

- Onychomycosis in Rabbits for Evaluation of Antifungal Agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7): 3150–55, 2011
3. Okubo Y, Shibuya K, Namiki A, Takamura K, Kameda N, Nemoto T, Mitsuda A, Wakayama W, Shinozaki M, Hiruta N, Kitahara K, Ishiwatari T, and Yamazaki J. Leiomyosarcoma with partial rhabdomyoblastic differentiation: First case report of primary cardiac origin. *e-publish BMC Cancer*, 2011; 11: 76. (doi: 10.1186/1471-2407-11-76)
  4. Okubo Y, Wakayama M, Kitahara K, Nemoto T, Yokose T, Abe F, Hiruta N, Sasai D, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shibuya K. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by gastric carcinoma: Morphometric and immunohistochemical analysis of six autopsy cases. *Diagn Pathol*, 2011; 6: 27 (doi:10.1186/1746-1596-6-27)
  5. Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, Nakayama H, Murayama SY, Ide T, Wakayama M, Hiruta N, Shibuya K. Identification of Fusarium Species in Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Sections by in Situ Hybridization Using Peptide Nucleic Acid Probes. *J Clin Microbiol*, Nov 24, 2010
  6. Okubo Y, Shinozaki M, Yoshizawa S, Nakayama H, Wakayama M, Hatori T, Mituda A, Hirano T, Shimodaira K, Yuzhu Z, Shibuya K. Diagnosis of systemic toxoplasmosis with HIV infection using DNA extracted from paraffin-embedded tissue for polymerase chain reaction: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2010;4:265, 2010
  7. Watanabe A, Matsumoto K, Igari H, Uesato M, Yoshida S, Nakamura Y, Morita K, Shibuya K, Matsubara H, Yoshino I, Kamei K. Comparison between concentrations of amphotericin B in infected lung lesion and in uninfected lung tissue in a patient treated with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Int J Infect Dis*. 2010 Sep;14 Suppl 3:e220-3. Epub 2009 Dec 2.
- ・研究分担者 (榎村 浩一)
1. Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, Makimura K: The Influence of *Schizophyllum commune* on Asthma Severity. *Lung*. 2011, Dec;189(6):485-92
  2. Chie Okazaki, Chihiro Wakusawa, Rika Chikama, Kazuhiro Murakami, Hideaki Hitomi, Kazuo Satoh, Koichi Makimura, Masataro Hiruma: A case of cutaneous protothecosis in a polyarteritis nodosa patient and review of cases reported in Japan. *Dermatology (Online Journal)*, 2011, 17 (9): 2
  3. Ali Rezaei-Matehkolaei, Koichi Makimura, G. Sybren de Hoog, Mohammad Reza Shidfar, Kazuo Satoh, Mohammad Javad Najafzadeh, Mirhendi H: Multilocus differentiation of the relative dermatophytes *Microsporum canis*, *M. ferrugineum* and *M. audouinii*. *J Med Microbiol* 2011 Sep.8 (in press)
  4. Satoh K, Nishiyama Y, Yamazaki T, Sugita T, Tsukii Y, Takatori K, Benno Y, Makimura K: Microbe-I: fungal biota analyses of the Japanese experimental module KIBO of the International Space Station before launch and after being in orbit for about 460 days. 2011, *Microbiol. Immunol* (in press)
  5. Ogawa H, Fujimura M, Takeuchi Y, Makimura K, Satoh K: Sensitization to *Bjerkandera adusta* Enhances Severity of Cough Symptom in Patients with Fungus-Associated Chronic Cough (FACC). 2011, *Med Mycol J*. 52(3):205-12
  6. Haruhiko Ogawa, Koichi Makimura, et al. The definitive diagnostic process and successful treatment for ABPM caused by *Schizophyllum commune*: A report of two cases. *Allergology International - Decision on Manuscript*, 2011( in press)

7. Kido Nobuhide, Makimura Koichi, Kamegaya Chihiro, Shindo Izumi, Shibata Eri, Omiya Tomoko, Yamamoto Yasuhiko Long-term surveillance and treatment of subclinical cryptococcosis and nasal colonization by *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* species complex in captive koalas (*Phascolarctes cinereus*) *Medical Mycology* (Case report), 2011 (in press)
8. Takamasa Kaneko, Makiko Murotani, Kiyofumi Ohkusu, Takashi Sugita & Koichi Makimura. Genetic and biological features of catheter-associated *Malassezia furfur* from hospitalized adults *Medical Mycology*, 2011 (in press)
9. Haruhiko Ogawa, Masaki Fujimura, Yasuo Takeuchi, Koichi Makimura Two cases of *Schizophyllum* asthma: Is this a new clinical entity or a precursor of ABPM? *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, 24:559-562
10. Alshahni MM, Makimura K, Satoh K, Nishiyama Y, Kido N, Sawada T: *Cryptococcus yokohamensis* sp. nov., a basidiomycetous yeast isolated from trees and Queensland koala kept in a Japanese zoological park. *Int J Syst Evol Microbiol* 2011 (in press)
11. Alshahni M, Yamada T, Sawada T, Takatori K, Makimura K: Insights into the nonhomologous integration pathway in the dermatophyte *Trichophyton mentagrophytes*: efficient targeted gene disruption by use of mutants lacking ligase IV. *Microbiology and Immunology*, 2011, 55:34-43
12. Haruhiko Ogawa, Masaki Fujimura, Yasuo Takeuchi, Koichi Makimura: A Case of Sinobronchial Allergic Mycosis; Possibility of Basidiomycetous Fungi as a Causative Antigen *Internal Medicine*, 2011, 50(1):59-62
13. Zhang E, Sugita T, Tsuboi R, Yamazaki T, Makimura K: The opportunistic yeast pathogen *Trichosporon asahii* colonizes the skin of healthy individuals: analysis of 380 healthy individuals by age and gender using a nested polymerase chain reaction assay. *Microbiol Immunol*, 2011, Jul;55(7):483-8
14. Tsuyoshi Oguma, Koichiro Asano, Katsuyoshi Tomomatsu, Motohiro Kodama, Koichi Fukunaga, Tetsuya Shiomi, Nao Ohmori, Soichiro Ueda, Takahisa Takihara, Yoshiki Shiraishi, Koichi Sayama, Shizuko Kagawa, Yukikazu Natori, Craig M. Lilly, Kazuo Satoh, Koichi Makimura, Akitoshi Ishizaka: Induction of mucin and MUC5AC expression by the protease activity of *Aspergillus fumigatus* in airway epithelial cells. *Journal of Immunology*, 2011, Jul 15;182(2): 999-1005
15. Satoh K, Maeda M, Umeda Y, Miyajima Y, Makimura K: Detection and identification of probable endemic fungal pathogen, *Cryptococcus gattii*, and worldwide pathogen, *Cryptococcus neoformans*, by real-time PCR. *Microbiol. Immunol*, 2011, Junvol.55(6): 379-457
16. Takehiko Kaneko, Michiyo Kaneko, Makimura K: Cluster analysis of *Microsporum canis* isolated from a patient with tinea corporis and an infected cat based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1. *Mycoses* (Article first published online: 25 MAY 2011)
17. Sobukawa H, Kano R, Ito T, Onozaki M, Makimura K, Hasegawa A, Kamata H: In vitro algacidal effect of disinfectants on *Prototheca zopfii* genotypes 1 and 2. *Medical Mycology*, 2011, Feb49:222-224
18. Asano M, Kano R, Makimura K, Hasegawa A, Kamata H: Molecular typing and in-vitro activity of azoles against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus* and *A. niger* in Japan. *J Infect Chemother*, 2011, Jan17:483-486

