

・研究分担者 (赤尾信明)

(1) 濾紙採血検体を用いたトキソカラ症抗体検査では都内獣医科に勤務する獣医師、獣医看護師など 19 名について実施し、1 名の陽性者と 3 名の疑陽性者を見いだした。また、国内の医療機関から、トキソカラ症を疑われ 2008 年度に抗体検査の依頼のあった 27 検体 22 名の検体のうち、5 名の血清抗体が陽性と判定された。抗体検査は、我々が開発した迅速抗体検査キットを用いて行った。

・研究分担者 (福士秀人)

- (1) オウム病クラミジア検出のためのリアルタイム PCR の開発に成功した。
- (2) コクシエラ抗体検出のための ELISA 用抗原のクローニングに成功した。
- (3) ネコクラミジアワクチン抗体および感染抗体を鑑別できる ELISA 法の確立に成功した。

・研究分担者 (丸山総一)

(1) 濾紙採血検体を用い、*Bartonella henselae* および *Toxoplasma gondii* 抗体を測定し、*B. henselae* は 10 名中 1 例、*T. gondii* は 13 例中 2 例が抗体陽性であった。

IV. 21 年度の課題

- (1) 2 年間の研究を継続して情報量を増やし、より確実な知見とする。症例の分析結果、収集した症例リストをまとめインターネット上に公開する。検査実施体制の構築に向け必要な提言をする。
- (2) 狂犬病症例報告の翻訳したものを症例集として作成し、関係者・部署に配布する。ワクチンの接種量減量についても例数を増やし、より確実な知見として、公表する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 動物由来感染症に関する発生状況、症例報告をまとめ、インターネット上に公開
- (2) 動物由来感染症の検査体制の構築への提言
- (3) 狂犬病症例集の〔診断・治療・予防 (ワクチン接種)〕に資する情報の公開

VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究分担者 (高山直秀)、研究分担者 (菅沼明彦)、協力研究者 (柳澤如樹)

- (1) 高山直秀, 柳澤如樹 訳 WHO 狂犬病専門家会議 第 1 回報告書
- (2) 柳澤如樹, 高山直秀, 菅沼明彦 国産狂犬病ワクチンを用いた WHO 方式による狂犬病曝露前免疫の検討 感染症学雑誌 2008

分担研究者 (赤尾信明)

- (2) 赤尾信明. イヌ回虫症. 化学療法の領域. 2008
- (3) 赤尾信明. ヒトのトキソカラ症と新しい動物モデル. 獣医寄生虫学雑誌. 2008

分担研究者 (福士秀人)

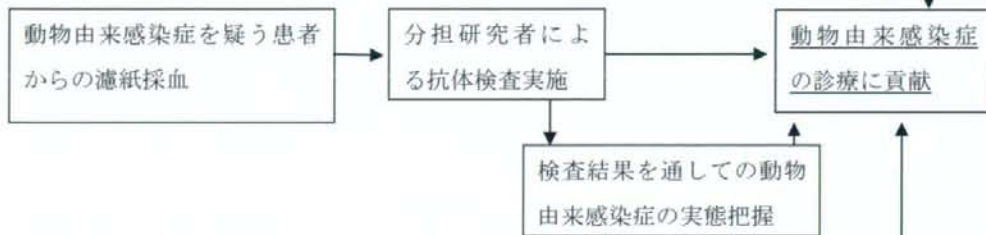
- (2) 杉浦尚子, 大屋賢司, 山口剛士, 福士秀人. 新たなオウム病診断用抗原の探索. 獣医畜産新報, 2008

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

国内の患者症例報告に基づく動物由来感染症の感染実態把握



動物由来感染症診療への支援



狂犬病症例報告に基づく感染実態把握とワクチンによる予防について



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

東京慈恵会医科大学
川崎市 (保健所・疾病対策課)
国立感染症研究所

・主な指導を受けた研究者

衛藤義勝 (前東京慈恵会医科大学小児科教授)
青木正和 (結核予防会会長)
岡部信彦 (国立感染症研究所感染症情報センターセンター長)

・主な研究課題

代謝性疾患、特に脂質分解酵素 (リパーゼ) 活性の欠損・低下による先天性代謝異常症に関する研究

ホームレス等に対する直接服薬確認 (DOT) による服薬支援事業の開始とその検討等、都市結核対策に関する研究

中央感染症情報センターの視点における効果的なサーベイランスシステム構築に関する研究、性感染症の実態把握と対策に関する研究、食品由来感染症のリスクアセスメントに関する研究

・これまでの研究実績

- ・Travelers' risk of malaria by destination country: A study from Japan, Travel Medicine and Infectious Disease, 2008
- ・川崎市の結核: 結核 (結核病学会誌), 2004
- ・4-methylumbelliferyl Lipase in Human and Mouse Brain: A possible Localization in Myelin, Journal of Neurochemistry, 1986
- ・リパーゼに関する研究 I. 脳リパーゼの酵素学的検討, 日本小児科学会誌, 1985
- ・リパーゼに関する研究 II. 肝臓リパーゼの酵素学的検討, 日本小児科学会誌, 1985

