

様式1

平成17年度新興・再興感染症研究事業成果概要

研究課題: 輸入動物に由来する新興感染症侵入防止対策に対する研究

課題番号: (H15-新興-12)

主任研究者: 吉川泰弘

年次別研究費(交付決定額):

1年次 25,500,000 円・2年次 21,675,000 円・3年次 17,000,000 円・計 64,175,000 円

I. 研究の意義

- (1) 輸入動物由来感染症の実態把握が必要: サーベイランス調査
- (2) 輸入野生齧歯類の保有する病原体に関する科学的エビデンスの収集
- (3) 輸入動物届出制のための健康証明書に関する予備調査とトレーサビリティの確立
- (4) ウイルス出血熱の診断法開発
- (5) 翼手目由来感染症の疫学調査のための基盤技術開発
- (6) 霊長類由来感染症の診断法開発

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 国内の侵入動物及び輸入動物由来感染症対策への提言
- (2) 輸入野生動物に関するリスクコミュニケーションのための科学的アセスメント
- (3) 感染症法の見直しによる輸入届出制の有効性評価
- (4) 動物由来輸入感染症に対するサーベイランスと危機管理対応
- (5) 翼手目由来感染症の疫学調査
- (6) B ウイルス感染症の鑑別診断

III. 1年間の研究成果

- (1) 新しく関東地区港湾労働者の HFRS 等、齧歯類由来感染症の実態を明らかにし、これまで行ってきた関西地区の成績と比較した
- (2) 輸入野生齧歯類が高率にレプトスピラを保有していること、また輸入動物業者の間で人への感染が起こった事例を確認した。
- (3) 輸入届出制以前の健康証明書等の分析を進めた。届出制実施後の証明書との内容比較を進める。オンラインによるトレーサビリティ方法を確立し、システムの有効性について検証を進めた。
- (4) ウイルス出血熱の組み換え抗原を用いた診断法確立。これまでエボラ出血熱(4株についての鑑別診断法の確立)、マールブルグ病、クリミアコンゴ出血熱について、診断系を確立した。南米のウイルス出血熱について診断系の確立を試みている。
- (5) フィリピン、タイと共同研究により、両国から 100 頭以上のオオコウモリ、小型コウモリの血清、組織を得た。これらを用いて、既に作成したコウモリ抗血清をもちいた ELISA 法による抗体検出方法を確立した。現在、共同研究でヨコセウイルス、日本脳炎ウイルス等について疫学調査を進めている。
- (6) 三叉神経への潜伏感染の感染動態調査と B ウイルスの鑑別診断。マイクロプレートを用いた、PCR・ハイブリダイゼーション法により、HSV と B ウイルスの鑑別診断を可能にし、また、発現抗原を用いて、B ウイルス抗体と抗 HSV 抗体の鑑別を可能にした。チンパンジーについて B ウイルスと HSV の抗体の鑑別を進めている。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) これまで個々に行われてきた課題を統合し、動物由来感染症の総合的制御システムを確立する
- (2) 対象として輸入動物、野生・展示動物、伴侶動物、病原体はウイルスから寄生虫まで多岐にわたるが、基本的な戦略は共通している。すなわち動物由来感染症の生態・疫学調査、診断法の確立、予防・リスク回避法の検討、危機管理対応の確立である。
- (3) 深刻な動物由来感染症(輸入動物)、国内ある深刻な感染症(野生動物由来感染症)、軽度であるが感染機会の多い感染症(伴侶動物由来感染症)に類型化し、リスクシナリオを作成し、問題点を重点

化する。リスク評価に基づき、制御法を検討する。

具体的には強化された法律の遵守と有効性の検証(例:輸入届出制)、強化対象とならなかった動物由来感染症調査(例:両生類・爬虫類、野生動物等)、ハイリスク者を含む動物由来感染症のリスク評価、伴侶動物由来感染症等の新規診断法の確立と日常的な感染のリスクに関するガイドライン作製(特に、臨床・病理に携わっている者におけるリスク軽減のためのシステムの検討)、展示用動物由来感染症(例、結核など)のリスク回避基準の作成、危機管理対応研究(野生動物由来感染症制御モデルとしての野生キツネからのエキノコックス感染のコントロール)、同時に輸入蠕虫疾患、愛玩動物由来細菌・真菌感染症、野生動物由来寄生虫感染症の制御などを対象とした研究を進める。

