

201225058A

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築と
その基盤となる技術・情報の体系化に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

平成25（2013）年3月

研究代表者 安藤 秀二

（国立感染症研究所）

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築と その基盤となる技術・情報の体系化に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

平成25（2013）年3月

研究代表者 安藤 秀二
（国立感染症研究所）

平成 24 年度 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業
 ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築と
 その基盤となる技術・情報の体系化に関する研究
 班員名簿

氏 名	所 属	職 名
安藤 秀二	国立感染症研究所 ウイルス第一部	室長
岩崎 博道	福井大学 医学部 病態制御医学講座 血液感染症内科学	教授
大橋 典男	静岡県立大学 食品栄養科学部・微生物学	教授
川端 寛樹	国立感染症研究所 細菌第一部	室長
岸本 壽男	岡山県環境保健センター	所長
今内 覚	北海道大学大学院獣医学研究科・感染免疫	准教授
高田 伸弘	福井大学医学部病因病態医学講座、医動物学	シニアフェロー
林 哲也	宮崎大学フロンティア科学実験総合センター	センター長 教授
藤田 博己	藤田保健衛生大学 (馬原アカリ医学研究所)	客員教授 (所長)

*研究分担者 50 音順

目 次

I. 総括研究報告書(平成 24 年度)

ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築と その基盤となる技術・情報の体系化に関する研究	----- 1
---	---------

研究代表者：安藤 秀二（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

II. 分担研究報告書

1. 国内に潜在すると考えられる新興回帰熱に関する調査研究-----	17
研究分担者：川端 寛樹（国立感染症研究所・細菌第一部） （資料）ボレリア感染症(ライム病、回帰熱)パンフレット	
2. ダニ媒介性病原体の伝播機序の解明と制御法の開発-----	35
研究分担者：今内 覚（北海道大学大学院獣医学研究科・感染免疫）	
3. アナプラズマ症を中心とした関連感染症の実態解析と診断法の確立-----	41
研究分担者：大橋 典男（静岡県立大学 食品栄養科学部・微生物学） （資料 1）Human Granulocytic Anaplasmosis, Japan （資料 2）Rickettsiae in Ticks, Japan, 2007-2011	
4. リケッチア等の分離株に関するゲノム解析 -----	59
研究分担者：林 哲也（宮崎大学フロンティア科学実験総合センター）	
5. 臨床情報の収集・解析および臨床ネットワークの構築-----	67
研究分担者：岩崎 博道（福井大学 医学部 病態制御医学講座血液感染症内科学）	
6. ベクターとレゼルボアの多様性に伴う病原種型の分布相および関連 する検査診断-----	79
研究分担者：高田 伸弘（福井大学医学部病因病態医学講座、医動物学）	
7. 病原診断法の改良・開発と疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査 1. 地域特性把握のための野外調査-----	89
研究分担者：藤田 博己（馬原アカリ医学研究所）	
8. 病原診断法の改良・開発と疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査 2. 病原診断法とくに抗体検査法の改良・開発 -----	95
研究分担者：藤田 博己（馬原アカリ医学研究所）	
9. 国内リケッチア症実験室診断に関する状況調査 -----	101
研究分担者：岸本 壽男（岡山県環境保健センター）	

10. ラボネットワークの構築と課題に関する検討-----	115
研究分担者：岸本 壽男（岡山県環境保健センター）	

III. 研究班 連携・支援によるラボネットワークの活動 -----	123
------------------------------------	-----

1. 北海道・東北・新潟ブロックにおけるリケッチア症検査技術の向上・維持及び地域における媒介種調査に関する研究
門馬 直太、他.
2. リケッチア感染症の調査技術の維持に関する検証～埼玉県のハクビシンが保有するリケッチア類に関する研究～
山本 徳栄、他.
3. 東京都におけるリケッチア関連感染症の発生状況（平成 24 年度）
新開 敬行、他.
4. 三重県におけるリケッチア感染症に関する研究
赤地 重宏、他.
5. 富山県のつつが虫病調査
名古屋 真弓、他.
6. 和歌山県内のマダニ類の日本紅斑熱リケッチア保有状況調査
寺柚 文男、他.
7. 兵庫県内の紅斑熱群リケッチア浸淫状況に関する調査研究
北本 寛明、他.
8. 四国地方における日本紅斑熱診断技術研修
木田 浩司、他.
9. 岡山県備前保健所東備支所管内で発生した日本紅斑熱事例における感染源調査
木田 浩司、他.
10. 広島県におけるリケッチア症調査
島津 幸枝、他.
11. 域内ネットワークの現状把握に関する研究
矢野 浩司、他.
12. 沖縄県宮古島市住民のつつが虫病に関する血清疫学調査
岡野 祥、他.