平成20年度厚生労働省科学研費補助金
新興・再興感染症研究事業 中間研究発表

我が国における動物由来感染症の実態把握 に資する研究

研究代表者 国立感染症研究所 多田有希
協力研究者 東京都立駒込病院 高山直秀

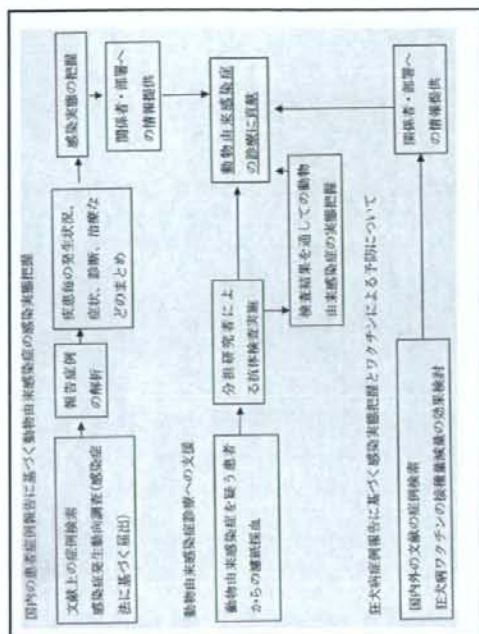
1. 研究の意義

我が国において動物由来感染症は医学教育と獣医学教育の狭間にあって医師と獣医師の連携が不十分で、動物由来感染症の診療および診断に必要な検査体制の確立が立ち後れているばかりか、動物由来感染症の実態把握も不十分である。このため、平成16年度から新興・再興感染症研究事業の一部として、我が国における動物由来感染症の実態把握及び診療体制の整備を目指して調査研究を実施してきた。

平成19年度からの新研究班では、平成18年の輸入狂犬病発生を鑑み、診断・治療の情報が不足している狂犬病に関する情報の収集・伝達をも目的とした。

II. 研究の目的、期待される成果

- 1) 国内で発生した動物由来感染症の症例報告を収集・分析することにより、また感染症法に基づき届け出られた発生報告を分析して、我が国における動物由来感染症の実態を把握する。
- 2) 濾紙に染みこませた血液を用いた抗体検査を行って、動物由来感染症の診断を容易にする。
- 3) 今後の狂犬病診断・治療の助けとするため、海外での治療法を紹介し、海外での狂犬病症例を収集して、今後の診断・治療の助けとする。
- 4) 狂犬病ワクチンが不足する事態に備えて、ワクチン液を減量しても免疫効果が低下しない接種法を検討する。
- 5) イヌ狂犬病流行対策に資するため、日本国内での狂犬病流行状況を記述した文献を収集する。

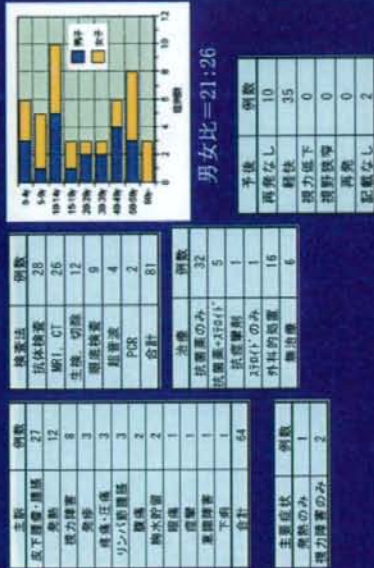


研究成果

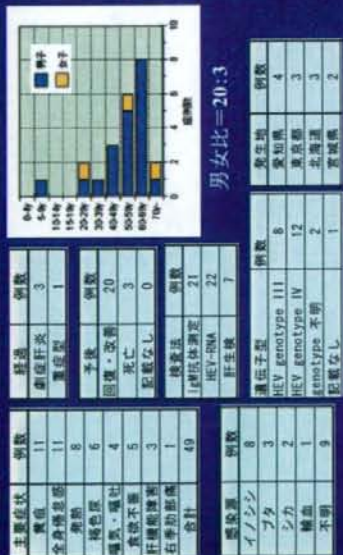
日本の文献にみられた動物由来感染症 2004~2007年

疾患名	件数	例数	疾患名	件数	例数
カリフォルニア症	58	68	リジリヤ症	9	9
ハチノコ病	39	47	オウム病	8	10
ツツシ病	26	31	ブドウ球菌症	7	12
ハチノコ病	25	27	キリシタ症	7	8
E型肝炎	19	23	ライム病	5	5
エボラ7症	15	18	日本脳炎	3	3
トキリヤ症	17	22	肝臓	3	3
キリシタ症	14	22	シマリス	2	2
糞雑虫	12	12	野兔病	1	1
Q熱	10	15	類丹毒	1	1
紅斑熱	9	12	合計	244	297

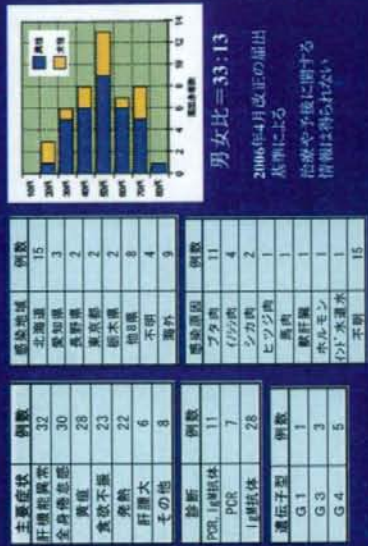
日本の文献に見られた猫ひっかき病 (2004-2007年, N=47)



