury agent-2を代表株とするGIII.2に分類されている⁴²⁾。Jena agentはドイツ¹⁵⁾、Newbury agent-2はイギリス⁵⁹⁾のウシから検出され、両者の抗原性は異なる⁴⁰⁾。Newbury agent-2とともに検出されたNewbury agent-1はカリシウイルス科に属するものの既知のウイルスとは異なることから、Nebraska株⁴⁸⁾とともに

に、新しい属 (Becovirus または Nabovirus) に分類されている⁴¹⁾。

ウシ糞便等からのウイルス検出および抗体保有調査から、GⅢ.2 に属するウイルスがウシにおいて広く蔓延していると考えられ^{7,33,54,58)}、環境水やカキからも検出されている⁶²⁾。

Newbury agent-2 に感染すると、下痢、食欲不振、小腸の上部から中部にかけての絨毛の短小化と平滑化の病態を示す¹⁶⁾。感染後 24 時間で症状はピークとなり、10 日目まで持続する。ウイルスは感染後 1~4 日目まで、腸内容物や便から検出される。

現在ノロウイルスが人獣共通感染症であることを示す直接的な根拠はないが、前述のようにノロウイルスは点変異や遺伝子組み換えを頻繁に引き起こすことから、その可能性を否定できるものではない。ヒトにおけるウシノロウイルス GⅢ.2 に対する抗体調査では抗体保有率は 22⁵⁷⁾~26.7 %⁵⁵⁾ と報告されている。Widdowson ら⁵⁷⁾ によれば、一般人が 20%、獣医師が 28% で、獣医師の抗体陽性率が有意 ($P=0.03$) に高く、ウシノロウイルス抗体陽性者のうち、26 % はヒトノロウイルスよりもウシノロウイルスに強く反応した。ウシノロウイルスのレセプターは、動物では一般的な糖鎖構造である α GAL ($\text{Gal } \alpha 1-3\text{Gal } \beta 1-4\text{GlcNAc}$) であることが VLP を用いた実験で示唆されている⁶³⁾。 α GAL を持つ糖鎖はヒトでは発現していない。ブタにおいては、ウシノロウイルス VLP の腸管への結合が示されているが、腸管上皮細胞には α GAL は発現しておらず、血管内皮細胞等限られた細胞で発現している⁶³⁾。これらのことから、ウシノロウイルスがヒトやブタに直接感染する可能性は高くないと思われる。一方、GⅢ.2 の VLP を用いた結合実験では、 α GAL だけでなく、シアル酸にも結合することが示されており³²⁾、必ずしも感染に α Gal を持つ糖鎖を必要としない可能性もある。

ブタからのノロウイルスの検出は我が国において最初に報告された⁵⁰⁾。ブタから検出されるノロウイルスは遺伝子群 GⅡ に属し、ヒトノロウイルスに近縁であるが、ヒトから検出される遺伝子型とは異なる⁵⁶⁾。ブタからのノロウイルス検出率は高くなく 0.4%⁵⁰⁾ 程度である。一方、ブタにおけるブタ由来 GⅡ ノロウイルスに対する抗体保有率は米国で 71%、日本で 36% である⁹⁾。また、ブタ由来ノロウイルスはブタの感染実験で増殖が確認されている。これらの報告から、ブタ由来ノロウイルス GⅡ はヒトノロウイルスとは異なり、ブタ固有のウイルスである可能性が高いが、ブタにおける病原性、ヒトへの伝搬の可能性など不明な部分が多い。

一方、ノトバイオートのウシやブタはヒトノロウイルスの GⅡ.4 に感染し、下痢や腸病変を呈する^{6,49)}。Souza ら

の報告では⁴⁹⁾、GⅡ.4 に感染した 5 例のウシはすべて下痢を呈し、十二指腸や空腸に、絨毛の脱落に特徴付けられる重篤な病変が観察されている。

(2) ネズミノロウイルス

遺伝子群 GV に分類される⁶⁵⁾ ネズミノロウイルスは 2003 年に米国で初めて発見された²⁹⁾。ネズミノロウイルスは、当初免疫系ノックアウトマウスから検出されたことから、特殊なウイルスとも考えられたが、その後一般的な実験用マウスや野生のマウスからの検出や抗体保有状況に関する報告が相次ぎ^{8,14,21,29)}、ネズミに広く分布しているものと考えられる。ネズミノロウイルスは 8 週間にわたり糞便中に排出され、持続感染を起こすことが示されている²¹⁾。遺伝子的にも多様性が認められ、Farkas ら⁸⁾ はハツカネズミ (*Mus musculus*) から検出されるネズミノロウイルスを GV.1、アカネズミ (*Apodemus*) から検出されるネズミノロウイルスを GV.2 に分類している。