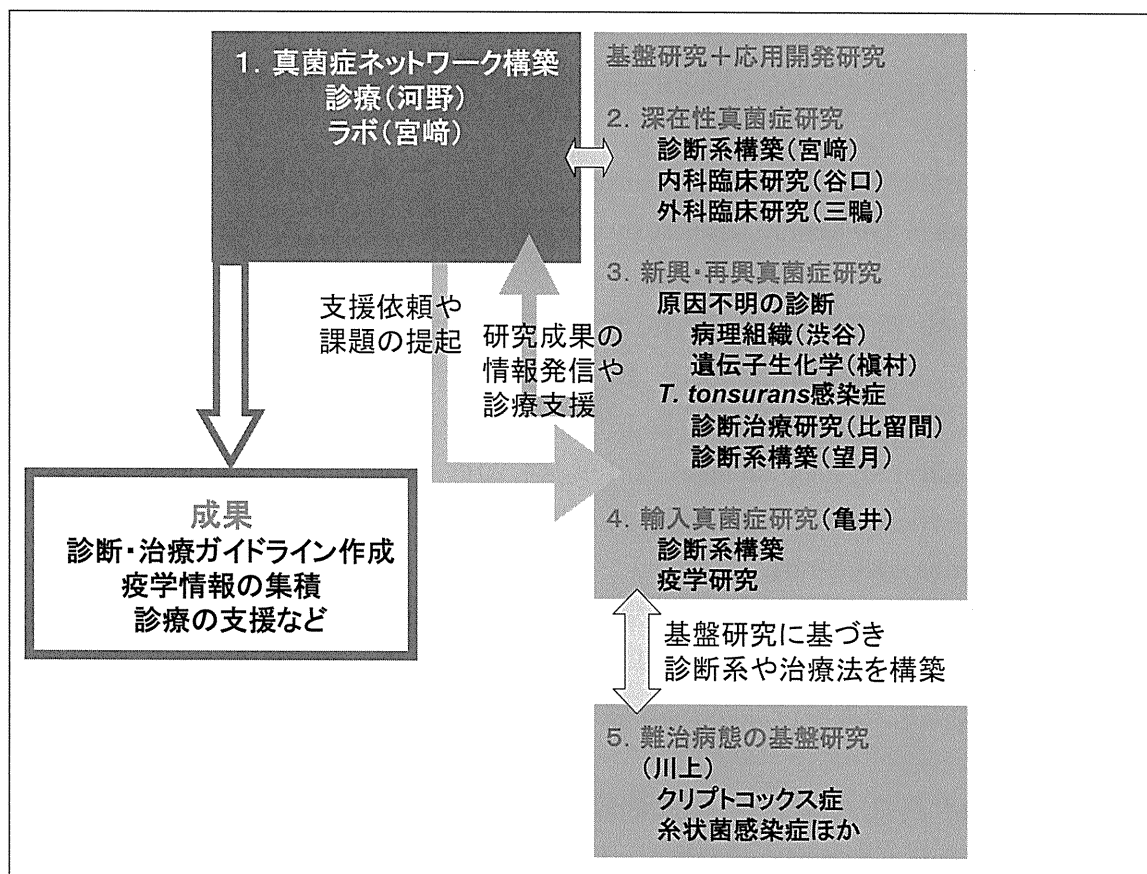
特許

1. 発明者：榎村浩一、山田剛 発明の名称：遺伝子破壊白癬菌 特願 2008-111432 出願日平成 20 年 4 月 22 日 登録日平成 23 年 10 月 7 日 特許権者：学校法人帝京大学 特許第 4837702 号

2. 佐藤一朗、榎村浩一：クリプトコックス症起因菌の検出方法と検出キット、特願 2011-046592
3. 発明者：榎村浩一、宮嶋良治、渡辺晋一 発明の名称：リアルタイム PCR を用いた爪白癬の診断法 出願人：学校法人帝京大学、久光製薬 識別番号(100088155) 整理番号(1328) 受付番号(50902457705) 提出日：平成 21 年 12 月 4 日 特願 2009-276711
  - ・研究分担者(三嶋廣繁)
    1. Hagihara M, Kasai H, Umemura T, Kato T, Hasegawa T, Mikamo H : Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of itraconazole in patients with fungal infections in intensive care units. J Infect Chemother 17: 224-230, 2011
    2. 三嶋廣繁、山岸由佳：(分担執筆) II. 第 4 章 術後感染における抗菌薬治療 3. 抗真菌薬～侵襲性カンジダ症を中心に～、竹末芳生編、医薬ジャーナル社、大阪、pp.355-372、2011.3.10
    3. 三嶋廣繁、山岸由佳：抗真菌薬 安全性、臨床と微生物 38: 111-115, 2011
    4. 三嶋廣繁、山岸由佳：抗真菌薬の PK/PD、SFI Forum 7; 17-25, 2011
  - ・研究分担者(比留間政太郎)
    1. Kano R, Kawasaki M, Mochizuki T, Hiruma M, Hasegawa A. Mating Genes of the *Trichophyton mentagrophytes* Complex. Mycopathologia. 2011 [Epub ahead of print]
    2. Yamada A, Noguchi H, Sakae H, Ogawa Y, Hiruma M. Tinea faciei caused by *Trichophyton verrucosum* in a 20-month-old female: Case report and summary of reported cases in Japan. J Dermatol. 2011 [Epub ahead of print]
    3. Okazaki C, Wakusawa C, Chikama R, Murakami K, Hitomi H, Satoh K, Makimura K, Hiruma M. A case of cutaneous protothecosis in a polyarteritis nodosa patient and review of cases reported in Japan. Dermatol Online J. 17:2, 2011
    4. Yasui M, Hattori M, Ikegami N, Kaga M, Ogawa Y, Hiruma M. A case of alternariosis successfully treated with local hyperthermia. Mycoses 54: 623-6, 2011
    5. Sakae H, Noguchi H, Hattori M, Hiruma M. Observation of micro- and macroconidia in *Trichophyton violaceum* from a case of Tinea faciei. Mycoses. 2011 54: e656-8, 2011
    6. Hattori M, Yoshiike T, Sonoda T, Hiruma M. A case of lymphocutaneous sporotrichosis occurring at the nail bed. Mycoses 54: e663-5, 2011
    7. Watanabe S, Harada T, Hiruma M, Iozumi K, Katoh T, Mochizuki T, Naka W; Japan Foot Week Group. Epidemiological survey of foot diseases in Japan: results of 30,000 foot checks by dermatologists. J Dermatol 37: 397-406, 2010
    8. Tokuhisa Y, Hagiya Y, Hiruma M, Nishimura K. Phaeohiphomycosis of the face caused by *Exophiala oligosperma*. Mycoses 54: e240-3, 2011
    9. Kaga M, Sugita T, Nishikawa A, Wada Y, Hiruma M, Ikeda S. Molecular analysis of the cutaneous Malassezia microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. Mycoses 54:e24-8, 2011
    10. Hirose N, Suganami M, Ogawa YS, Hiruma M, Ogawa H. Screening examination and treatment of Trichophyton tonsurans infection in judo athletes affiliated with the University Judo Federation of Tokyo. Mycoses 54: e35-8, 2011