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	181
--------------------------	-----

I . 総括研究報告書

ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築と
その基盤となる技術・情報の体系化に関する研究

研究代表者 安藤秀二 国立感染症研究所ウイルス第一部第五室長

研究要旨： ダニ媒介性細菌感染症は多様で、総合的な診断・治療対応の国内体制作りが必要である。本研究は、臨床、病原体、媒介ダニ、動物からなる複雑な感染環をもつ疾患群に対応する恒久的な体制構築を目的とした。本年度は、リケッチア症の診断治療体制ネットワークを強化・恒久的なものとする試みを開始した。まず、地域特性に対応する診断ネットワークの必要要件、課題の洗い出し、医療機関に提供する検査体制の把握と年度毎のデータ更新のためのアンケート調査を実施した。次に、複数県参加のネットワーク構築活動を試行しながら、地域毎に異なる感染環特性・多様性を考慮、適切な診断、リスク評価の基礎資料となる疫学情報収集を実施・支援、ラボと臨床の迅速な連携を可能とする試みを始めた。同時に、有効な治療法がありながら、いまだ死亡者が毎年報告されることから、臨床的特徴、重症度を的確に評価、発症機序の解明のため情報収集、検体の解析、また *in vitro* 系で抗菌薬効果を検討した。治療をより効果的に進めるための診断法改良・開発では、間接免疫ペルオキシダーゼ反応の簡易化、間接赤血球凝集反応微量法の試行、実用化を目指した。さらに、治療法、診断法、病態解析研究のバイオリソース基盤情報となる全ゲノム解析のための各種リケッチア分離株の整理、国内で分離される病原性リケッチア *Rickettsia japonica*, *R. heilongjiangensis*等の全ゲノム配列決定、より高精度な比較解析を始めた。これらリケッチア症に対する臨床・診断・研究ネットワークを将来的にも応用・有効活用するために、国内に存在するアナプラズマと回帰熱ボレリアについて、同様のコンポーネントで研究を開始した。アナプラズマ症では、血清診断法の精度改善、原因不明患者から抗体検出、追跡調査を進めている。アナプラズマ症と日本紅斑熱の混合感染、マダニでの共感染、日本のアナプラズマ症の存在が世界的に認知された。ボレリア症では、*Borrelia miyamotoi*による回帰熱症の Active surveillance 体制を北海道で開始し、マダニの保菌状況調査と分離株のデータベース化をも試みた。また、シュルツェマダニ実験室株を樹立、ハムスターに吸血させ、ボレリアレセプターと免疫抑制因子遺伝子の同定、機能解析を行った。

研究分担者：

岩崎 博道（福井大学医学部・病態制御医学講座・血液感染症内科学・教授）

大橋 典男（静岡県立大学 食品栄養科学部・微生物学・教授）

川端 寛樹（国立感染症研究所 細菌第一部・室長）

岸本 壽男（岡山県環境保健センター・所長）

今内 覚（北海道大学大学院獣医学研究科・感染免疫・准教授）

高田 伸弘（福井大学医学部・病因病態医学講座・医動物学・シニアフェロー）

林 哲也（宮崎大学フロンティア科学実験総合センター・センター長・教授）

藤田 博己（藤田保健衛生大学・客員教授，馬原アカリ医学研究所・所長）

A. 研究目的

国内のダニ媒介性細菌感染症は多様であり、本研究は、臨床、病原体、媒介ダニからなる複雑な感染系疾患群に総合的に対応する恒久的な診断・治療体制とネットワーク作りを目指す。