ネズミノロウイルスはノロウイルス属に属するウイルスのうち、唯一培養細胞での増殖が可能で、ヒトノロウイルスの代替ウイルスとして、環境中での生存性試験、不活化法や消毒薬の評価試験に広く利用されている他、ウイルスの増殖機構の解明、抗ウイルス薬の開発などに大きく貢献するものと思われる。

8. おわりに

以上、ヒトノロウイルスの流行状況およびその背景となるノロウイルスの特徴並びにウシ、マウス等の動物のノロウイルスについて概説した。ヒトノロウイルスはいまだ増殖系が確立されておらず、疫学的なデータは蓄積されつつあるものの、ウイルス学的性状に関しては不明な部分が多く残されている。また、消毒効果判定など予防に必要なデータも得ることができず、公衆衛生上また食品衛生上の大きな支障となっている。ヒトノロウイルスの培養系の確立が急務の課題である。一方、動物ノロウイルスについても、一般に特段重篤な症状を呈することはないこともあり、これまで十分に研究されているとはいえず、ノロウイルスが人獣共通感染を起こすか否かに関しても不明な部分が多い。本概説が獣医領域の諸先生方の興味を引き、今後本分野での研究が進展するきっかけとなれば幸いである。

参考文献

- 1) Belliot, G. et al. : In vitro proteolytic processing of the MD145 norovirus ORF1 nonstructural polypeptide yields stable precursors and products similar to those detected in calicivirus-infected cells. *J. Virol.*, **77**, 10957-10974, 2003.
- 2) Bok, K. et al. : Evolutionary dynamics of GⅡ.4 noroviruses over a 34-year period. *J. Virol.*, **83**, 11890-11901,