日本の文献にみられたE型肝炎 (2004-2007年, N=23)



感染症法に基づく届出によるE型肝炎 (2006.04-12, N=46)



2006年4月改正の届出
高例による
治療や病後に關する
情報は得られない

日本の文献にみられたトキソプラズマ症(2004-2007, N=8)

トキソプラズマ症の診断、主要症状、発症地

診断	症例数	主要症状	症例数	発症地	例数
脳炎	2	ブドウ膜炎	2	東京都	2
浮腫性紅斑	2	浮腫性紅斑	2	埼玉県	1
肉芽腫	1	リンパ管腫脹	2	神奈川県	1
視野異常	1	黒点症	1	東京都	1
腫瘍・腫脹	1	視野異常	1	岐阜県	1
リンパ管腫脹	1	筋力低下	1	兵庫県	1
合計	8	嚥食	1	石川県	1
		嚥食	10	合計	8

トキソプラズマ症例の治療法、治療、予後

主な検査	例数	薬物治療	例数	予後	例数
IgG, IgM抗体	8	アザラシマイシン治療	4	改善	3
眼底検査	4	アザラシマイシン無効	2	変化なし	2
CT検査	1	投薬せず	1	再発・悪化	2
合計	13	ST合剤	1	不明	1
		セリリン・他剤	0	合計	8
		投薬無効	0		

男女比=2:6, 15歳未満はゼロ

濾紙採血検体による動物由来感染症の抗体検査

- トキソカラ症
医師会から送付された濾紙検体: 13 検体
うち トキソカラ抗体陽性例: 1 例
トキソカラ抗体陽性例: 1 例
- バルトネラ症
医師会から送付された濾紙検体: 10 検体
うち バルトネラ抗体陽性例: 1 例
- トキソプラズマ症
医師会から送付された濾紙検体: 13 検体
うち トキソプラズマ抗体陽性例: 2 例
オウム病
- 医師会から送付された濾紙検体: 11 検体
うち オウム病リケッタア抗体陽性例: 0 例
- Q熱コクシエラ抗体
医師会から送付された濾紙検体: 14 検体
うち Q熱コクシエラ抗体陽性例: 0 例



狂犬病対策のためにWHO狂犬病専門家委員会報告書を翻訳して全国の関係部署に配布した

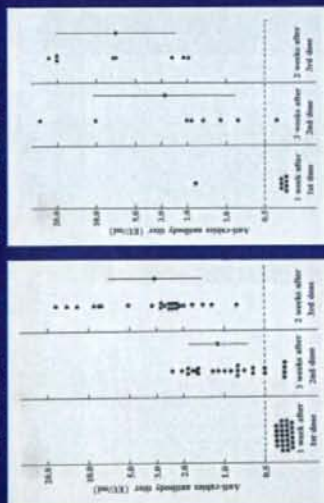
海外における狂犬病治療法の検討を行い、現時点での暫定的な狂犬病患者看護治療指針を作成中

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に関する研究
ヒト狂犬病の治療に関する研究
研究分担者 高山 直秀 (東京都立駒込病院小児科)
研究分担者 菅沼 明彦 (東京都立駒込病院感染症科)
協力研究者 柳澤 如樹 (東京都立駒込病院感染症科)

海外における狂犬病症例を収集し、これを翻訳して狂犬病症例集を作成すべく作業を進めている。

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に関する研究
外国文献からの狂犬病症例報告の収集
研究分担者 高山 直秀 (東京都立駒込病院小児科)
協力研究者 柳澤 如樹 (東京都立駒込病院感染症科)

国産狂犬病ワクチンの接種方式を検討した



WHO方式による国産狂犬病
ワクチン接種成績

WHO方式による国産狂犬病
ワクチン皮下接種成績

まとめ

- 1) 日本における動物由来感染症の突進を知るために国内で発表された主な動物由来感染症の症例報告を収集して、また感染症法に基づき届け出られた発生報告を分析して症例の分析を行った。
- 2) 診療現場における動物由来感染症の診断を容易にする目的で、医師会員有志の協力を得て、濾紙採血検体によるトキソカラ症、バルトネラ症、トキソプラズマ症、オウム病、E型肝炎、Q熱抗体検査を実施している。
- 3) 今後の狂犬病診断・治療の助けとするため、海外での治療法を紹介し、海外での狂犬病症例を収集・翻訳し、狂犬病症例集発行の準備している。
- 4) 狂犬病ワクチンが不足する事態に備えて、ワクチン液を減量しても免疫効果が低下しない接種法を検討している。
- 5) イヌ狂犬病流行対策に資するため、日本国内での狂犬病流行状況を記述した文献を収集し、デジタル化している。

イヌ狂犬病流行対策に資するため、日本国内での狂犬病流行状況を記述した文献を収集し、これらをデジタル化したのち、CD-ROMに収録して関係部署に配布した。



京都府著『京都府狂犬病流行誌』(犬正5年3月刊；京都府保健衛生研究所刊)
志賀謙一郎編、田中九由平著『狂犬病誌』(大正6年4月刊；同上)
豊田千鶴生部著『東京府下狂犬病流行誌』(昭和13年3月刊；同上)
近藤正一監修、原田昌雄著『狂犬病の疫学』(昭和26年5月刊；厚生労働省畜産感染症課刊)
埼玉縣公衆衛生課著『埼玉縣狂犬病流行史』(昭和28年4月刊；佐藤勉氏所蔵)
中島覚著『神奈川県狂犬病の歴史』(昭和48年8月刊；原仁原島昭氏所蔵)