国内の代表的なリケッチア症つつが虫病の病原体は複数の血清型があり、多くは古典型と海外由来の3型が使われ、リケッチア症の国内研究、情報が蓄積するに従い、感染例が多く見落とされている可能性が指摘され、患者発生各地に適切な抗原が必要と考えられている。また日本紅斑熱発見以降、マダニ類の多様なリケッチア保有とリケッチア症も確認されているが、検査技術が日本紅斑熱以外に対応できておらず情報が少ない。また、アナプラズマ、ネオエーリキア等も含め臨床的意義不明なリケッチアも多く、原因不明のダニ関連疾患の検討も望まれている。ヒトのアナプラズマ症も見出され、診断法も確立しつつあるが、実態は不明のままである。ボレリア性疾患では、ライム病が毎年報告されるが、新興回帰熱 *Borrelia miyamotoi* 感染例はロシアでの報告、今年度に米国でも患者が報告されている。媒介シュルツエマダニが北海道等に生息、北海道で *B. miyamotoi* が確認されており、本疾患が潜在している可能性もある。このように国内のダニ媒介性細菌感染症は複数の病原体の属に広がりながら、国内診断体制は脆弱化している。リケッチア症の重症化や死亡例が毎年報告されるが、診断治療体制の弱体化により、不幸な転機となる症例の増加が危惧される。

本研究では、ダニ媒介性細菌感染症の、診断技術標準化、地域的特性把握、各地域拠点機関の検査体制確立、バイオリソース情報蓄積、新興ダニ媒介感染症診断ツールとマニュアル作成、地方衛生研究所・病院等連携での症例情報解析、地域性に即した臨床と検査の地域内、地域間ネットワークの構築、各ダニ媒介性疾患にも応用できる予防法、治療法の策定、等を行うことを目的とし、異なる対象となる菌種についても、総合的に共通したアプローチ、有機的に共同する研究・診断体制を構築する。

B. 研究方法

本研究は、代表者(安藤)、研究分担者8名と多くの研究協力者が有機的に連携・共同して遂行した。

1)リケッチア症診断体制の把握、課題抽出のた

めのアンケート調査(岸本・安藤)

地域の核となる地方衛生研究所(以下、衛研)の診断ネットワーク作りに必要な要件、各地域に特徴的な課題を洗い出すため、全国79施設の実験室診断の状況についてアンケート調査した。

2)リケッチア症診断・調査ネットワークの試行(岸本、安藤ほか)

(1)地域ラボネットワーク構築に向けた活動:本年度は北海道・東北・新潟、中国四国、九州の3ブロックで、自治体が複数の参加するリケッチア関連調査と検査技術研修を行った。

(2)リケッチア症の地域特性を考慮した調査及び検査法の開発:本年度は、東京、埼玉、三重、富山、和歌山、兵庫、岡山、広島、沖縄の衛研が、地域施設の課題とした調査研究を行った。

3)地域特性を表わす情報集積のための調査実施・支援(高田・藤田ほか)

リケッチア症を中心に極めてユニークな状況がみられる以下の地域の調査を行った。

①北海道北部や中部山岳におけるベクター検索、②東北にみる強毒系 *Orientia* 型の検索、③宮城県仙台市の極東紅斑熱感染地と東北地域のマダニ調査、④福島県における Shimokoshi 型つつが虫病調査、⑤西日本(福井県)の Shimokoshi 型つつが虫病の感染環調査、⑥淡路島のマダニと野鼠の病原体検索、⑦鹿児島県トカラ列島調査、⑧宮古列島偏在のデリーツツガムシの検討。

4)リケッチア症臨床データの蓄積、解析のため、以下のアプローチを行った(岩崎、高田)。

①2012年に我が国で経験された重症リケッチア症症例情報の収集・解析、②重症化評価のための急性期 TNF α 血中濃度の測定、③感染症診療におけるリケッチア症に関するコンサルテーション評価、④福井県で確認されたつつが虫病の比較検討(以上、岩崎)、⑤マダニ刺し口の皮膚反応(高田)。

5)リケッチア症実験室診断系の開発、改良、評価(藤田ほか)