- 2009.
- 3) Bu, W. et al. : Structural basis for the receptor binding specificity of Norwalk virus. *J. Virol.*, **82**, 5340–5347, 2008.
 - 4) Bull, R.A. et al. : Rapid evolution of pandemic noroviruses of the G II.4 lineage. *PLoS Pathog.*, **6**, e1000831, 2010.
 - 5) Cao, S. et al. : Structural basis for the recognition of blood group trisaccharides by norovirus. *J. Virol.*, **81**, 5949–5957, 2007.
 - 6) Cheetham, S. et al. : Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs. *J. Virol.*, **80**, 10372–10381, 2006.
 - 7) Deng, Y. et al. : Studies of epidemiology and seroprevalence of bovine noroviruses in Germany. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 2300–2305, 2003.
 - 8) Farkas, T. et al. : Molecular detection of murine noroviruses in laboratory and wild mice. *Vet. Microbiol.*, **160**, 463–467, 2012.
 - 9) Farkas, T. et al. : Seroprevalence of noroviruses in swine. *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 657–661, 2005.
 - 10) Fonager, J. Barzinci, S. and Fischer, T.K. : Emergence of a new recombinant Sydney 2012 norovirus variant in Denmark, 26 December 2012 to 22 March 2013. *Euro. Surveill.*, **18**, pii : 20506, 2013.
 - 11) Fukuda, S. et al. : Recombinant norovirus implicated in gastroenteritis outbreaks in Hiroshima Prefecture, Japan. *J. Med. Virol.*, **80**, 921–928, 2008.
 - 12) Gallimore, C.I. et al. : Inter-seasonal diversity of norovirus genotypes : emergence and selection of virus variants. *Arch. Virol.*, **152**, 1295–1303, 2007.
 - 13) Glass, P.J. et al. : Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein. *J. Virol.*, **74**, 6581–6591, 2000.
 - 14) Goto, K. et al. : Molecular detection of murine norovirus from experimentally and spontaneously infected mice. *Exp. Anim.*, **58**, 135–140, 2009.
 - 15) Günther, H. and Otto, P. : Diarrhea in young calves. 7. “Zackenvirus” (Jena agent 117/80)—a new diarrhea pathogen in calves (in German). *Arch. Exp. Veterinarmed.*, **41**, 934–938, 1987.
 - 16) Hall, G.A. et al. : Lesions of gnotobiotic calves experimentally infected with a calicivirus-like (Newbury) agent. *Vet. Pathol.*, **21**, 208–215, 1984.
 - 17) Hansman, G.S. et al. : Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J. Gen. Virol.*, **87**, 909–919, 2006.
 - 18) Henry, S.M. : Review : phenotyping for Lewis and secretor histo-blood group antigens. *Immunohematology.*, **12**, 51–61 (1996)
 - 19) Herbert, T.P., Brierley, I. and Brown, T.D. : Detection of the ORF3 polypeptide of feline calicivirus in infected cells and evidence for its expression from a single, functionally bicistronic, subgenomic mRNA. *J. Gen. Virol.*, **77**, 123–127, 1996.
 - 20) Ho, E.C. et al. : Atypical norovirus epidemic in Hong Kong during summer of 2006 caused by a new genogroup II/4 variant. *J. Clin. Microbiol.*, **45**, 2205–2211, 2007.
 - 21) Hsu, C.C. et al. : Persistent infection with and serologic cross-reactivity of three novel murine noroviruses. *Comp. Med.*, **56**, 247–251, 2006.
 - 22) Huang, P. et al. : Norovirus and histo-blood group antigens : demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. *J. Virol.*, **79**, 6714–6722, 2005.
 - 23) Jiang, X. et al. : Characterization of a novel human calicivirus that may be a naturally occurring recombinant. *Arch. Virol.*, **144**, 2377–2387, 1999.
 - 24) Jiang, X. et al. : Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. *J. Virol.*, **66**, 6527–6532, 1992.
 - 25) Kageyama, T. et al. : Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 1548–1557, 2003.
 - 26) Karst, S.M. et al. : STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science*, **299**, 1575–1578, 2003.
 - 27) Katayama, K. et al. : Investigation of norovirus replication in a human cell line. *Arch. Virol.*, **151**, 1291–1308, 2006.
 - 28) Katayama, K. et al. : Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like viruses. *Virology*, **299**, 225–239, 2002.
 - 29) Kim, J.R. et al. : Prevalence of murine norovirus infection in Korean laboratory animal facilities. *J. Vet. Med. Sci.*, **73**, 687–691, 2011.
 - 30) 国立感染症研究所 : ノロウイルス食中毒, 2011 年現在. *IASR*, **32**, 352–353, 2011.
 - 31) Kroneman, A. et al. : Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Arch. Virol.*, **158**, 2059–2068, 2013.
 - 32) Mauroy, A. et al. : Alternative attachment factors and internalization pathways for G III.2 bovine noroviruses. *J. Gen. Virol.*, **92**, 1398–1409, 2011.
 - 33) Milnes, A.S. et al. : Retrospective study of noroviruses in