平成 20 年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：遺伝子増幅 RPA 法に基づいた媒介蚊における迅速簡便病原体検出法の開発課題番号：H19-新興一般-011研究代表者：嘉糠 洋陸**I. 研究の意義**

- (1) マラリアや西ナイル熱等の蚊媒介性の再興感染症は世界的に大きな脅威となっている
- (2) 従来の PCR などの病原体検出法は高度な設備を必要とし、汎用性に問題がある
- (3) 本邦への蚊媒介性感染症の侵入防御のために、迅速かつ簡便な病原体検出法の開発が急務

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 単一温度反応系の遺伝子増幅による病原体検出技術の開発を目的とする
- (2) 媒介蚊の病原体保有状況を迅速・簡便に調査することが可能となる
- (3) 諸外国における蚊媒介感染症の流行状況の把握・日本への侵入防御への貢献が期待される

III. 2年間の研究成果

・研究代表者

- (1) ハマダラカ (*Anopheles gambiae*) - 齧歯類マラリア原虫感染モデルの導入・改良
- (2) 単一温度反応系遺伝子増幅法によるハマダラカからのマラリア原虫検出に成功
- (3) 西アフリカ・ブルキナファソ国内の流行地域におけるハマダラカ試料の採集とその評価

・研究分担者(福本晋也)

- (1) ヤブカ (*Aedes aegypti*) - 病原体 (ウイルス・蠕虫) 感染モデルの導入・改良
- (2) 単一温度反応系遺伝子増幅法によるヤブカからの病原体検出に成功
- (3) 沖縄地域の犬フィラリア流行地域におけるヤブカ試料の採集とその評価

・研究分担者(下島昌幸)

- (1) 各種蛍光タンパク質マーカー発現型病原体の作成

・研究分担者(油田正夫)

- (1) 各種蛍光タンパク質マーカー発現型病原体の作成

・研究分担者(平田晴之)

- (1) 増幅遺伝子の検出に向けたイムノクロマト・ストリップ作成法の確立

IV. 21年度の課題

- (1) 各種病原体を用いたマルチプレックス単一温度系遺伝子増幅法最適条件の検討
- (2) 単一温度系遺伝子増幅法増幅産物のイムノクロマト法の確立
- (3) マルチプレックス単一温度系遺伝子増幅-イムノクロマト法の開発
- (4) 重要蚊媒介感染症の病原体に対する単一温度系遺伝子増幅法の応用検討
- (5) 単一温度系遺伝子増幅法の実用性評価と蚊媒介性感染症の流行状況調査 (国内)
- (6) 単一温度系遺伝子増幅法の実用性評価と蚊媒介性感染症の流行状況調査 (国外)

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 国内における媒介蚊の病原体保有状況把握による流行予測情報のオン・タイム提供
- (2) グローバル化による本邦への蚊媒介感染症流入に対するリスクマネジメントの必要性提起
- (3) 病原体媒介節足動物の輸出入および取扱いに対するガイドラインの作成

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

【嘉藤洋陸 (研究代表者)】 (1) Aonuma, H., Suzuki, M., Iseki, H., Perera, N., Nelson, B., Igarashi, I., Yagi, T., Kanuka, H. and Fukumoto, S. (2008) Rapid identification of *Plasmodium*-carrying mosquitoes using loop-mediated isothermal amplification. *Biochem Biophys Res Commun* 376(4): 671-676.

(2) Perera, N., Aonuma, H., Yoshimura, A., Teramoto, T., Iseki, H., Nelson, B., Igarashi, I., Yagi, T., Fukumoto, S. and Kanuka, H. (2008) Rapid identification of virus-carrying mosquitoes using reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *J Virological Methods* (in press)

【福本晋也 (研究分担者)】 (1) Fukumoto, S., Tamaki, Y., Okamura, S., Bannai, H., Yokoyama, N., Suzuki, T., Igarashi, I., Suzuki, H. & Xuan, X. (2007) Prime-boost immunization with DNA followed by a recombinant vaccinia virus expressing P50 induced protective immunity against *Babesia gibsoni* infection in dogs, *Vaccine*. 25, 1334-1341.

【油田正夫 (研究分担者)】 (1) Miyakoda M, Kimura D, Yuda M, Chinzei Y, Shibata Y, Honma K, Yui K. (2008) Malaria-specific and nonspecific activation of CD8+ T cells during blood stage of *Plasmodium berghei* infection. *J Immunol*. 181(2):1420-8.