①間接免疫ペルオキシダーゼ反応法、②間接赤

血球凝集反応微量法の時間短縮等の再検討による簡易化, ③Shimokoshi 型 *O. tsutsugamushi* のPCRについて, 従来法との比較検討を行った。

6) リケッチア症研究の基盤となるバイオリソース情報の収集・解析(林)

野生分離株等のリソースに対して, ①日本紅斑熱リケッチア *Rickettsia japonica*, 極東紅斑熱リケッチア *R. heilonjiangensis*, *Rickettsia sp.* LON-type の高精度全ゲノム配列の決定。②ゲノム配列を用いた近縁リケッチア間のゲノム比較。③沖縄・池間島のフィールド調査で得たオリエンチア株の進化系統解析を進めた。

7) アナプラズマ症に関する研究(大橋)

①血清中の抗体検出: HL60 細胞と THP-1 細胞感染培養 *Anaplasma phagocytophilum* を, *R. japonica* や *O. tsutsugamushi* 感染 L929 細胞を蛍光抗体法の抗原に用いた。Western blot 法では, *A. phagocytophilum* 感染 THP-1 細胞, 非感染 THP-1 細胞, および組換え P44-1 蛋白質を抗原とした。

②組換え蛋白質の作製: P44 外膜蛋白質の部分配列を昆虫無細胞系で蛋白質を発現させるベクターに組込んだ。

③リケッチア関連細菌群の遺伝子検出: *A. phagocytophilum* では 44 kDa 外膜蛋白質群をコードする *p44* 遺伝子群または 16S rDNA, 紅斑熱群リケッチアでは *gltA* 遺伝子, *Ehrlichia* 属菌では *p28* 遺伝子群, また *Neoehrlichia mikurensis* では *groEL* 遺伝子を標的とした遺伝子検出を行った。

8) ボレリア症に関する研究(川端・今内)

①ライム病群ボレリアおよび *Borrelia miyamotoi* の検出: 北海道, 岩手県, 長野県, 山梨県で旗ざり法により *Ixodes* 属のダニを採取, PCR, リアルタイムPCR, 分離を行うとともに, 分離されたボレリアに関しては鞭毛抗原遺伝子(*flaB*)-PCR, 増幅配列の塩基配列決定により種の同定を行った。

②ライム病患者発生地域の調査: 患者発生地域で *I. persulcatus* を採取, PCR 法によりライム病ボレリアおよび *A. phagocytophilum* の検出を行った。

B. garinii と *B. afzelii* については分離培養を行いダニ因子との関係についての実験に供した。

③シュルツェマダニ実験室群コロニーの確立とダニ因子の同定・機能解析: 研究室で樹立された実験室株の成ダニをハムスターに吸血させ, 中腸および唾液線から RNA を抽出し, cDNA 合成, PCR を行ない免疫抑制因子の遺伝子配列を決定した。得られた情報を基にそれぞれの組換えダニ蛋白質を作製し機能解析をすすめた。

(倫理面への配慮)

必要に応じ, 各研究者の所属する機関毎に適切に対応した。

C. 研究結果

1) リケッチア症診断体制の把握, 課題抽出のためのアンケート調査(岸本・安藤): アンケート調査の結果, 衛研における実験室診断体制は, 血清診断, 遺伝子診断だけでなく病原体分離まで実施している施設がある一方, 全く実施していない施設もあった。また, いずれの感染症においても, 血清診断, 遺伝子診断の実施はともに 50% を切っており, 地域協力体制構築の必要性があらためて浮き彫りとなった。アンケートを元に作成した地域ごとの診断体制, 連絡先等の取りまとめ表は, 衛研, 医療機関等に公表する予定であり, 地域協力体制構築の一助となることが期待される。

2) リケッチア症診断・調査ネットワークの試行(岸本, 安藤ほか):

(1) 地域ラボネットワーク構築に向けた活動

①北海道・東北・新潟ブロック連携(研究協力者 門馬直太 福島県衛生研究所ほか): 近年の調査研究からこの地域ではつつが虫病や紅斑熱群リケッチア症などのリスク地域であることが明らかとなっている。実験室診断技術研修や新たな遺伝子検査系の評価, フィールド調査を共同で行い, 診断ネットワークの構築にむけた課題解決を検討した。