11. Abdel-Rahman SM, Sugita T, González GM, Ellis D, Arabatzis M, Vella-Zahra L, Viguié-Vallanet C, Hiruma M, Leeder JS, Preuett B. Divergence among an international population of *Trichophyton tonsurans* isolates. *Mycopathologia* 169: 1-13, 2010
  12. Sugita T, Suzuki M, Goto S, Nishikawa A, Hiruma M, Yamazaki T, Makimura K. Quantitative analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using a real-time PCR assay. *Med Mycol.* 48: 229-33, 2010
  13. 太田美和, 木下洋和, 上條麻弥, 新美美希, 小川祐美, 佐野文子, 比留間政太郎, 池田志孝: 左手背に生じた *Exophiala xenobiotica* による黒色菌糸症の 1 例. *臨床皮膚科* 65: 999-1003, 2011
  14. 榮仁子, 野口博光, 市之川悠子, 比留間政太郎: 最近 3 年間に熊本の一診療所で経験された *Microsporum canis* 感染症 25 例の集計. *Medical Mycology Journal* 52: 139-144, 2011
  15. 比留間政太郎. *Trichophyton tonsurans* 感染症の診断手順を中心として *Derma.* 179: 41-46, 2011
  16. 小川祐美. トンズランス. *Derma.* 183: 59-64, 2011
  17. 野口博光, 榮仁子, 服部真理子, 比留間政太郎. 分子生物学的に *Arthroderma vanbreuseghemii* と同定された顔面白癬の 2 例 日本における報告例の集計. *日本医真菌学会雑誌* 51: 193-198, 2010
  18. 比留間政太郎. 皮膚真菌症の現状と展望: *T. tonsurans* 感染症・ブラシ検査・治療・予防の指針. *日皮誌* 120: 2616-2617, 2010
  19. 服部真理子, 大月亜希子, 康井真帆, 貞政裕子, 比留間政太郎. 足白癬に対するラノコナゾール(アスタット)クリーム of 早期および重症度別治療成績の検討. *西日本皮膚科* 72: 531-536, 2010
- ・研究分担者 (望月 隆)
1. Anzawa K, Mochizuki T, Nishibu A, Ishizaki H, Kamei K, Takahashi Y, Fujihiro M, Shinoda H.(2011) Molecular epidemiology of *Trichophyton tonsurans* isolated in Japan between 2006 and 2010 and their susceptibility to oral antimycotics. *Jpn J Infect Dis*, 64 : 458-462.
  2. 坂元とも子, 安澤数史, 田邊 洋, 望月 隆, 豊本貴嗣. 一大学女子柔道部における *Trichophyton tonsurans* 感染症 真菌誌(2011)、52(Suppl. 1):90. (第 55 回日本医真菌学会総会、抄録集)  
安澤数史, 望月 隆. *Trichophyton tonsurans* の NTS 領域の多型性に基づく分子疫学的検討. 真菌誌(2011) 52(Suppl. 1):91. (第 55 回日本医真菌学会総会、抄録集)
- ・研究分担者 (川上 和義)
1. Tanaka M, Ishii K, Nakamura Y, Miyazato A, Maki A, Abe Y, Miyasaka T, Yamamoto H, Akahori Y, Fue M, Takahashi Y, Kanno E, Maruyama R, Kawakami K: TLR9-dependent activation of bone marrow-derived dendritic cells by URA5 DNA from *Cryptococcus neoformans*. *Infect. Immun.* in press.
  2. Yamamoto H, Abe Y, Miyazato A, Tanno D, Tanaka M, Miyasaka T, Ishii K, Kawakami K: *Cryptococcus neoformans* suppresses the activation of bone marrow-derived dendritic cells stimulated with its own DNA, but not with DNA from other fungi. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* in press, 2011.

## VII. III (1 年間の研究成果) の概要図等



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

1980年	米国ニューメキシコ州立大学医学部病理学教室 客員研究員	真菌感染症
1982年	長崎大学医学部第二内科（共同研究者：原耕平） 助手	呼吸器感染症、真菌感染症
1990年	長崎大学医学部第二内科（共同研究者：原耕平） 講師	呼吸器感染症、真菌感染症
1993年	米国国立衛生研究所 (NIH)（共同研究者： Dr. Kwon-Chung） 客員研究員	真菌感染症
1996年	長崎大学医学部第二内科 教授	呼吸器感染症、真菌感染症

2002年～ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学 呼吸器感染症、真菌感染症  
講座 教授

・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

原 耕平 教授 前長崎大学内科学第2講座主任教授 呼吸器感染症

清水 喜八郎 教授 元聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター教授 感染症化学療法学

・ 主な研究課題

呼吸器感染症

・ これまでの研究実績

受賞歴、表彰歴

1994年 二木賞 受賞

2002年 日本医真菌学会賞 受賞

2005年 上原記念生命科学財団研究助成 受賞

研究成果等

(1) 研究論文数 781編 (和文 [国内] 誌 173編、欧文 [国際] 608編)

(2) 著書 (レビュー) 数 427編

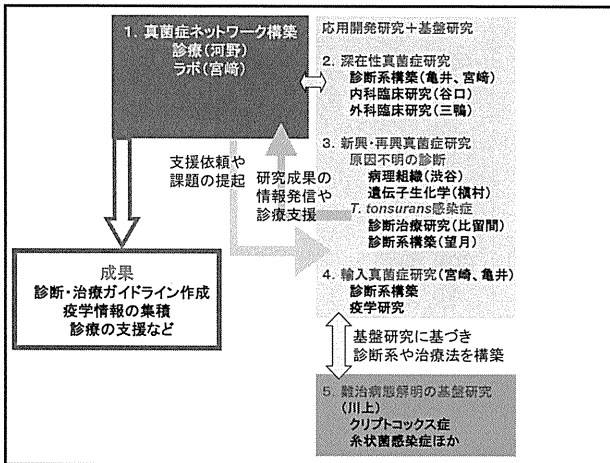
## 真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究

研究代表者: 河野 茂 長崎大学大学院感染免疫学教授  
 研究分担者: 宮崎義雄 国立感染症研究所部長  
 亀井克彦 千葉大学真菌医学研究センター教授  
 谷口修一 虎ノ門病院血液科部長  
 三嶋廣繁 愛知医科大学感染症科教授  
 横村浩一 帝京大学真菌研究センター教授  
 比留間政太郎 順天堂大学練馬病院皮膚科アレルギー科教授  
 望月 隆 金沢医科大学皮膚科学教授  
 川上和義 東北大学大学院感染分子病態解析学分野教授  
 山越 智 国立感染症研究所主任研究官  
 掛屋 弘 長崎大学呼吸器科感染症科講師

## 当初の目的

- わが国の真菌症レファレンスラボ・ネットワークの構築
  - 感染研、千葉大真菌医学研究センター、帝京大学医真菌研究センター等で実施している病原真菌レファレンス機能をネットワーク化し、情報共有と情報発信を行う。
  - 真菌症の情報発信と診療支援のためのネットワーク構築  
 全国に6つの拠点(1. 北海道・東北、2. 関東、3. 中部、4. 近畿、5. 中・四国、6. 九州)を形成する。
- わが国の真菌症に関する診療基盤の底上げ
  - エビデンスに基づく「真菌症診療ガイドライン」  
 米国では8種類の真菌に関して8編  
 我が国での診療ガイドラインは3菌種に限定した1編と輸入真菌症1編が公表されているのみ。
- 病態解明と新規診断・治療法を目指した応用研究

エンドポイント: 臨床とラボ診断が可能なネットワーク構築と稼働



## 成果と課題 1. ネットワーク構築

### 成果

- 侵襲性真菌症の診断・治療支援ネットワーク
  - 呼吸器疾患
  - 造血幹細胞移植患者
- 皮膚真菌症の診断・治療支援ネットワーク
  - T. tonsurans中心に

### 課題

- 行政組織の診断ネットワーク
- 診断・治療支援の周知

## 侵襲性真菌症の診断・治療支援ネットワーク

### 呼吸器疾患

• 慢性肺アスペルギルス症に対する抗真菌薬効果に関するRCT(エントリー終了)

• 全国54施設131症例

感染研 ↔ (千葉大・帝京大・長崎大)

### 血液疾患

全国39施設 758症例

基礎疾患の種類	n	割合(%)
急性白血病	360	48.1
慢性骨髄性白血病(CML)	20	2.7
慢性リンパ性白血病(CLL)	4	0.5
ホジキン病	21	2.8
非ホジキンリンパ腫	210	28.1
再生不良性貧血	12	1.6
多発性骨髄腫	40	5.3
骨髄異形成症候群	59	7.9
その他	22	2.9
合計	748	100.0

感染研

## 2011年の輸入真菌症

疾患名	新規患者数	患者総数	感染地	病型
コクシジオイデス症	4名	66名	米国3名(カリフォルニア2名、アリゾナ1名)、不明1名	肺3名、不明1名
ヒストプラズマ症	2名	73名	ブラジル1名、不明(ブラジル?)1名	播種2名
バラコクシジオイデス症	0名	21名	-	-
プラストミセス症	0名	0名	-	-
マルネッフェイ型ペニシリウム症	1名	7名	タイ1名	播種1名