【下島昌幸 (研究分担者)】 (1) Murakami S, Horimoto T, Mai Ie Q, Nidom CA, Chen H, Muramoto Y, Yamada S, Iwasa A, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Iwata A, Kawaoka Y. (2008) Growth determinants for H5N1 influenza vaccine seed viruses in MDCK cells. *J Virol* 82:10502-9

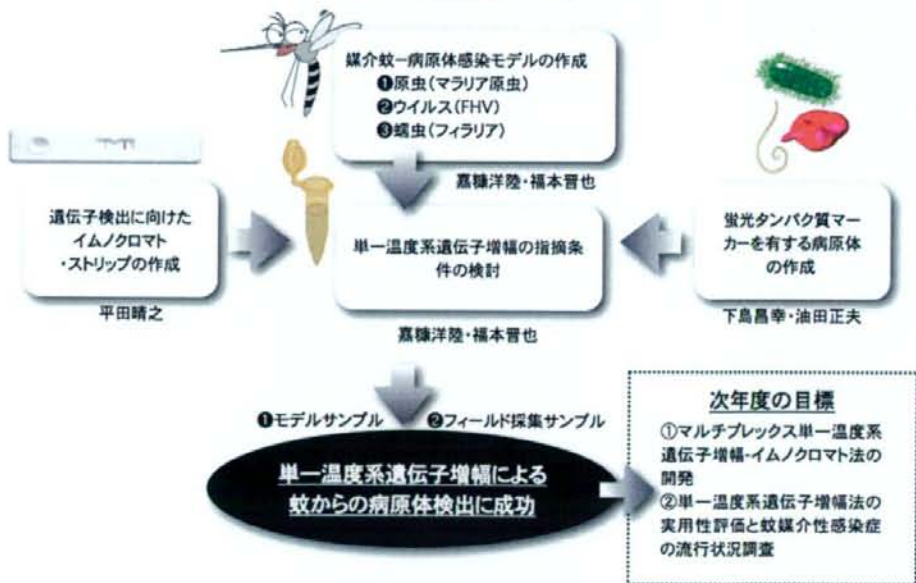
【平田晴之 (研究分担者)】 (1) Sasaki M, Omobowale O, Ohta K, Tozuka M, Matsui A, Hirata H, Nottidge HO, Ikadai H, Oyama T. (2008) A PCR-based epidemiological survey of *Hepatozoon canis* in dogs in Nigeria. *J Vet Med Sci* 70(7) 743-5

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

病原体媒介蚊における単一温度系遺伝子増幅法による
"遺伝子診断"



2年間の研究成果の概要



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1994年～1997年	東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医生理学教室
1997年～2001年	大阪大学大学院医学系研究科 神経機能解剖学
2001年～2003年	理化学研究所 脳科学総合研究センター
2003年～2004年	米国スタンフォード大学医学部 微生物学免疫学
2004年～2005年	東京大学大学院薬学系研究科 遺伝学教室
2005年～現在	帯広畜産大学原虫病研究センター 原虫進化生物学研究分野

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

高橋迪雄 (東京大学大学院農学生命科学研究科 教授・現 味の素(株) 顧問) 指導研究者
 岡野栄之 (大阪大学大学院医学系研究科 教授・現 慶應義塾大学医学部 教授) 指導研究者
 三浦正幸 (理化学研究所 チームリーダー・現 東京大学大学院薬学系研究科 教授) 指導研究者
 David Schneider (米国スタンフォード大学医学部 助教授)
 鎮西康雄 (三重大学大学院医学系研究科 教授・現 鈴鹿医療科学大学 教授)
 河岡義裕 (東京大学医学研究所 教授)

・主な研究課題

神経細胞死の誘導機構に関する分子遺伝学的研究
 神経変性疾患モデルを用いた病態発症メカニズムに関する分子遺伝学的研究
 マラリア感染における宿主応答機構に関する遺伝学的研究
 細菌感染症に対する宿主側防御機構に関する細胞生物学的研究
 感染症媒介節足動物における病原体相互作用の分子遺伝学的研究
 感染症媒介節足動物における病原体の迅速・簡便検出法の開発研究

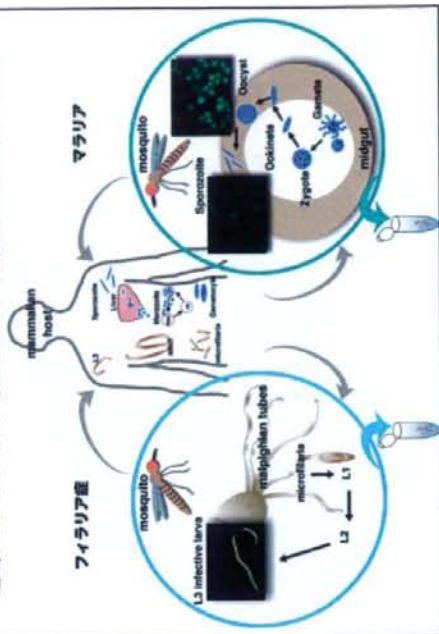
・これまでの研究実績

- (1) Kuranaga E, Kanuka H et al. "Drosophila IKK-related kinase controls caspase activity through IAP degradation." *Cell*, 126: 583-596 (2006)
- (2) Kanuka H et al. "Drosophila Caspase Transduces Shaggy/GSK-3 Kinase Activity in Neural Precursor Development." *EMBO J*, 24: 3793-3806 (2005)
- (3) Kanuka H et al. "Cytosol-endoplasmic reticulum interplay by Sec61alpha translocon in polyglutamine-mediated neurotoxicity in Drosophila." *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11723-11728 (2003)
- (4) Kanuka H et al. "Proapoptotic Activity of *C. elegans* CED-4 Protein in *Drosophila*: Implicated Mechanisms for Caspase Activation." *Proc Natl Acad Sci USA* 96(1): 145-150 (1999)