②中国・四国ブロック連携(研究協力者 木田浩司 岡山県環境保健センターほか): 人事異動等による診断技術力の低下が問題となってお

り、四国 4 県を対象とした日本紅斑熱の診断技術、フィールド調査の技術移転を試みた。

③九州ブロック連携（研究協力者 矢野浩司 宮崎県衛生環境研究所ほか）：この地域の衛研ではリケッチア症の検査や疫学調査に積極的に対応してきたが、人事異動や退職により検査技術の継承が困難となり、検査機能の低下をきたす状況は近年リケッチア症の多発地域である九州ブロックのリケッチア症検査担当者でも同様に見られる。アンケート調査により検査体制の構築・維持の問題点を確認し、九州ブロックのラボネットワーク構築と技術の継承を目標とした研修会を試みた。

(2)リケッチア症に対する地域特性を考慮した調査及び検査法の開発：研究協力者が所属する衛研の各地域で課題とした疫学調査や検査法の開発評価を行った。このことから新たな知見や患者発生要因を示す地域の予防対策に資することができる貴重なデータが得られ、それぞれにおいて解析、調査等の継続が進められている。

3) 地域特性を表わす情報集積のための調査実施・支援(高田, 藤田ほか研究分担・協力者)：ダニ媒介性病原体の地域ごとの感染環、とくにベクターや動物との関わりについて次の調査を実施・支援した。①西日本の福井県で確認された Shimokoshi 型つつが虫病の感染環調査では、患者の感染地区で Shimokoshi 型 *O. tsutsugamushi* の存在を確かめるため、発症の翌5月および同年秋に計 28 頭の野鼠類を捕獲、その脾臓について PCRを行なったところ、Shimokoshi 型が検出され、患者から検出した遺伝子とは塩基配列が一致した。②秋田県の Karp 系つつが虫病の新規型感染、また福島県阿武隈高地の小野町～いわき市では Karp 系 JP-1 型感染があり、いずれも強毒系(重症化)のため、ベクター確認の調査支援を行った。③その他、北海道北部や中部山岳、宮城県仙台市の極東紅斑熱感染地、福島県の Shimokoshi 型つつが虫病発生地、東北太平洋沿岸地域、兵庫県淡路島、鹿児島県トカラ列島、宮古列島、沖縄本島でベクターおよび動物調査を実施し、それぞれ興味深い知見を得ている。

4)リケッチア症臨床データの蓄積、解析：臨床的視点とアプローチから、次のような結果を得た。

①福井県で経験した3つの血清型のつつが虫病の解析と重症化評価(岩崎)：急性期血清中の各種サイトカインを測定し、炎症性サイトカイン TNF α が、第 1 例(Gilliam 型)は 21.3 pg/ml, 第 2 例(Shimokoshi 型)は 7.74 pg/ml, 第 3 例(Kawasaki 型)は 8.06 pg/ml といずれも高値を呈した。各症例の重症度スコアは 5, 4 および 2 ポイントであり、重症化評価の指標となりえると考えられた。

②2012 年に確認された国内重症リケッチア症(岩崎)：様々な病態を示したリケッチア症に関する情報を、学会、研究会等で積極的に収集した。

③リケッチア症に対するコンサルテーション(岩崎)：福井大医学部附属病院では、病院横断的に感染症に係わる問題点を効率的に解決する感染制御部を設置している。2012 年 1 年間(1~12 月)のコンサルテーションの内訳は病原体やその診断関連が 59.5%と最も多く、具体的内容は、つつが虫病を含むリケッチア症が 15.3% を占めた。

④マダニ刺し口の皮膚反応(高田)：2012 年のマダニ刺咬症3症例を基に観察検討を進めた。2 例はライム病の流行地であってシュルツェマダニ刺症と関連して環状紅斑を生じ、ライム病の初期病変を強く示唆したが、抗体検査や分離培養からライム病は確認できなかった。わが国でみるライム病疑似皮疹の呼称として“tick-associated rash illness (TARI)”を提案する。