## 皮膚真菌症の診断・治療支援ネットワーク

- *T. tonsurans* ガイドライン編集
- ホームページ作製

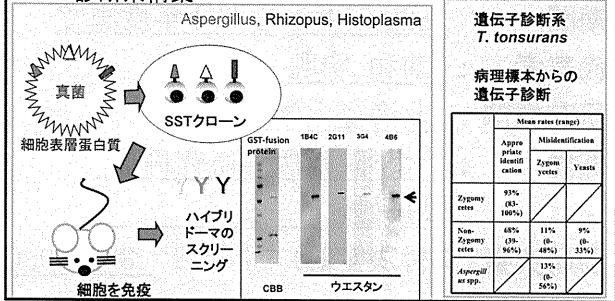


ガイドライン治療指針  
 1. プラシ検査陽性：頭髪には菌は着ません。体部白癬があれば、さきんと治療を受ける。  
 2. プラシ検査陽性：原則として内服治療を受けてください。  
 ■ 頭量1g、プラシ検査で2集落以下の方は抗真菌剤入りシャンプーで様子見てもよい。  
 ■ 頭量1g、プラシ検査で3集落以上の方は内服治療を受けてください。  
 ● itraconazole : 400mg/日を1週間内服  
 ● terbinafine : 1250mg/日を6週間、(または4錠(500mg)/日を1週間)  
 (体重60~70kgあたりのおおよそ)  
 その他  
 ● 菌が消えたかどうか3か月後にプラシ検査を受ける。  
 薬道即内では、全員で検査・治療しないと、意味がありません。

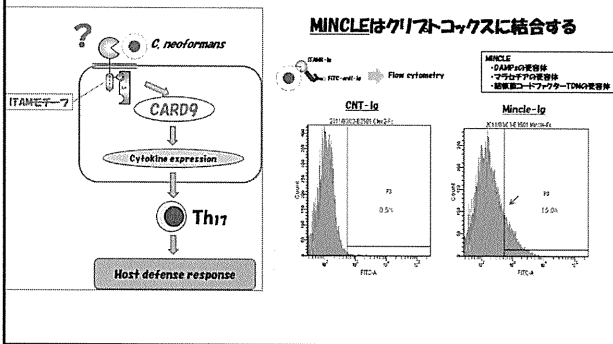
## 成果；

### 新規の診断・治療法に向けた応用研究

- *Aspergillus sp.*, *Rhizopus oryzae*, *T. tonsurans*, *Histoplasma* の診断系構築



## 成果；病態研究



## まとめ

1. 真菌症の診断・治療ネットワークを構築し臨床研究を実施
2. *T. tonsurans* ガイドラインを編集した
3. 新規の診断系を構築した
4. *T. tonsurans*、病理組織標本の確定診断
5. *Aspergillus sp.* (特許申請)
6. クリプトコックスの自然免疫認識機構の一旦を解明した

### 課題

1. 2年間で構築したネットワークの統合と継続的な運用
2. 研究データの解析・まとめ
3. 構築した診断系の臨床研究
4. 病態研究の検査系への応用



## 平成23年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業『成果概要』

研究課題：海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、  
診断・予防法等に関する研究

課題番号： H22-新興-一般-009  
 予定期間： H22年度からH24年度まで  
 研究代表者： 荻和 宏明  
 所属研究機関： 北海道大学  
 所属部局： 大学院獣医学研究科  
 職名： 准教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 33,080,000円 2年目 29,110,000円

**I. 研究の意義**

- (1) 野生鳥獣によって媒介される人獣共通感染症は危険度が高く、国外で流行しているものが多い。これらの感染症の多くは患者発生状況や病原巣動物がほとんど明らかになっていない。
- (2) 我が国の検査機関で実施可能な人獣共通感染症に対する検査法がほとんど存在しない。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) 海外の流行地において疫学調査を実施して、上記感染症の患者発生状況や病原巣動物などの疫学情報を入手する。
- (2) 信頼性の高い簡便な診断法を開発することにより、野生鳥獣を対象とした疫学調査や輸入野生鳥獣の検査が容易になる。
- (3) 今まで困難であった各種野生鳥獣媒介性感染症のわが国への侵入の可能性や、国内での発生予測と被害予想などのリスク評価が可能となる。

**III. 2年間の研究成果**

## ・研究代表者(荻和宏明)

- (1) マウスを用いた人のハンタウイルス感染症の実験感染モデルを確立した。

## ・研究分担者(好井健太郎)

- (1) 北海道北斗市で2008年に捕獲されたアカネズミよりダニ媒介性脳炎ウイルス Oshima 08-AS 株を分離し、本株が1995年に分離された株よりもマウスに対して高い病原性を有することを明らかにした。

## ・研究分担者(有川二郎)

- (1) 組換え NP 抗原での北米由来ハンタウイルス感染症の鑑別診断 ELISA 法を開発した。
- (2) 食虫類由来ハンタウイルスの抗原性を MAb で解析した。

## ・研究分担者(西條政幸)

- (1) リンパ球脈絡髄膜炎ウイルスに対する単クローン抗体を用いた組織免疫染色法における抗原検出法を開発した。

- ・ 研究分担者(井上智)

(1) モンゴルとベトナムの狂犬病ウイルスの遺伝学的多様性を明らかにした。

- ・ 研究分担者(伊藤直人)

(1) 狂犬病ウイルスの病原性発現機序における N、M および P 蛋白質の重要性について、感染性 cDNA クローンを用いて解析した。

- ・ 研究分担者(丸山総一)

(1) 日本の野性シカ、ニホンアナグマおよびテンが新種の *Bartonella* 属菌を保有していることを明らかにした。

- ・ 研究分担者(林谷秀樹)

(1) ベトナム・メコンデルタのヤモリがサルモネラ感染患者から分離されるものと類似のサルモネラを保菌していることが明らかにした。

- ・ 研究分担者(川端寛樹)

(1) ウズベキスタンからの第二次大戦後初の輸入回帰熱症例を見出した。

- ・ 研究分担者(永田典代)

(1) BALB/c マウスを用いてフラビウイルス 3 種の神経向性を比較解析した。

(2) Hantaan ウイルス AA57 株接種後の ICR マウスにおける病理学的検索を行った。

- ・ 研究分担者(早坂大輔)

(1) Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法によるダニ媒介性脳炎ウイルス遺伝子の迅速検出法を確立した。

#### IV. 平成 24 年度の課題

(1) 国内外で捕獲された野生動物について、各種野生鳥獣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。

(2) 各種人獣共通感染症に対して開発された新規診断法を野生動物のサンプルに応用して、有用性を検討する。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 国内外の各種人獣共通感染症の疫学情報が収集される。

(2) 信頼性の高い人獣共通感染症の診断法が確立される。

#### 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(苅和宏明)

(1) Sanada T, Kariwa H, Nagata N, Tanikawa Y, Seto T, Yoshimatsu K, Arikawa J, Yoshii K, Takashima I. Puumala virus infection in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) resembling hantavirus infection in natural rodent hosts. *Virus Res.* 2011

- ・ 研究分担者(好井健太郎)

(1) Yoshii K, Igarashi M, Ichii O, Yokozawa K, Ito K, Kariwa H, Takashima I. The Conserved Region in the PrM Protein Is a Critical Determinant in the Assembly of Flavivirus

Particles. J Gen Virol. 2011.

▪ 研究分担者(有川二郎)

(1) Yasuda SP, Yoshimatsu K, Koma T, Shimizu K, Endo R, Isozumi R, Arikawa J. Application of truncated nucleocapsid protein (N) for serotyping ELISA of Murinae-associated hantavirus infection in rats. J Vet Med Sci. In press.

▪ 研究分担者(西條政幸)

(1) Saijo M, Morikawa S, Kurane I. Recent progress in the treatment for Crimean-Congo hemorrhagic fever and future perspectives. Future Virology. 2010. (総説)

▪ 研究分担者(井上智)

(1) Kaku Y, Noguchi A, Hotta K, Yamada A, Inoue S. Inhibition of rabies virus propagation in mouse neuroblastoma cells by an intrabody against the viral phosphoprotein. Antiviral Res. 2011.