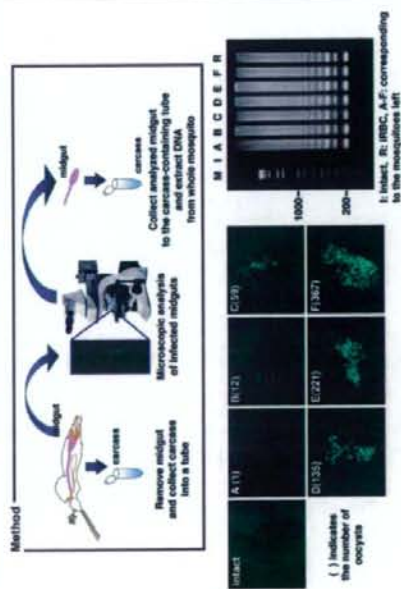
等温遺伝子増幅法の優れたフィールド応用性



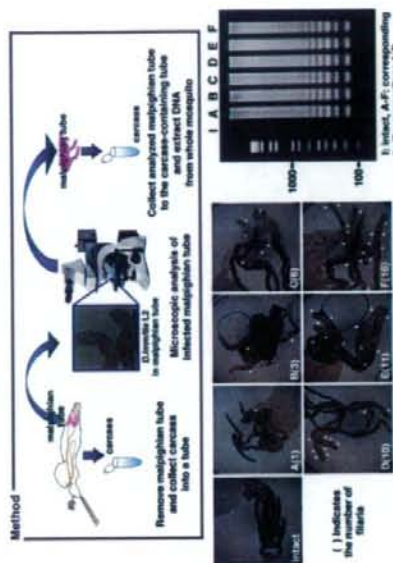
感染モデルによる等温遺伝子増幅法の有効性の検証



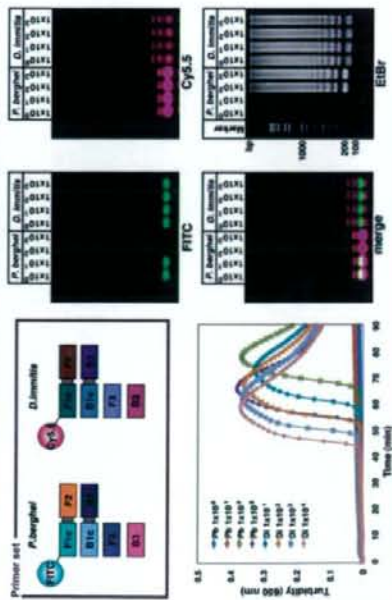
等温遺伝子増幅法により蚊から単一のオオシストを検出できる



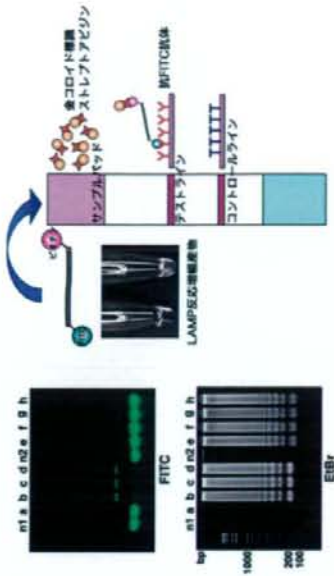
等温遺伝子増幅法により蚊から単一のフィラリアを検出できる



マルチプレックス等温遺伝子増幅法により フィラリアとマラリアの重感染を検出できる



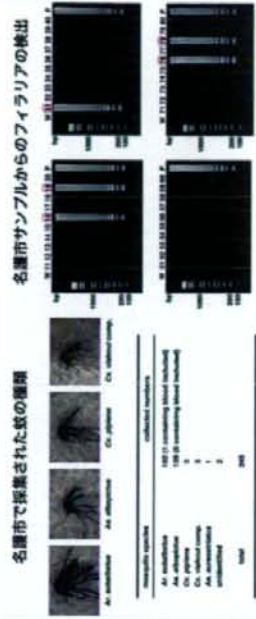
等温遺伝子増幅産物のイムノクロマトストリップによる検出



等温遺伝子増幅法の実用性の検証



沖縄県名護市（フィラリア汚染地帯）における 等温遺伝子増幅法の検証



平成 20 年度 新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題： 国内で発生のないベクター媒介性感染症の疫学診断法等の研究課題番号： H19-新興一般研究代表者： 苅和 宏明**I. 研究の意義**

- (1) 輸入動物に由来する人獣共通感染症の検査体制の確立が強く望まれているが、簡便な検査法が存在しない。
- (2) 特に輸入動物の多くを占めるげっ歯類は様々な人獣共通感染症のベクターまたは病原巣動物となっており、これらの感染症に対する簡便で信頼性の高い診断法の開発は緊急の課題である。
- (3) げっ歯類媒介性人獣共通感染症は人に感染すると重篤化するものが多いことから、国内外における流行地や病原巣動物の特定を行うとともに、患者発生状況を明らかにすることが重要である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) げっ歯類媒介性人獣共通感染症に対して輸入検疫時にも応用可能な診断法の開発を行う。
- (2) 本研究で開発された新規診断法を用いて、輸入げっ歯類の検査体制の整備を図る。
- (3) 様々なげっ歯類媒介性人獣共通感染症について、感染状況を明らかにすることが可能になる。