5)リケッチア症実験室診断系の開発、改良、評価(藤田)：リケッチア血清診断法の改良(間接免疫ペルオキシダーゼ反応法)：患者発生地域に広く対応できる抗原の種類検討とともに反応手技の可能な限りの簡略化を目指した。反応自体に要する試薬類も可能な限り少数の種類に留めることと時間の短縮も試みた。日本紅斑熱においては、免疫ペルオキシダーゼ法、蛍光抗体法のいずれも経験的に IgM の検出感度が低いという印象があったが、多糖体抗原で感作した赤血球による凝集反応系ではこれをカバーできるかもしれない。また Weil-Felix の菌凝集反応系を従来の試験

管法からスライド法に変更し、迅速化させ、スクリーニング診断への有用性を検討した。

6)リケッチア症研究の基盤となるバイオリソース情報の収集・解析(林)

①リケッチア属の高精度全ゲノム配列の決定:*R. japonica* の YH 株および MZ08014 株の全ゲノム配列を決定し、それぞれの染色体が 1,284,030 bp および 1,284,015 bp の環状染色体であった。*R. heilongjiangensis* Sendai-29 株は、染色体が 1,279,144 bp の、LON type LON-90 株は、1,279,144 bp の環状染色体であった。検討した紅斑熱群リケッチアいずれもプラスミドが存在しないことが明らかになった。

②近縁リケッチア間のゲノム比較:供試リケッチア株すべてのゲノム配列の高精度化が終了しておらず、本項目はまだ予備的な解析結果である。しかし、上記 4 株、他の既にゲノムが決定されている(16 菌種)および *R. heilongjiangensis* 中国株の相同性解析を行った結果、いずれも極めて近い系統関係にあった。一方、*R. japonica* 間および *R. heilongjiangensis* 間の比較解析から、両菌種の菌株識別には全ゲノム配列解析やゲノムワイドな SNP 解析が必要であることが示された。

③ *Orientia* 株の進化系統解析:沖縄・池間島のフィールド調査で得られた *Orientia* 分離株(ネズミ由来 13 株と *L. deliense* 由来 1 株)について、11 種の house-keeping 遺伝子の配列を用いて MLS 解析し、日本本土で分離の 10 株、韓国株 1 株、台湾(金門島)株 4 株、タイ株 3 株を比較対象として加えた。その結果、池間島分離株は3つの亜系統に分類でき、それぞれ異なる 56kDa TSA 遺伝子タイプを有すること、しかし、いずれも台湾あるいはタイ分離株に近縁で、日本本土株とは明らかに異なることが明らかとなった。これらの菌株が台湾やタイの分離株と近縁であることは、池間島でのベクター種が台湾や東南アジアでのベクター種と同じ *L. deliense* であることと関連する可能性が高い。しかし、比較する株数はまだ十分とは言えない。また、沖縄のつつが虫病患者検体からの分離には成功していないが、宮古島列島における本疾病の感染環や東南アジアとの疫学的関連をより詳細に解析することができれば、地理的な

隔離によるつつが虫病 *Orientia* の進化・多様化についての新たな知見が得られる可能性も高い。

7)アナプラズマ症に関する研究(大橋)

①血清抗体の検出:欧米のアナプラズマ症の血清診断は、一般に *A. phagocytophilum* 感染 HL-60 細胞を用いる。今回、THP-1 感染細胞を抗原とし、*A. phagocytophilum* p44 遺伝子群が陽性の過去の 2 名の日本紅斑熱疑い患者血清について、抗体検出を試みたところ、いずれにおいても特異抗原蛋白質と反応した。うち 1 名は、日本紅斑熱リケッチア *R. japonica* の遺伝子や抗体も検出された。即ち、2 名の患者のうち 1 名は *A. phagocytophilum* 感染、もう 1 名は *A. phagocytophilum* と *R. japonica* の混合感染であった。異なる細胞での *A. phagocytophilum* p44 遺伝子の mRNA 発現解析で、HL-60 細胞では種々の p44 mRNA を、THP-1 細胞では主に 2 種類の p44 mRNA (P44-47 と P44-60)を発現しており、細胞種により、異なる P44 蛋白種を菌体表面に発現している *A. phagocytophilum* の存在が示された。即ち、日本の患者は P44-47 や P44-60 と結合する抗体産生が優位で、THP-1 感染細胞を抗原とすれば、血清診断が容易になる可能性が示された。