- (4) リスクシナリオについては RACRIC(Risk Analysis & Critical Risk Control:リスク分析に基づく重点的リスク管理)による動物別、病原体別の問題点と戦略を明らかにし、これまでの実績を総合し統合的に問題を解決する必要がある。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 輸入動物の病原体汚染状況を把握し、科学的エビデンスに基づく動物由来感染症対策への提言を行う。特に輸入野生齧歯類についてはこれまでの研究成果から、高頻度にレプトスピラ等の病原体を保有していることを報告してきたが、輸入動物業者への感染事例と病原体の同定ができ、輸入動物の危険性と届出制の必要性を公表できた。
- (2) これまでのトレーサビリティ研究で得られたデータ、及び収集した健康証明書のデータと届出後のデータを比較し輸入届出制の有効性を評価する。問題点があれば指摘し、危機管理対策の実効性を挙げるための方策を検討する。
- (3) 霊長目、翼手目に関する疫学調査、診断系の確立、およびウイルス出血熱研究では動物由来輸入感染症に対するサーベイランスと危機管理対応への提言ができる。

VI. 発表論文・ガイドライン・マニュアル等

- (1) Saijo, M., Q. Tang, B. Shimayi, L. Han, Y. Zhang, M. Asiguma, D. Tianshu, A. Maeda, I. Kurane, and S. Morikawa: Recombinant nucleoprotein-based immunoglobulin M-capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *J. Med. Virol.*, 75(2): 295-299 (2005)
- (2) Saijo, M., Niikura, M., Maeda, A., Kurane, I., Sata, T., Kurata, T., and Morikawa, S. Characterization of monoclonal antibodies to Marburg virus nucleoprotein (NP) that can be used for NP-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Med. Virol.*, 76: 111-118 (2005):
- (3) Sato, H., Une, Y. and Takada, M. High incidence of the gullet worm, *Gongylonema pulchrum*, in a squirrel monkey colony in a zoological garden in Japan. *Vet Parasitol.* 127:131-137 (2005).
- (4) Chika Oya, Yoshitsugu Ochiai, Yojiro Taniuchi, Takashi Takano, Akikazu Fujima, Fukiko Ueda, Ryo Hondo and Yasuhiro Yoshikawa. Unequal distribution of Herpes B Virus in the left and right trigeminal ganglia of cynomolgus macaques. *Journal of Clinical Microbiology* (2005) in press
- (5) Sato, H., Une, Y. Fatal Baylisascaris Larva Migrans in Colony of Japanese Macaques Kept by a Safari-Style Zoo in Japan. *J. Parasitol.* 91: 716-719 (2005).

VII. III. の1年間の研究成果の概要図等 (ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。)

輸入動物に由来する新興感染症侵入防止対策に対する研究

研究の目的

*輸入動物由来感染症の侵入を防止するための研究を推進する。

その成果を①リスク管理機関に提言として報告する

②リスク機関が管理措置をとるための科学的エビデンスを収集、

③情報を公開することでリスクコミュニケーションを果たす。

本研究班で輸入動物由来感染症の
侵入を防止するための研究を行う

```
graph TD; A([本研究班で輸入動物由来感染症の侵入を防止するための研究を行う]) --> B[リスク管理機関への提言  
管理措置の有効性評価]; A --> C[科学的エビデンスの収集  
リスクコミュニケーション];
```

リスク管理機関への提言
管理措置の有効性評価

科学的エビデンスの収集
リスクコミュニケーション

研究成果と還元

リスク管理機関への提言

関東、関西地区港湾労働者などハイリスク者のHFRS等の汚染状況を明らかにした

国内輸入動物トレーサビリティのためのインターネットシステムの作成

輸入業実績と添付された衛生証書の分析

危機管理対応(エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、マールブルグ病診断法開発)