III. 2 年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 診断法の開発：各種のハンタウイルス感染に対応可能なウイルス抗原検出法と抗体検出法を開発した。
- (2) ウイルス分離：ロシアにおいて腎症候性出血熱の病原体となっている、3種類のハンタウイルス（プーマラウイルス、ハンターウイルス、およびアムールウイルス）を分離した。

・研究分担者(高島郁夫)

- (1) 血清疫学調査：新規に開発したウイルスの中空粒子を用いた抗体検出用 ELISA により、日本の野生げっ歯類におけるダニ媒介性脳炎ウイルスの分布状況を調査した。その結果、島根県のげっ歯類血清 58 検体中、2 検体においてダニ媒介性脳炎ウイルスに対する特異抗体を検出した。これによりウイルス汚染地が北海道以外にも存在することが示唆された。

・研究分担者(有川二郎・富士秀人・丸山総一・林谷秀樹・西條政幸・長谷川秀人・早坂大輔)

- (1) ハンタウイルスの 1 つであるタイランドウイルスの簡便な血清鑑別法を開発した。
- (2) Q 熱の血清診断法として *Coxiella burnetii* の組換え Com1 蛋白質を用いた ELISA を開発した。
- (3) わが国の野生小型哺乳類の 32.6% (301/922) がバルトネラ属菌を保有していることが判明した。

- (4) Multiplex PCRを用いたサルモネラおよびエルシニア感染症の簡便な迅速診断法を開発した。
- (5) サル痘ウイルス感染サルを用いた実験動物モデルを開発し、LAMP法によるサル痘の迅速診断法を開発した。
- (6) ダニ媒介性脳炎ウイルス感染マウスにおける脳炎発症機序を解析した。

IV. 21年度の課題

- (1) 本研究で開発された診断法について、検疫所等の一般の検査機関でも使用可能な程度にまで簡便化を行う。
- (2) げっ歯類媒介性人獣共通感染症の流行国に赴き、疫学情報を収集するとともに、ヒトと野生げっ歯類について血清疫学調査を実施する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) げっ歯類媒介性人獣共通感染症に対して輸入検疫時にも応用可能な診断法を開発を行う。
- (2) 検疫所などで、輸入げっ歯類の検査体制の整備が可能となる。
- (3) 国内外における様々なげっ歯類媒介性人獣共通感染症について、流行状況が解明される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者

- (1) Nakamura I, Yoshimatsu K, Lee BH, Okumura M, Taruishi M, Araki K, Kariwa H, Takashima I, Arikawa J. : Development of a serotyping ELISA system for Thailand virus infection. Arch Virol. 2008, 153, 1537-42.
- (2) Yoshii K, Goto A, Kawakami K, Kariwa H, Takashima I. Construction and application of chimeric virus-like particles of tick-borne encephalitis virus and mosquito-borne Japanese encephalitis virus. J Gen Virol. 2008. 89, 200-11.

研究分担者

- (1) Arai S, Ohdachi SD, Asakawa M, Kang HJ, Mocz G, Arikawa J, Okabe N, Yanagihara R. : Molecular phylogeny of a newfound hantavirus in the Japanese shrew mole (*Urotrichus talpoides*). Proc Natl Acad Sci U S A. 2008. 105, 16296-301.
- (2) Taruishi M, Yoshimatsu K, Hatsuse R, Okumura M, Nakamura I, Arikawa J. : Lack of vertical transmission of Hantaan virus from persistently infected dam to progeny in laboratory mice. Arch Virol. 2008. 153, 1605-9.
- (3) Inoue K, Maruyama S, Kabeya H, Yamada N, Ohashi N, Sato Y, Yukawa M, Masuzawa T, Kawamori F, Kadosaka T, Takada N, Fujita H, Kawabata H. : Prevalence and genetic diversity of *Bartonella* species isolated from wild rodents in Japan. Appl Environ. Microbiol. 2008. 74, 5086-92.
- (4) Iwata T, Une U, Okatani AT, Kato Y, Nakadaï A, Lee K, Watanabe M, Taniguchi T, Elhelaly AE, Hirota Y, Hayashidani H: Virulence characteristics of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from breeding monkeys in Japan. Vet Microbiol. 2008. 128, 404-9.
- (5) Ogasawara N, Tran TP, Ly T L K, Nguyen TT, Iwata T, Watanabe M, Taniguchi T, Hirota Y Hayashidani H: Antimicrobial susceptibilities of *Salmonella* from domestic animals, food and human in the Mekong Delta, Vietnam. J Vet Med Sci. 2008. 70, 1159-64.
- (6) Saijo M, Morikawa S, Kurane I: Real-time quantitative polymerase chain reaction for virus infection diagnostics. Expert Opinion on Medical Diagnostics 2008. 2, 1155-71.
- (7) Watanabe S, Mizutani T, Sakai K, Kato K, Tohya Y, Fukushi S, Saijo M, Yoshikawa Y, Kurane I, Morikawa S, Akashi H: Ligation-mediated amplification for effective rapid determination of viral RNA sequences (RDV). J Clin Virol. 2008. 43, 56-9.
- (8) Saijo M, Georges-Courbot MC, Marianneau P, Romanowski V, Fukushi S, Mizutani T, Georges AJ, Kurata K, Kurane I, Morikawa S: Recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever: development of diagnostic assays, which do not require infectious virus for antibody and antigen detection. Clin Vac Immunol. 2007. 14, 1182-9.