▪ 研究分担者(伊藤直人)

(1) Ito N, Mita T, Shimizu K, Ito Y, Masatani T, Nakagawa K, Yamaoka S, Abe M, Okadera K, Minamoto N, Sugiyama M. Amino Acid substitution at position 95 in rabies virus matrix protein affects viral pathogenicity. J Vet Med Sci. 2011.

▪ 研究分担者(丸山総一)

(1) Pangjai D, Maruyama S, Boonmar S, Petkanchanapong W, Wootta W, Sawanpanyalert P. Seroprevalence of antibodies against *Bartonella hensalae* infection in cats and dogs along the northern borders of Thailand. Thai J Vet Med. 2011.

▪ 研究分担者(林谷秀樹)

(1) 奥村水門, 中田勝士, 林谷秀樹. 沖縄・やんばる地域に生息するクマネズミにおける *Salmonella* と *Yersinia* の保有状況. 獣医畜産新報. 2011.

▪ 研究分担者(川端寛樹)

(1) Takano A, Nakao M, Masuzawa T, Takada N, Yano Y, Ishiguro F, Fujita H, Ito T, Ma X, Oikawa Y, Kawamori F, Kumagai K, Mikami T, Hanaoka N, Ando S, Honda N, Taylor K, Tsubota T, Konnai S, Watanabe H, Ohnishi M, Kawabata H. Multi-locus sequence typing implicates rodents as the main reservoir host of human pathogenic *Borrelia garinii* in Japan. J Clin Microb. 2011.

▪ 研究分担者(永田典代)

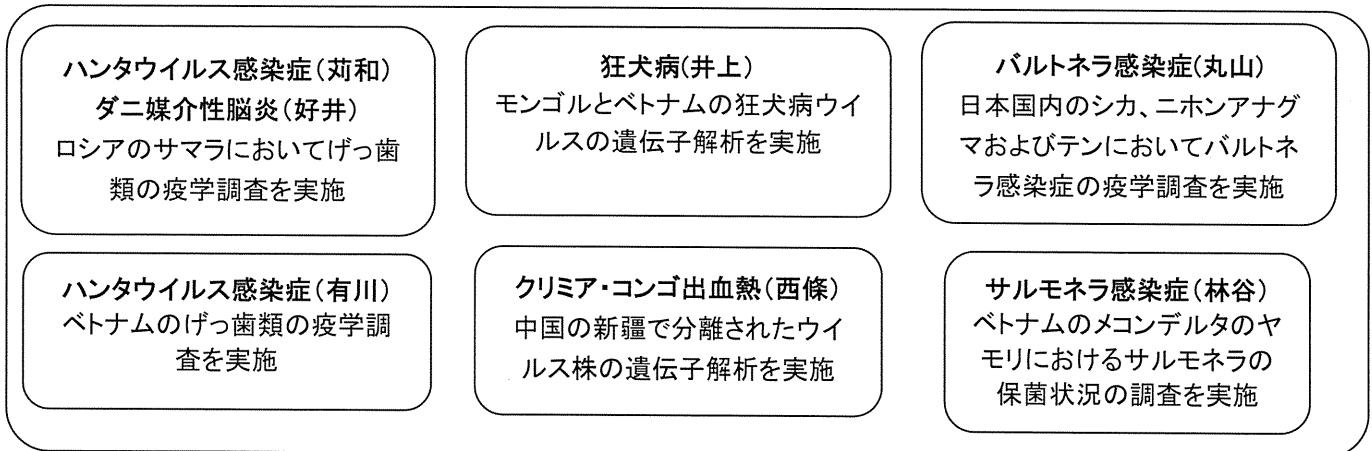
(1) Seto T, Nagata N, Yoshikawa K, Ichii O, Sanada T, Saasa N, Ozaki Y, Kon Y, Yoshii K, Takashima I, Kariwa H. Infection of Hantaan virus strain AA57 leading to pulmonary disease in laboratory mice. Virus Res. 2011.

▪ 研究分担者(早坂大輔)

(1) Fujii Y, Hayasaka D, Kitaura K, Takasaki T, Suzuki R, Kurane I. T-cell clones expressing different T-cell receptors accumulate in the brains of dying and surviving mice after peripheral infection with far eastern strain of tick-borne encephalitis virus. Viral Immunol. 2011.

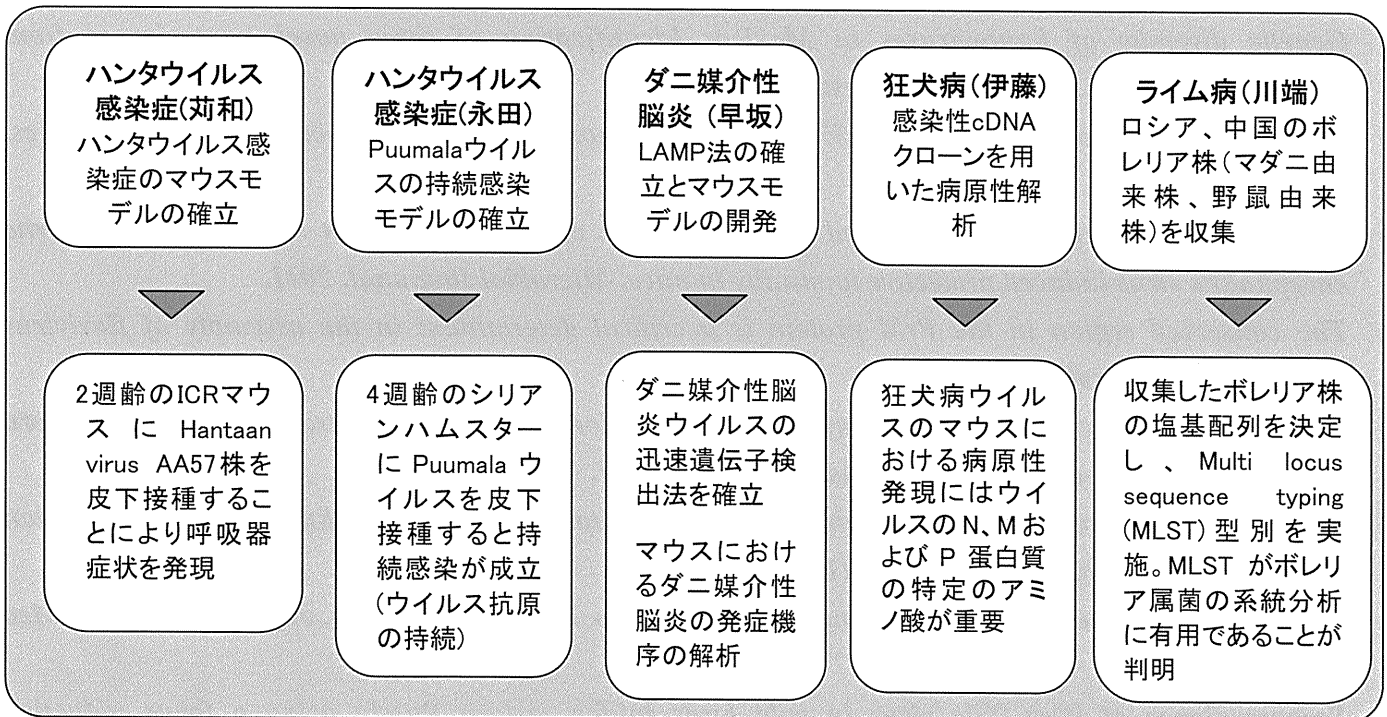
Ⅶ. Ⅲ(2年間の研究成果)の概要図等

野生鳥獣媒介性人獣共通感染症の疫学調査



各種野生鳥獣媒介性人獣共通感染症の様々な疫学情報が収集された。

実験感染モデルの確立および新規診断法の開発



各種野生鳥獣媒介性人獣共通感染症の実験感染モデルや新規遺伝子解析法が開発され、病原性の解析や病原体の分子系統解析が可能になった。

## ●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・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 (北海道大学名誉教授)  
有川 二郎 (北海道大学大学院医学研究科・教授)  
Francis A. Ennis (University of Massachusetts, Professor)