②組換え蛋白質の作製:アナプラズマ症の簡易血清診断法の確立のため、P44-47 と P44-60 に関し、ヒト血清と非特異反応が少ないと推察される昆虫無細胞系システムでの発現を試みている。

③リケッチア関連細菌群の検出:日本紅斑熱発生地のマダニが *A. phagocytophilum* も保有する可能性が示唆されたため、西日本地域を中心にマダニのリケッチア関連細菌群保有の分子疫学調査を行った。*A. phagocytophilum* p44 遺伝子群(3.0%)、また *Ehrlichia* 属菌 p28 遺伝子群(0.2%)が検出され、*A. phagocytophilum* p44 遺伝子群は、米国のヒト患者分離株と同一または類似していた。一部のマダニから、*R. raoultii* や *R. principis* と近縁のものも検出された。*R. raoultii* は、欧州やロシアにおいて Dermacentor マダニが介し、壊死性紅斑リンパ節症を起こすことが知られている。さらに、日本の御蔵島の野ネズミで発見された *N. mikurensis* は、その後欧州、さらに近年、中国でも患者が発見

されている。日本国内での潜在患者の可能性を考慮し、過去の調査で得た野外サンプルについて *N. mikurensis* の遺伝子検出を試みた結果、陽性を示すアカネズミが確認された。

8) ボレリア症に関する研究

①ライム病群ボレリアおよび *B. miyamotoi* の検出 (川端): 採集したマダニ *I. ovatus* からライム病群ボレリア DNA が、また北海道で採取された *I. ovatus* 1 個体から回帰熱群ボレリア DNA が検出された。*I. persulcatus* からは、ライム病群ボレリア DNA および回帰熱群ボレリア DNA が各々検出された。さらに、*I. pavlovskyi* からもライム病群ボレリアおよび回帰熱群ボレリアが検出された。*B. miyamotoi* が最も多く見いだされた北海道での市町村別保有率については、有意の差は見られなかった。分離された回帰熱群ボレリア 5 株は *flaB* の塩基配列より *B. miyamotoi* と同定され、ライム病ボレリア陽性ダニから、*B. garinii* および *B. afzelii* 野外株が分離された。

②ライム病患者発生地域の調査 (今内): 患者発生地域で *I. persulcatus* を採取し、ライム病ボレリアの陽性率を調査した結果、*B. garinii* と *B. afzelii* の共感染、さらにヒト顆粒球アナプラズマ症の起病病原体 *A. phagocytophilum* との重複感染がみいだされた。

③シュルツェマダニ実験室群コロニーの確立とダニ因子の同定・機能解析 (今内): *I. persulcatus* のハムスター吸血により、*I. persulcatus*-TROSPA 遺伝子、*I. persulcatus*-Salp15 遺伝子、*I. ricinus* の免疫抑制因子 IRIS 様の *I. persulcatus* の 2 種類の配列 (各 *I. persulcatus immunosuppressor* -1, 2 (Ipis-1, 2) 遺伝子と命名) を得た。これらの他のマダニでの遺伝子との相同性を確認するとともに、発現解析、組換え体作製、抗血清との反応性を確認するなどにより機能解析をおこなった。また、病原体伝播に関与するとされる cystatin の遺伝子を *Rhipicephalus appendiculatus* から同定した結果は吸血の際に宿主へ打ち込まれる暴露型抗原であった。今後のこれらのダニ因子の解析とともに抗ダニワクチンの開発を検討する予定である。