科学的エビデンスの収集とリスクコミュニケーション

輸入野生輸入齧歯類の病原体汚染状況を把握し、

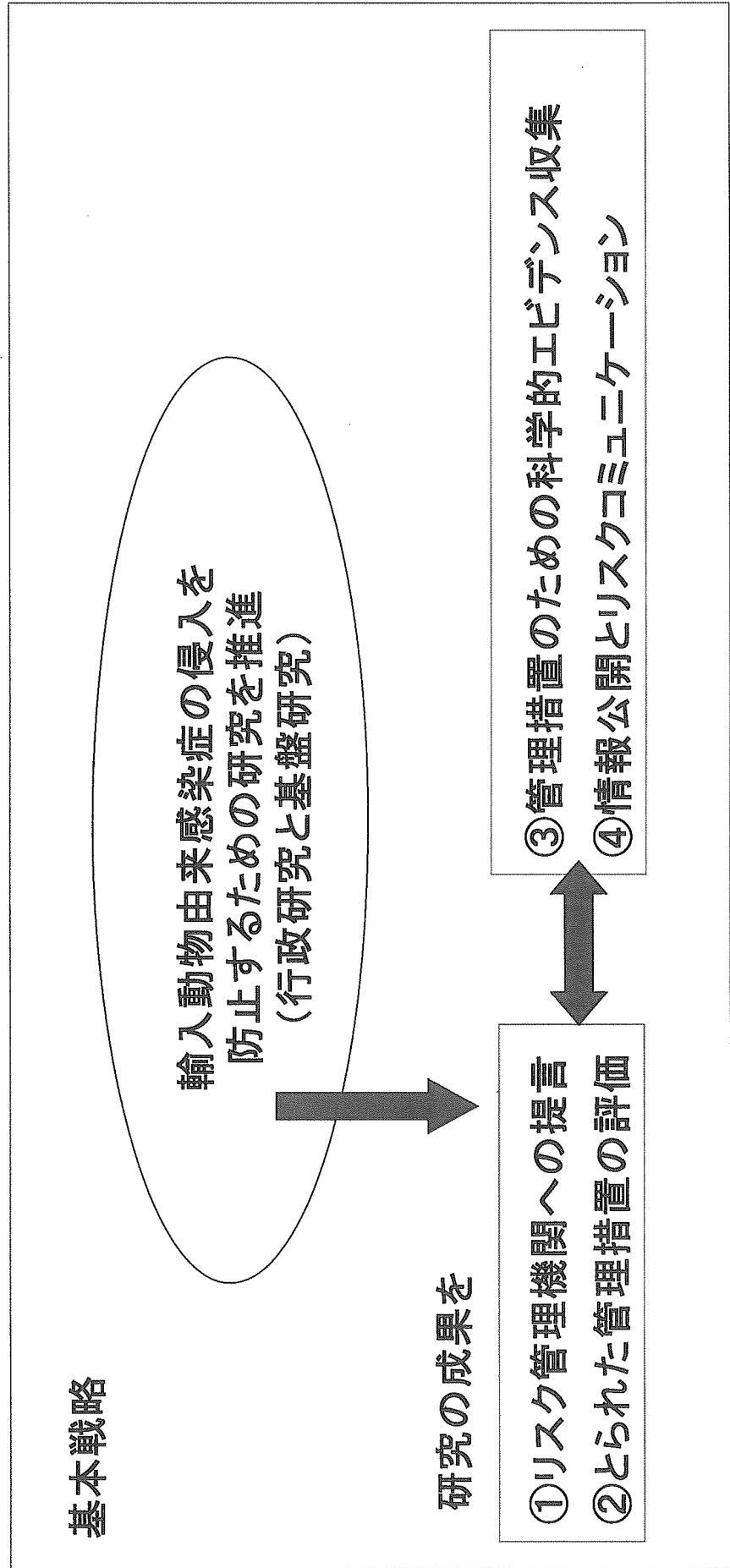
レプトスピラの動物取扱者への感染例と病原体同定の報告

BウイルスとHSV1, 2の抗体の弁別測定、チンパンジーの抗体保有状況調査

抗コウモリ抗体作成・ELISAによるタイ、フィリピンコウモリの抗体測定

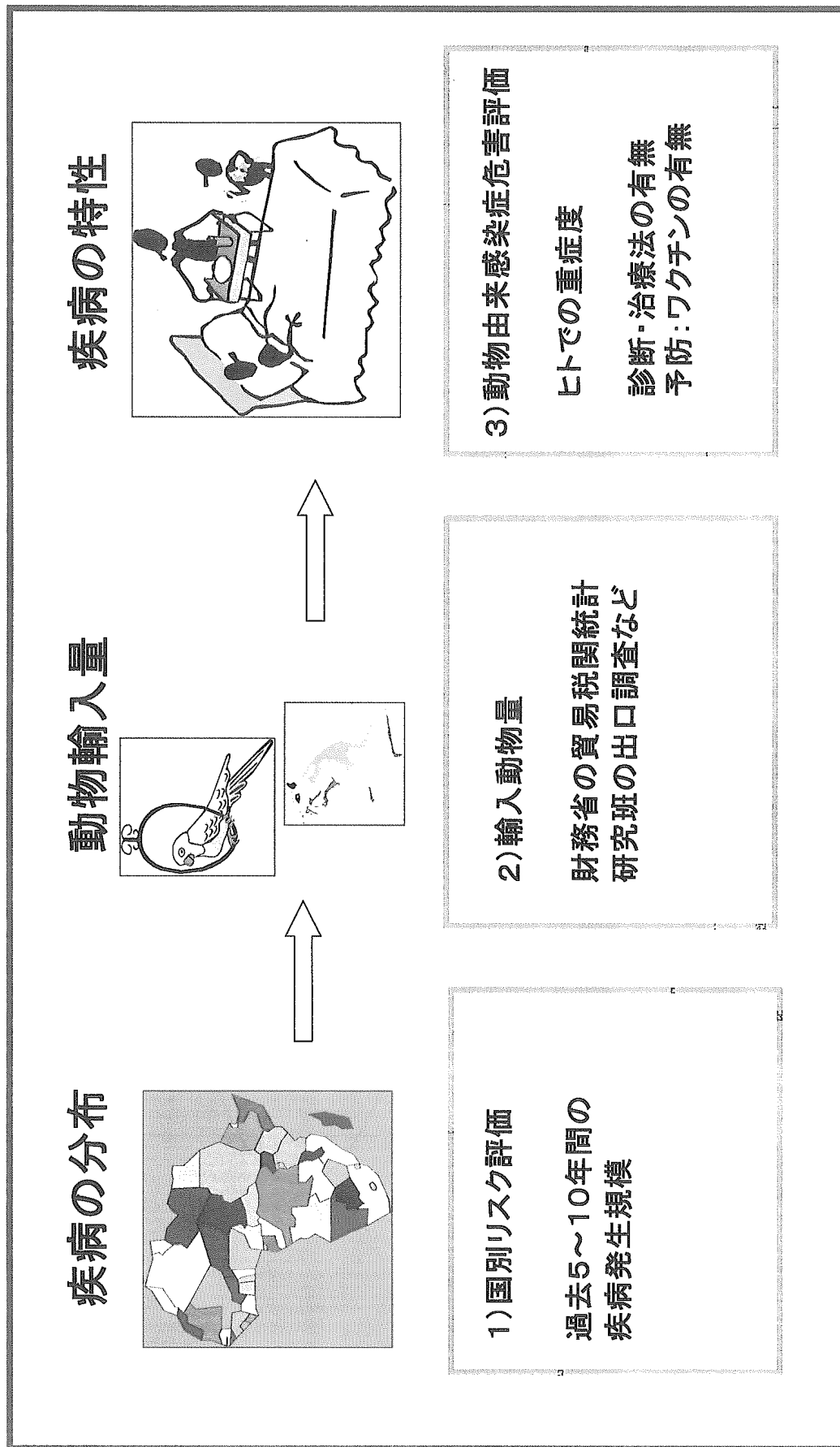
輸入動物に由来する新興感染症 侵入防止対策に対する研究

H15～H17年度 事後評価報告 東大院農学生命 吉川泰弘

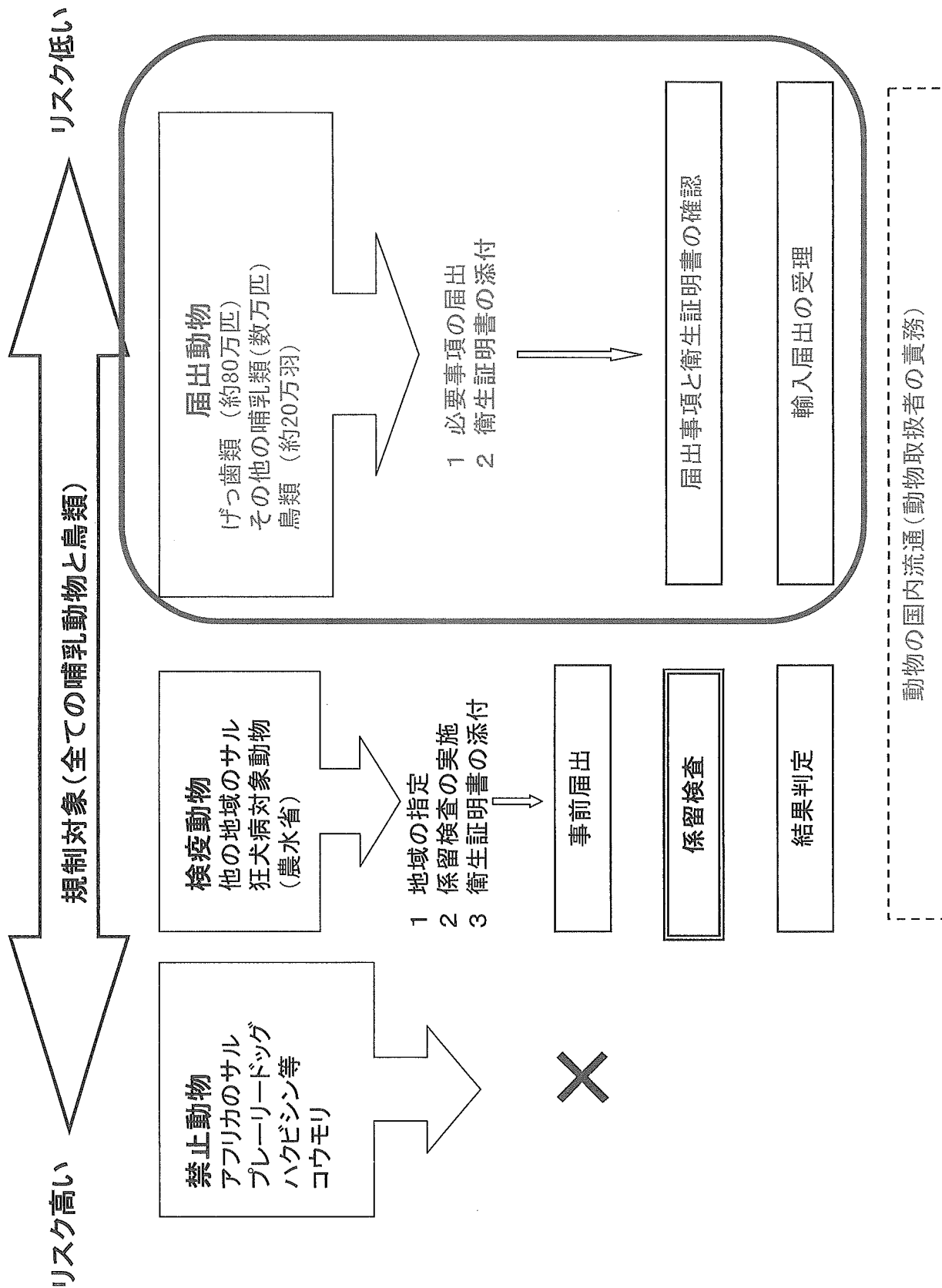


行政対応に関する研究成果

- ・感染症法の見直しにあたり、輸入動物由来感染症のリスク評価方式を確立
- ・感染症分科会に対する報告（動物種別リスク管理の提言）



輸入動物由来感染症対策強化



動物由来感染症対策強化の1つである 輸入届出制度に関する研究成果