### ・主な研究課題

ウイルス性人獣共通感染症の疫学、診断・予防法に関する研究

### ・これまでの研究実績

- 1) *Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia and etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region. Am J Trop Med Hyg. In press.*
- 2) *Genetic diversity of hantaviruses in Mexico: Identification of three novel hantaviruses from Neotominae rodents. Virus Res. In press.*
- 3) *Infection of Hantaan virus strain AA57 leading to pulmonary disease in laboratory mice. Virus Res. 2011.*
- 4) *Needle-free jet injection of DNA and protein vaccine of the Far-Eastern subtype of Tick-borne encephalitis virus induced protective immunity in mice. Microbiol Immunol. 2011.*
- 5) *The conserved region in the PrM protein is a critical determinant in the assembly of flavivirus particles. J Gen Virol. 2011.*
- 6) *Construction of a replicon and an infectious cDNA clone of the Sofjin strain of the Far-Eastern subtype of tick-borne encephalitis virus. Arch Virol. 2011.*
- 7) *Puumala virus infection in Syrian hamsters (Mesocricetus auratus) resembling hantavirus infection in natural rodent hosts. Virus Res. 2011.*
- 8) *Continuity and change of Japanese encephalitis virus in Toyama Prefecture, Japan. Am J Trop Med Hyg. 2011.*
- 9) *Seroprevalence of West Nile virus in wild birds in far eastern Russia using a focus reduction neutralization test. Am J Trop Med Hyg. 2011*
- 10) *Development of an ELISA system for tick-borne encephalitis virus infection in rodents. Microbiol Immunol. 2011.*
- 11) *An efficient in vivo method for the isolation of Puumala virus in Syrian hamsters and the characterization of the isolates from Russia. J Virol Methods. 2011.*

- 12) *Epizootiological study of tick-borne encephalitis virus infection in Japan. J Vet Med Sci. 2011.*
- 13) *Construction of an infectious cDNA clone for Omsk hemorrhagic fever virus, and characterization of mutations in NS2A and NS5. Virus Res. 2011.*
- 14) *Glycosylation of the West Nile Virus envelope protein increases in vivo and in vitro viral multiplication in birds. Am J Trop Med Hyg. 2010.*
- 15) Epidemiological study of hantavirus infection in the Samara Region of European Russia. *J Vet Med Sci. 2009.*
- 16) Generation of congenic mouse strains by introducing the virus-resistant genes, Mx1 and Oas1b, of feral mouse-derived inbred strain MSM/Ms into the common strain C57BL/6J. *Jpn J Vet Res. 2009.*
- 17) Establishment of a neutralization test involving reporter gene-expressing virus-like particles of tick-borne encephalitis virus. *J Virol Methods. 2009.*
- 18) Genetic and antigenic analyses of a Puumala virus isolate as a potential vaccine strain. *Jpn J Vet Res. 2008.*
- 19) Analysis of severe acute respiratory syndrome coronavirus structural proteins in virus-like particle assembly. *Microbiol Immunol. 2008.*
- 20) Detection of antibodies against SARS-Coronavirus using recombinant truncated nucleocapsid proteins by ELISA. *J Microbiol Biotechnol. 2008.*
- 21) Development of a serotyping ELISA system for Thailand virus infection. *Arch Virol. 2008.*
- 22) Search for potential target site of nucleocapsid gene for the design of an epitope-based SARS DNA vaccine. *Immunol Lett. 2008.*
- 23) Construction and application of chimeric virus-like particles of tick-borne encephalitis virus and mosquito-borne Japanese encephalitis virus. *J Gen Virol. 2008.*
- 24) Mode of infection of Hokkaido virus (Genus *Hantavirus*) among grey red-backed voles, *Myodes rufocanus*, in Hokkaido, Japan. *Microbiol Immunol. 2007.*
- 25) Hantavirus infection in East Asia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2007.*
- 26) A comparative epidemiological study of hantavirus infection in Japan and Far East Russia. *Jpn J Vet Res. 2007.*
- 27) Geographical distribution of hantaviruses in Thailand and potential human health significance of Thailand virus. *Am J Trop Med Hyg. 2006.*
- 28) The kinetics of proinflammatory cytokines in murine peritoneal macrophages infected with envelope protein-glycosylated or non-glycosylated West Nile virus. *Virus Res. 2006.*
- 29) Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of tick-borne encephalitis using subviral particles. *J Virol Methods. 2006.*
- 30) Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology. 2006.*
- 31) Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections. *J Med Virol. 2006.*
- 32) Soochong virus: an antigenically and genetically distinct hantavirus isolated from *Apodemus peninsulae*

- in Korea. J Med Virol. 2006.
- 33) Novel rapid immunochromatographic test based on an enzyme immunoassay for detecting nucleocapsid antigen in SARS-associated coronavirus. J Clin Lab Anal. 2005.
  - 34) 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.
  - 35) Detection of West Nile virus and Japanese encephalitis virus using real-time PCR with a probe common to both viruses. J Virol Methods. 2005.
  - 36) Role of the N-linked glycans of the prM and E envelope proteins in tick-borne encephalitis virus particle secretion. Vaccine. 2005.
  - 37) Epizootiological and epidemiological study of hantavirus infection in Japan. Microbiol Immunol. 2004.
  - 38) Single point mutation in tick-borne encephalitis virus prM protein induces a reduction of virus particle secretion. J Gen Virol. 2004.
  - 39) Viral envelope protein glycosylation is a molecular determinant of the neuroinvasiveness of the New York strain of West Nile virus. J Gen Virol. 2004.
  - 40) Different chemokine expression in lethal and non-lethal murine West Nile virus infection. J Med Virol. 2004.
  - 41) Modes of hantavirus transmission in a population of *Clethrionomys rufocanus bedfordiae* inferred from mitochondrial and microsatellite DNA analyses. Arch Virol. 2004.
  - 42) Comparison of virulence of various hantaviruses related to hemorrhagic fever with renal syndrome in newborn mouse model. Jpn J Vet Res. 2004.
  - 43) Genetic and antigenic characterization of the Amur virus associated with hemorrhagic fever with renal syndrome. Virus Res. 2004.
  - 44) Involvement of the JNK-like protein of the *Aedes albopictus* mosquito cell line, C6/36, in phagocytosis, endocytosis and infection of West Nile virus. Insect Mol Biol. 2003.
  - 45) A BHK-21 cell culture-adapted tick-borne encephalitis virus mutant is attenuated for neuroinvasiveness. Vaccine. 2003.
  - 46) Discrimination of West Nile virus and Japanese encephalitis virus strains using RT-PCR RFLP analysis. Microbiol Immunol. 2003.
  - 47) Serological analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) patients in Far Eastern Russia and identification of the causative hantavirus genotype. Arch Virol. 2003.
  - 48) Genetic characterization of hantaviruses transmitted by the Korean field mouse (*Apodemus peninsulae*), Far East Russia. Emerg Infect Dis. 2002.
  - 49) Genetic and biological comparison of tick-borne encephalitis viruses from Hokkaido and far-eastern Russia. Jpn J Vet Res. 2002.
  - 50) Epizootiological survey of hantavirus among rodent species in Ningxia Hui Autonomous Province, China. Jpn J Vet Res. 2001.
  - 51) Epidemiology and epizootiology of hantavirus infection in Japan. Jpn J Infect Dis. 2001. Review.
  - 52) Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine against recent Siberian and far-eastern