- samples of diarrhoea from cattle, using the Veterinary Laboratories Agency's Farmfile database. *Vet. Rec.*, **160**, 326–330, 2007.
- 34) Motomura, K. et al. : Identification of monomorphic and divergent haplotypes in the 2006–2007 norovirus G II/4 epidemic population by genomewide tracing of evolutionary history. *J. Virol.*, **82**, 11247–11262, 2008.
 - 35) Motomura, K. et al. : Divergent evolution of norovirus G II/4 by genome recombination from May 2006 to February 2009 in Japan. *J. Virol.*, **84**, 8085–8097, 2010.
 - 36) Murakami, K. et al. : Norovirus binding to intestinal epithelial cells is independent of histo-blood group antigens. *PLoS One*, **8**, e66534. doi : 10.1371/journal.pone.0066534, 2013.
 - 37) 内閣府食品安全委員会：食品健康影響評価のためのリスクプロファイルおよび今後の課題～食品中のノロウイルス～. Available at : http://www.fsc.go.jp/sonota/risk_profile/risk_norovirus.pdf
 - 38) Nayak, M.K. et al. : Detection of a novel intergenogroup recombinant norovirus from Kolkata, India. *Virology*, **377**, 117–123, 2008.
 - 39) 野田 衛, 山下和予：2006 年の早期流行と多発の要因. *食品衛生研究*, **57**, 10–18, 2007.
 - 40) Oliver, S.L. et al. : Genotype 1 and genotype 2 bovine noroviruses are antigenically distinct but share a cross-reactive epitope with human noroviruses. *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 992–998, 2006.
 - 41) Oliver, S.L. et al. : Genomic characterization of the unclassified bovine enteric virus Newbury agent-1 (Newbury1) endorses a new genus in the family Caliciviridae. *Virology*, **350**, 240–250, 2006.
 - 42) Oliver, S.L. et al. : Molecular characterization of bovine enteric caliciviruses : a distinct third genogroup of noroviruses (Norwalk-like viruses) unlikely to be of risk to humans. *J. Virol.*, **77**, 2789–2798, 2003.
 - 43) Phan, T.G. et al. : Genetic heterogeneity, evolution, and recombination in noroviruses. *J. Med. Virol.*, **79**, 1388–1400, 2007.
 - 44) Phan, T.G. et al. : Multiple recombinant noroviruses in Japan. *Clin. Lab.*, **53**, 567–570, 2007.
 - 45) Prasad, B.V. et al. : X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science*, **286**, 287–290, 1999.
 - 46) Ravn, V. and Dabelsteen, E. : Tissue distribution of histo-blood group antigens. *APMIS*, **108**, 1–28, 2000.
 - 47) Siebenga, J.J. et al. : Norovirus illness is a global problem : emergence and spread of norovirus G II.4 variants, 2001–2007. *J. Infect. Dis.*, **200**, 802–812, 2009.
 - 48) Smiley, J.R. et al. : Characterization of an enteropathogenic bovine calicivirus representing a potentially new calicivirus genus. *J. Virol.*, **76**, 10089–10098, 2002.
 - 49) Souza, M. et al. : Pathogenesis and immune responses in gnotobiotic calves after infection with the genogroup II.4-HS66 strain of human norovirus. *J. Virol.*, **82**, 1777–1786, 2008.
 - 50) Sugieda, M. et al. : Detection of Norwalk-like virus genes in the caecum contents of pigs. *Arch. Virol.*, **143**, 1215–1221, 1998.
 - 51) 田村 務ら：ノロウイルス G II/4 の新しい変異株の遺伝子解析と全国における検出状況, *IASR*, **33**, 333–334, 2012.
 - 52) Tan, M., Hegde, R.S. and Jiang, X. : The P domain of norovirus capsid protein forms dimer and binds to histo-blood group antigen receptors. *J. Virol.*, **78**, 6233–6242, 2004.
 - 53) van Beek, J. et al. : NoroNet: Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II.4, late 2012. *Euro. Surveill.*, **18**, 8–9, 2013.
 - 54) van der Poel, W.H. et al. : Epidemiology of Norwalk-like virus infections in cattle in The Netherlands. *Vet. Microbiol.*, **29**, 297–309, 2003.
 - 55) Vildevall, M. et al. : Human antibody responses to bovine (Newbury-2) norovirus (G III.2) and association to histo-blood group antigens. *J. Med. Virol.*, **82**, 1241–1246, 2010.
 - 56) Wang, Q.H. et al. : Porcine noroviruses related to human noroviruses. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**, 1874–1881, 2005.
 - 57) Widdowson, M.A. et al. : Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands. *J. Med. Virol.*, **76**, 119–128, 2005.
 - 58) Wise, A.G. et al. : Molecular characterization of noroviruses detected in diarrheic stools of Michigan and Wisconsin dairy calves : circulation of two distinct subgroups. *Virus Res.*, **100**, 165–177, 2004.
 - 59) Woode, G.N. and Bridger, J.C. : Isolation of small viruses resembling astroviruses and caliciviruses from acute enteritis of calves. *J. Med. Microbiol.*, **11**, 441–452, 1978.
 - 60) Xi, J.N. et al. : Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science*, **250**, 1580–1583, 1990.
 - 61) 吉澄志磨ら：ノロウイルスによる胃腸炎集団発生について—北海道, 2003/04 シーズン—, *北海道衛生研究所所報*, **54**, 37–42, 2004.
 - 62) Zakhour, M. et al. Bovine norovirus : carbohydrate ligand,

- environmental contamination, and potential cross-species transmission via oysters. *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 6404–6411, 2010.
- 63) Zakhour, M. et al. : The α Gal epitope of the histo-blood group antigen family is a ligand for bovine norovirus Newbury2 expected to prevent cross-species transmission. *PLoS Pathog.*, **5**, e1000504. doi : 10.1371/journal.ppat.1000504, 2009.
- 64) Zakikhany, K. et al. : Molecular evolution of G II -4 Norovirus strains. *PLoS One.*, **7**, e41625, 2012.
- 65) Zheng, D.P. et al. : Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, **346**, 312–323, 2006.