・輸入業者の協力を得て、過去2年間の輸入実績に基づく輸入動物の学名、英名、和名のリストを作成(666種の変換ソフト)
齧歯目、食肉目、霊長目、翼手目で4000種、鳥類で9000種登録 (各検疫所で利用)

・輸入動物で特に問題となる野生齧歯類について、リスク管理の根拠となる、病原体汚染状況を調査(3年間)。寄生虫とレプトスピラ汚染が高頻度
輸入野生齧歯類を買い上げ:延べ42種、450個体を検査

・輸入届出の際、必要となる衛生証明書の分析
(法律の有効性検証のための情報収集)
輸入動物の73.6%に衛生証明書が添付:哺乳類・鳥類は97.5%、両生類・爬虫類は59.7%
届出時の衛生証明書の添付は可能。内容の検証が必要(野生動物は21カ国が輸出)

トレーサビリティシステム開発

輸入業者の協力を得て、輸入動物の国内分布に関するトレーサビリティシステムを開発した。パソコン用オンラインシステムで有効性を確認

輸入動物トレーサビリティシステム

登録番号: 20001101 | 登録年: 12345 | 写真登録

品目動物名: hamster | 学名: *Mesocricetus auratus*

日本語名: クリア | 英語名: Golden hamster | ドイツ語名: *Mesocricetus auratus*

通関コード: 31 | 品目動物名: 12345

輸入者名: マダガスカル | 原産国(コード): 001 | 輸出国(コード): J111 | 品目動物名: 20001120

国内搬入先

名称: 住戸 | 施設名: 有産養育 | 施設種別: 野生・繁殖の別 | 健康証明有無: 有 | 野生: 無 | 繁殖: 有 | 健康証明: 有

※うち、健康状態に異常があった匹数: 匹

輸入数: 匹

輸入目的: 販売用 () 実験用 () 展示用 () その他 ()

通関動物区分: 1 | 輸入合計数: 12345 匹

品目動物区分: 12345 | 輸入合計数: 9876 匹

※邦文字: 必須入力項目

登録 | 終了 | 転送 | NACCS

輸入者コード日付通し番号

ハイリスクの輸入動物に関しては1カ月後、3カ月後に販売実績・流通先(地域)を再入力
 流通先は50%が関東、17.6%が関西、3.7%が中部、他地域は1% (380件、4万頭登録)

疫学調査と危害情報提供

・関西、関東の港湾労働者に関する動物由来感染症の疫学調査
3713名(関東2186名、関西1527名)の血清調査の結果11名がHFRS抗体陽性

・輸入業者のレプトスピラ感染と原因動物の同定

静岡県の輸入業者2名が、原因不明の発熱、多臓器障害で入院
動物輸入の実績調査(研究班で一部買い上げ)、レプトスピラ症を疑う
患者と買い上げ動物(アメリカモモンガー)のレプトスピラが同一であることの証明
在庫アメリカモモンガーの処分

・動物園動物および飼い犬における結核の感染事例についての情報提供

関西、関東の動物園における人型結核のサル類での流行(2004、2005年)
ミニチュアダックスフンド(2004)(♂・3歳9ヶ月)結核患者から飼い犬への感染



基盤研究(サル類)