- subtype strains. Vaccine. 2001.
- 53) Characterization of in vitro and in vivo antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. J Vet Med Sci. 2001.
- 54) Truncated hantavirus nucleocapsid proteins for serotyping Hantaan, Seoul, and Dobrava hantavirus infections. J Clin Microbiol. 2001.
- 55) Distribution and characterization of tick-borne encephalitis viruses from Siberia and far-eastern Asia. J Gen Virol. 2001.
- 56) Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) and phylogenetic analysis of TBE viruses in Japan and Far Eastern Russia. Jpn J Infect Dis. 2001. Review.
- 57) Genetic diversity of hantaviruses isolated in China and characterization of novel hantaviruses isolated from *Niviventer confucianus* and *Rattus rattus*. Virology. 2000.
- 58) *In vitro* antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. Arch Virol. 2000.
- 59) Pathogenicity of Hantaan virus in newborn mice: genetic reassortant study demonstrating that a single amino acid change in glycoprotein G1 is related to virulence. J Virol. 2000.
- 60) The mechanism of actinomycin D-mediated increase of Borna disease virus (BDV) RNA in cells persistently infected by BDV. Microbiol Immunol. 2000.
- 61) Characterization of monoclonal antibodies against Hokkaido strain tick-borne encephalitis virus. Microbiol Immunol. 2000.
- 62) Detection of hantaviral antibodies among patients with hepatitis of unknown etiology in Japan. Microbiol Immunol. 2000.
- 63) High levels of viremia in patients with the Hantavirus pulmonary syndrome. J Infect Dis. 1999.
- 64) Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far-Eastern Russia. J Gen Virol. 1999.
- 65) Transcriptional control of Borna disease virus (BDV) in persistently BDV-infected cells. Arch Virol. 1999.
- 66) Enhancement of Borna disease virus transcription in persistently infected cells by serum starvation. J Vet Med Sci. 1999.
- 67) Single-step reverse transcriptase-polymerase chain reaction for detection of Borna disease virus RNA *in vitro* and *in vivo*. Jpn J Vet Res. 1999.
- 68) Protection against tick-borne encephalitis virus isolated in Japan by active and passive immunization. Vaccine. 1999.
- 69) A single-tube RT-PCR method for the detection of Borna disease viral genomic RNA. Jpn J Vet Res. 1998.
- 70) Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia. Virus Res. 1999.
- 71) Urine-associated horizontal transmission of Seoul virus among rats. Arch Virol. 1998.
- 72) Evidence for the existence of Puumala-related virus among *Clethrionomys rufocanus* in Hokkaido, Japan. Am J Trop Med Hyg. 1995.



平成23年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
研究発表会

## 海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性 感染症の疫学、診断・予防法等に関する研究

課題番号: H22-新興-一般-009

2012年1月30日(国立感染症研究所・第一共用会議室)

北海道大学大学院獣医学研究科  
荻和 宏明

## 研究の目的

- ・ 海外の流行地において疫学調査を実施し、人獣共通感染症の患者発生状況や病原巣動物などの疫学情報を入手する。
- ・ 信頼性の高い簡便な診断法を開発することにより、野生鳥獣を対象とした疫学調査や輸入野生鳥獣の検査が容易になる。
- ・ 各種野生鳥獣媒介性人獣共通感染症について国内での発生状況の予測と感染状況の把握が容易になる。

## 研究班の構成

### <研究代表者>

荻和宏明(北海道大学大学院獣医学研究科): 野生鳥獣類媒介性感染症の疫学(総括)

### <研究分担者>

好井健太郎(北海道大学大学院獣医学研究科): ダニ媒介性脳炎の疫学  
有川二郎(北海道大学大学院医学研究科): ハンタウイルス感染症の疫学と診断法開発

西條政幸(国立感染症研究所): クリミア・コンゴ出血熱の疫学と診断法開発

井上智(国立感染症研究所): 狂犬病の疫学

伊藤直人(岐阜大学応用生物科学部): 狂犬病の発症機序の解析と診断法開発

丸山総一(日本大学生物資源科学部獣医学科): パルトネラ感染症の疫学

林谷秀樹(東京農工大学共生科学技術研究院): サルモネラ感染症の疫学

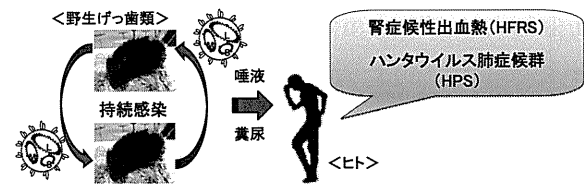
川端寛樹(国立感染症研究所): ライム病の疫学

永田典代(国立感染症研究所): 野生鳥獣類媒介性感染症の病理学的検索

早坂大輔(長崎大学熱帯医学研究所): ダニ媒介性脳炎の発症機構の解析

## ハンタウイルスの感染環と人での病態

- ◆ 血清型ごとに固有のげっ歯類宿主により維持
- ◆ 人は宿主の糞尿、唾液を介して感染
- ◆ 人での病態は二種類: 腎症候性出血熱とハンタウイルス肺症候群
- ◆ 流行地でげっ歯類との接触を避けることが重要!!



## 日本でのハンタウイルス感染症の発生状況

### ◆ Seoulウイルス(SEOV)

【自然宿主】ドブネズミ、クマネズミ

【分布】中国などアジアを中心に世界中

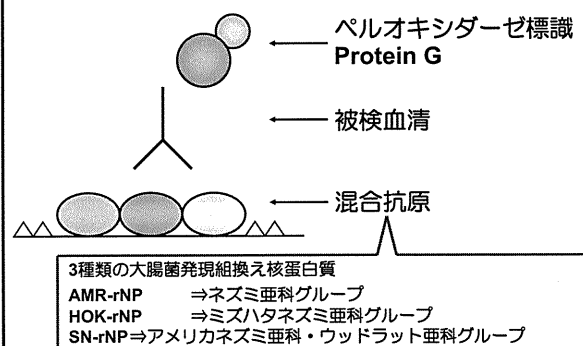
- ・ ドブネズミ、実験室ラットを介したHFRSの流行→1985年以降発生なし
- ・ 1990年代まで、全国の港湾地域でドブネズミから抗体検出

### ◆ Hokkaidoウイルス(HOKV)

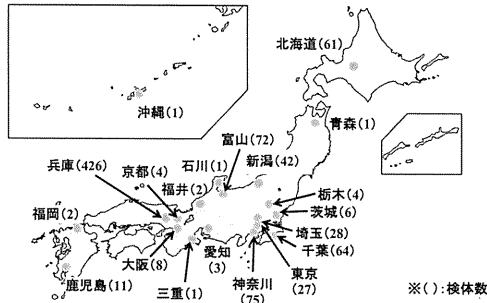
- ・ 人への感染報告なし
- ・ エゾヤチネズミの7~15%が抗体を保有

### ◆ 最近のげっ歯類における疫学情報はなし

## 3種類の組換え核蛋白質を用いた抗体検出ELISA



## ドブネズミ、クマネズミ(*Rattus*属)における抗ハンタウイルス抗体の調査



◆840例全て抗体陰性

⇒近年の日本における*Rattus*属げっ歯類のハンタウイルス感染率は極めて低い

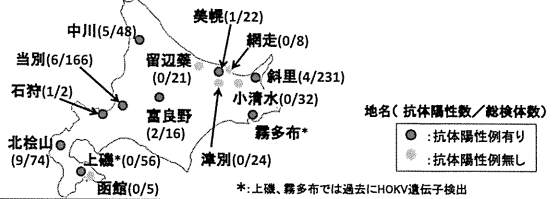
## 野鼠および小型哺乳類における抗ハンタウイルス抗体の調査

◆本州(富山県、島根県、兵庫県)⇒113例全てが抗体陰性

◆北海道 705例中...