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

げっ歯類媒介性人獣共通感染症の新規診断法の開発

ハンタウイルス感染症・ダニ媒介性脳炎(苅和・早坂)
Real-time PCRによるウイルス遺伝子の検出法開発

ハンタウイルス感染症(苅和・有川)
抗原検出用ELISAの開発
血清鑑別用ELISAの開発

ダニ媒介性脳炎(高島)
ウイルス様粒子を用いた蛍光発光中和試験の開発

Q熱(福士)
コクシエラの外膜抗原(Comp1)を用いた抗体検出用のELISAの開発

サル痘(西條)
LAMP法によるウイルス遺伝子検出法の開発

サルモネラおよびエルシニア感染症(林谷)
Multiplex PCRを用いた菌の遺伝子検出法の開発

各種げっ歯類媒介性人獣共通感染症の精度の高い診断法が開発された。

実験感染モデルの確立および病理学的解析

ダニ媒介性脳炎(早坂)
実験感染マウスモデルの確立

バルトネラ感染症(丸山)
野性げっ歯類由来バルトネラ属菌による感染マウスモデル系の確立

サル痘(長谷川)
実験感染カンクイザルの病理学的解析

エルシニア感染症(林谷)
サル由来仮性結核菌の病原性解析

各種げっ歯類媒介性人獣共通感染症の実験感染モデルが開発され、病原性解析が可能になった。

疫学調査

ハンタウイルス感染症(苅和)
メキシコの野生げっ歯類における感染状況調査

ダニ媒介性脳炎(高島)
日本各地の野生げっ歯類の血清疫学調査を実施

バルトネラ感染症(丸山)
日本の野生小型哺乳類におけるバルトネラ属菌の感染状況調査

Q熱(福士)
北海道の野生げっ歯類の血清疫学調査を実施

1) 約13%のげっ歯類が抗体を保有していた。
2) 新型のウイルスが複数発見された。

1) 北海道以外にも島根県のげっ歯類で抗体が検出された。

1) 約33%の野生小型哺乳類がバルトネラ属菌を保有していた。
2) 新種のバルトネラ属菌2種が発見された。

1) 約67%のげっ歯類が抗体を保有していた。

○研究代表者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴****・過去に所属した研究機関の履歴**

1986年4月～1990年3月 武田薬品工業(株) 中央研究所

1990年4月～現在 北海道大学大学院獣医学研究科

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

橋本 信夫 (北海道大学名誉教授)

高島 郁夫 (北海道大学大学院獣医学研究科)

有川 二郎 (北海道大学大学院医学研究科)

・主な研究課題

ハンタウイルス感染症の疫学的研究と診断法開発

ダニ媒介性脳炎の診断法開発

ウエストナイル熱の診断法開発

SARS コロナウイルスの粒子形成機構の解析

・これまでの研究実績

- 1) Characterization and epitope mapping of monoclonal antibodies to the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Jpn J Vet Res.* 2008.
- 2) Construction and application of chimeric virus-like particles of tick-borne encephalitis virus and mosquito-borne Japanese encephalitis virus. *J Gen Virol.* 2008
- 3) Mode of Infection of Hokkaido Virus (Genus *Hantavirus*) among Grey Red-Backed Voles, *Myodes rufocanus*, in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol.* 2007.
- 4) Hantavirus infection in East Asia (Review). *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007.
- 5) A comparative epidemiological study of hantavirus infection in Japan and Far East Russia (Review). *Jpn J Vet Res.* 2007.
- 6) Geographical distribution of hantaviruses in Thailand and potential human health significance of Thailand virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2006.
- 7) Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of tick-borne encephalitis using subviral particles. *J Virol Methods.* 2006.
- 8) Soochong virus: an antigenically and genetically distinct hantavirus isolated from *Apodemus peninsulae* in Korea. *J Med Virol.* 2006.
- 9) Packaging the replicon RNA of the Far-Eastern subtype of tick-borne encephalitis virus into single-round infectious particles: development of a heterologous gene delivery system. *Vaccine.* 2005.

平成20年度 新興・再興感染症研究事業
研究発表会

国内で発生のないベクター媒介性 感染症の疫学診断法等の研究

課題番号: H19-新興一般-012

北海道大学大学院獣医学研究科
苅和 宏明

研究の目的

- げっ歯類媒介性人獣共通感染症に対して輸入検疫時にも応用可能な診断法の開発を行う。
- 開発された新規診断法を用いて、輸入げっ歯類の検査体制の整備を図る。
- 様々なげっ歯類媒介性人獣共通感染症について感染状況の把握が容易になる。

ハンタウイルス感染症の診断法開発と ロシアにおける疫学調査

- 各種ハンタウイルス抗原を同一試薬で検出可能なELISAの開発
- ハンタウイルスの感染型別が血清学的に可能なELISAの開発
- ボルガ川流域ではプーマウイルスが腎症候性出血熱の原因ウイルスとなっていることが判明した

主なハンタウイルスの分布



世界各地で様々な種類のげっ歯類が多様なハンタウイルスを保有している。