・霊長類における感染症の発生調査

(動物園でのトキソプラズマ症、エルシニア症など)

・血清抗体を用いたBウイルスとHSVの新しい鑑別診断法の確立

Bウイルスゲノム:PCRマイクロプレート・ハイブリダイゼーション法(PMH)の確立

三叉神経節での潜伏感染の把握

三叉神経潜伏ウイルスゲノムコピーの定量

潜伏ウイルスゲノム解析

・組換え抗原(gG)を用いた抗体の鑑別診断

カニクイザル三叉神経節潜伏Bウイルスゲノムコピー数(log10)

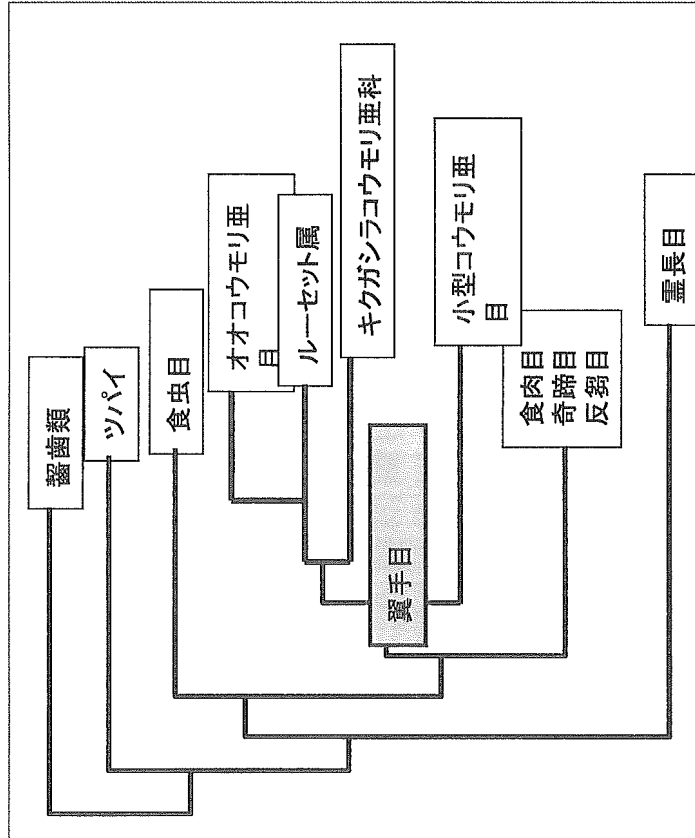
No.	ID	Sex	BW(kg)	Right TG	Left TG
B2	96C0527	M	2.90	5.6	5.8
B3	97C0123	M	3.05	5.3	—
B4	96C0389	M	2.45	6.2	—
B9	96C0115	M	3.10	4.9	6.4
B12	96C0220	F	2.90	4.8	—
B14	96C0384	F	2.60	5.9	5.2
B16	96C0296	F	2.65	6.3	6.6

基盤研究(翼手目)