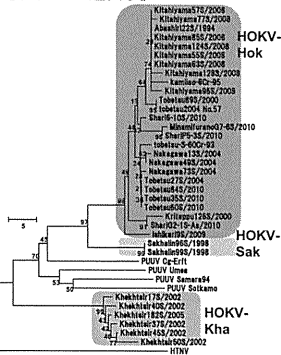
- ・エゾヤチネズミ 27例 /352(7.67%)
- ・アカネズミ 2例 /168(1.19%) が抗HOKV抗体陽性

⇒HOKVは、道内の広い範囲に分布し、一定の抗体陽性率を維持



## 系統樹解析: 北海道のHOKV (HOKV-Hok)

《ウイルスS遺伝子》



◆ウイルスS遺伝子の検出  
エゾヤチネズミ 21例 /27  
アカネズミ 1例 / 2  
※サハリン、ハバロフスクは全例

◆極東ロシアのウイルス群 (HOKV-Sak, HOKV-Kha) とは明らかに異なる一群 (HOKV-Hok) を形成。

◆HOKV-Hok内では塩基配列で98.5~100%の一致率

## Hokkaidoウイルスの分離

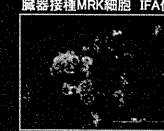
接種14日目の細胞

《PCRによるウイルス遺伝子の検出》



MRK、Vero細胞ともにバンド検出

《IFAによるウイルス抗原の検出》



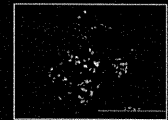
MRK細胞でウイルス抗原を検出

Vero細胞では全く検出されず

接種14日目の培養上清

《フォーカス法による感染性ウイルスの検出》

MRK細胞培養上清 フォーカス像



MRK細胞の培養上清からは感染性ウイルスも検出

Vero細胞からは検出されず

MRK細胞を用いることで Hokkaidoウイルスの分離に成功

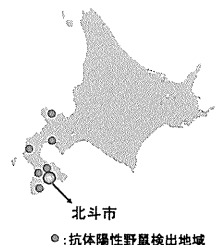
## まとめ

- ◆日本の野生げっ歯類において、人に病原性を有するハンタウイルスの感染は極めて稀である。
- ◆HOKVは北海道のエゾヤチネズミの間で一定の割合を保ったまま、広域にわたって維持されている。
- ◆北海道のHOKVは、極東ロシアのウイルス群とは明らかに異なった一群を形成し、遺伝的な均一性が高かった。
- ◆ハバロフスクのウイルス群は、北海道やサハリンのHOKVとは異なる進化を遂げてきた可能性が示唆された。

## 北海道におけるTBEウイルスの分布

- ・1993年、北海道北斗市(旧上磯町)でTBE患者が発生した。同地域の犬、野鼠、ダニからTBEウイルス(Oshima 5-10株)が分離された。

- ・その後の継続したサーベイランスにより、道南地域では10年以上に渡りTBEウイルスの流行集の存在が示された。



2008年に北斗市で捕獲したアカネズミから、新たにTBEウイルスOshima 08-AS株を分離した。

## 目的

近年の北海道道南地域におけるTBEの疫学的危険度を評価する。



2008年に分離されたOshima 08-AS 株の性状を解析した。

- ① 遺伝子性状
- ② 培養細胞での性状
- ③ マウス感染モデルでの病原性

について、1995年分離株であるOshima 5-10株と比較した。

## 遺伝子解析

### Oshima 08-ASとOshima 5-10の塩基配列の比較

36個の塩基の相違と、12個のアミノ酸の相違が存在した。	遺伝子(総塩基数)	塩基置換数	アミノ酸置換数
	5'-UTR(134)	1	-
	C(333)	1	0
	prM(504)	0	0
	E(1488)	2	0
	NS1(1056)	1	1
	NS2A(890)	3	1
	NS3(1863)	9	5
	NS4A(447)	2	1
	NS4B(756)	5	1
	NS5(2712)	9	3
	3'-UTR(723)	3	-
	計(11,100)	36	12

変異率 (synonymous site/year)

TBEウイルス:  $4.91 \times 10^{-4}$   
 ヒトインフルエンザAウイルス:  $6.84 \times 10^{-3}$   
(Hanada, K 2004, Mol Biol Evol)

### アミノ酸相違部位(★)

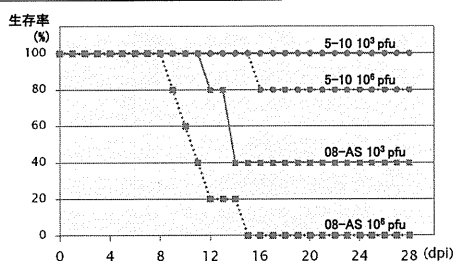


アミノ酸の相違はすべてウイルス遺伝子の非構造(NS)蛋白領域に存在した。

## マウス感染モデルにおける病原性

### 生存曲線

C57BL/6J(5week, ♀, 1群5匹)に08-AS または5-10を  $10^2$  から  $10^6$  pfu皮下接種し、28日間観察した。



08-AS接種マウスの方が生存率が低く、生存日数が短かった。

## 結論

北海道道南地域において、TBEウイルスOshima株は10年以上に渡り、低い変異レベルで存続していることが明らかになった。

しかしながら、自然界で生じた数個のアミノ酸および塩基の相違により、マウスにおける病原性が変化する可能性が示された。



今後も、本地域におけるTBEウイルスのモニタリングを継続して行っていくことが重要である。

## 平成23年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究

課題番号：H22-新興-一般-010

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：山田章雄

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：獣医科学部

職名：部長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 52,500,000円 2年目 38,720,000円**I. 研究の意義**

- (1) 新興感染症の大部分は動物しかも野生動物に由来する。家畜の関与も大きい。
- (2) 「One Health」理念（人が健康であるためには、人のみならず家畜や野生動物さらには環境全体の健康の維持が不可欠である）の実践が動物由来感染症ひいては新興感染症の制御につながる。
- (3) ホリスティックなアプローチによる動物由来感染症の診断、予防、治療等の標準化、基礎的・応用的研究の推進が求められている。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) ホリスティックな観点から動物由来感染症の制御に向けた、基礎的、応用的研究を行う。
- (2) 野生動物や家畜との接点の多い、ハイリスクグループにおいてその実態を明らかにする。
- (3) 未だ標準化されていない診断法の確立および標準化、さらにはその普及を目指す。
- (4) 接種方法の改善が求められている狂犬病ワクチンについて、その接種方法の検討を行うとともに治療法等についても検討する。
- (5) わが国における動物由来感染症の実態が明らかになれば対策を講じる上での重要な情報となる。

**III. 2年間の研究成果**

・研究代表者

- (1) 全体の統括と分担研究者個々の実情に合わせたサポートを行った。

・研究分担者(川端 寛樹)

- (1) 患者分離株について MLST 解析を行い、約 80%が B. garinii ST group B であることを明らかにした。MLST 解析により、国内におけるライム病ボレリア感染経路として、「野鼠→シュルツェマダニ→ヒト」を同定した。

- (2) 狩猟犬におけるライム病抗体保有率を知るため約 500 検体について ELISA 法によるスクリーニングを終了した。ウエスタンブロット法による確認作業を行っている。

・研究分担者(岸本 壽男)

全国の食用ウシを対象に健康畜及び病畜各 75 頭から血液検体を得た。コクシエラを realtime PCR と間接蛍光抗体法で検出予定である。また岡山県全域で捕獲したヌートリア 146 頭の病原体保有状況を検討予定である。一方岡山県全域で捕獲した、マダニ 180 個体について realtime PCR を実施したが、全て陰性であった。

・研究分担者(棚林 清)

- (1) 競合 ELISA 法による野兎病菌抗体検出法の確立し、510 検体の野生動物血液検体を調べたところツキノワグマやタヌキなど 16 検体で陽性反応がみられた。

- (2) 野兎病菌の致死的マウス感染には pdpC 遺伝子が強く関与していることを明らかにし、病原性発現機構について継続して解析中である。

・研究分担者(今岡 浩一)

- (1) 各種検査法（従来法：TAT, IFA, ICA, in house：MAT, WB）の感度、特異性を比較し、ICA, IFA, MAT の有用性を示した。また WB が高感度であり抗体価の低い場合も検出できると考えられた。WB 以外の検査法では、低抗体価の感染動物を見逃す可能性があることが明らかとなった。

- (2) 国内野生イノシシにおける抗体保有状況調査を継続している。犬ブルセラ菌に対する抗体陽性を示す検体が見られており、現在、WB など他の検査法で確認中である。

- (3) WB により新たに同定した特異的抗原のアミノ酸・遺伝子解析を行った。それを元に抗原性を持つと考え