・翼手目：海外との共同研究

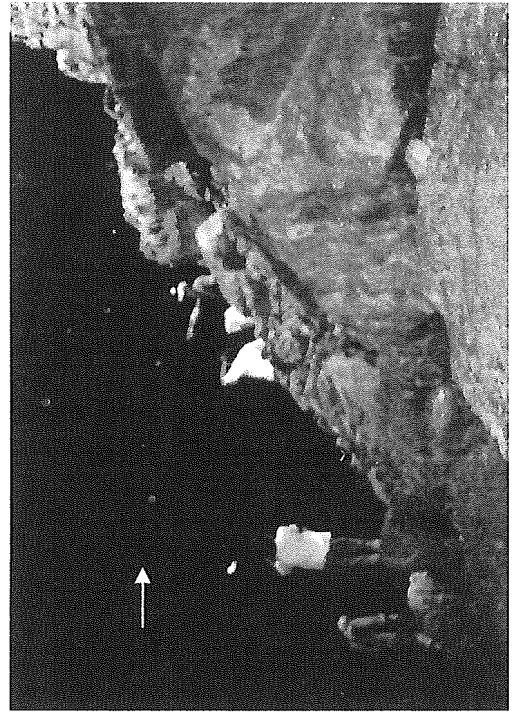
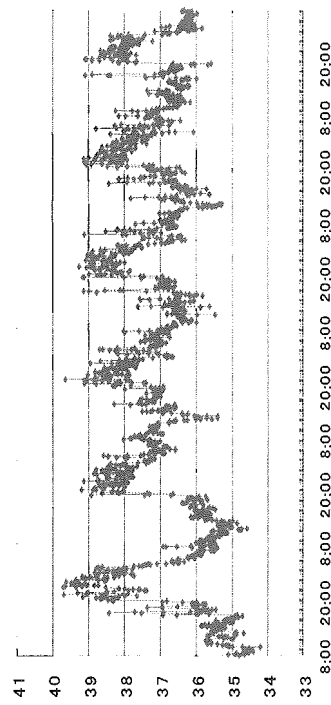
翼手類の分布、生理特性、免疫機能、初代培養細胞、免疫血清、抗体測定(ELISA)法

ミトコンドリアDNAから見た系統樹

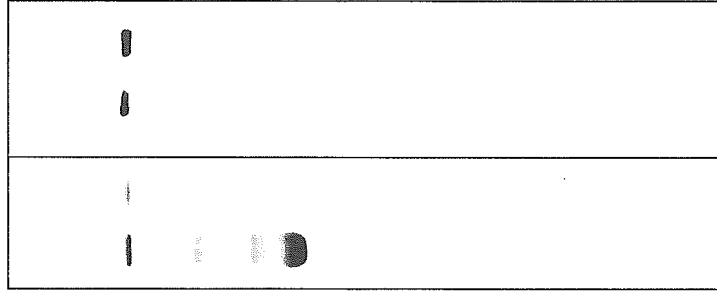


翼手目は1系統、ルーセット属は両亜目のミッシングリングか？

オオコウモリの体温変動(6°C)



CBBstain WB
by anti-IgG



whole IgG Serum whole IgG serum

基盤研究(齧歯類)

・輸入齧歯類の病原体調査:

ペスト、野兔病、レプトスピラ、ライム病、HFRS、LCM、寄生虫について検査
 レプトスピラ(10~50%)、ライム病(20.6%)、寄生虫は陽性、
 LCM、HFRS、野兔病は陰性

基盤研究(ウイルス出血熱等の診断)

疾病	抗体検出 遺伝子組換え・合成抗原	抗原検出 抗原キヤプチャー	鑑別診断 MoAb
マールブルグ病	○	○	
エボラ出血熱			
レストン株	○	○	○
ザイール株	○	○	○
スーダン株	○	○	○
ラッサ熱	○		
クリミアコンゴ出血熱	○		
HFRS、LCM	○		
アルゼンチン出血熱	○		

リスクコミュニケーション(成果の発表)

- ・ 厚労省研修会、都民講座、市民講座、NHKなどで動物由来感染症について教育・啓蒙
- ・ 獣医学会、獣医師会、実験動物学会、公衆衛生学会、感染症学会などで講演、
- ・ 国際学会、国際獣医デー等で講演
- ・ 新聞紙上連載

研究組織

- 主任研究者
吉川 泰弘・東大院農学生命科学研究科
- 分担研究者
内田 幸憲・厚労省神戸検疫所
本藤 良・日本獣医畜産大学獣医公衆衛生
大田 周司・厚労省 東京検疫所 川崎支所
森川 茂・厚労省 国立感染症研究所
宇根 有美・麻布大学 獣医学部
- 協力研究者
大松 勉・東大院農学生命科学研究科
鈴木 莊介・厚労省 神戸検疫所
中島 健介・厚労省 国立感染症研究所
今成 敏夫・厚生省 成田検疫所