D. 考察

つつが虫病や日本紅斑熱は感染症法において、全数届出の 4 類感染症であるが、まだ多くの患者が届けられずに埋もれている可能性がある。これらの疾患は実験室診断が必須とされており、その検査実施施設が限られており、商業ベースで可能なリケッチア症の検査は、現在、つつが虫病的 Gilliam, Karp, Kato の古典的 3 型の抗体のみである。本研究班の報告でもあるように、他の血清型と比べ抗原性の違いが大きい Shimokoshi 型が広く本州に確認される最近の現状を考慮すると、古典的 3 型に加えて、Kuroki, Kawasaki, Shimokoshi 型を加えた 6 型の検査を行うことも考慮する必要があるしかし、これら全ての型を血清診断に準備できる施設は限られており、実験室診断体制の効果的なあり方を検討する必要がある。患者発生地域のすべてで迅速に検査出来ることが理想であるが、商業ベースで対応しない検査の対応を支えてきた衛研においても困難な状況が生まれてきている。各都道府県において、主治医がこれらのリケッチア症を疑った場合、まず各自治体の保健所等に連絡をすることになる。この初期対応が極めて重要で、早期診断のためには重要な鍵となる。迅速に各都道府県の衛研が抗体検査や遺伝子診断に対応ができれば、適切な診断に長時間を要しないと考えられる。しかしながら、この点は、自治体に大きな格差があるのが現状であり、アンケート調査が示すように、実施可能とする施設においても、多様な感染症対策の要求の増加にもかかわらず、人員の不足や熟練を要する技術の継承に苦慮するなか、検査依頼の少ない疾患に関しての対応は難しくなっている。そのため、患者発生の季節消長などの地域特性の強いリケッチア症について、一定の範囲の地域が共同できるネットワークシステムの構築が必要と考えられる。本研究班では、各自治体の検査体制、サポート体制を把握し、検査が必要と考える医療機関に適切な情報を発信することを行いつつながら、地域内、地域間、そして全国レベルでの協力体制の構築の在り方を検討している。そのため衛研毎の連携、継続的な調査や人材育成のためのツール作りを行い、試行を始めた。このように積極的にネットワークを作ることが、レファレンス体

制やコンサルテーション体制の充実につながると考えられる。このことは、特定の疾患に限るものではなく、柔軟な人材の育成にもつながるモデルとなるであろう。

ダニ媒介性細菌感染症については、いまだに解明に至っていない部分が多い。研究班を中心とするリケッチア症に関する調査研究により、近年の多くの知見が報告され始めている。一見、リケッチア症に対する診断体制が強化されたかのように見える。しかしながら、初年度の本報告書にあるように、リケッチアにおいてさえ、その多様性は増すばかりである。さらに、*A. phagocytophilum* や *B. miyamotoi* の存在も本研究班で確認されており、欧米をはじめ患者報告があるこれらアナプラズマ症や *Borrelia miyamotoi* による回帰熱に関しては、患者発生の潜在性の可能性がありながら、より未知のままであり、ダニ媒介という感染形態全体を考へての対応が必要であろう。ダニ媒介性の感染症について考える際、病原体だけでなく、ベクターとなるマダニの生態、地域性、季節性、ホットスポットを考慮し、患者対応と同時に、その防除対策のための科学的対応が求められるが、そのための検査法やツールの改良・開発、その基盤となる病原体の性状解析やゲノム情報を、ネットワーク構築を試みているリケッチアをモデルに進めながら、同様の手法で対応を進めることになるであろうアナプラズマ症や回帰熱ボレリアに應用することを本研究班では目指している。

これらの課題を参加研究者が共通に認識し、初年度より積極的に研究を進めている。

しかしまた一方、効果的な治療法はあるが、臨床現場の経験不足、地域における未報告、無記録などの要因から、診断や対応が遅れ、重症化や死亡例が毎年複数報告される。患者の届け出や情報発信が、予防対策を遅れずにとり、また患者対応を迅速に進めるための地域におけるリスク管理につながる情報となる。そのためにも、臨床とラボの密接で柔軟なネットワークがより必要となるが、国内のダニ媒介感染症の診断・調査体制は脆弱化をたどり、今後、重症化や死亡例のような不幸な転機となる症例の増加が危惧される。

E. 結論

ダニ媒介性感染症の対応には、病原体のみならず、ベクター、患者、自然宿主など多様な視点でのアプローチが必要となる。多様な人材によるネットワークによって総合的な対応を進める必要がある。基礎的な研究と同時に、感染症の発生形態の多様性を俯瞰して柔軟に対応できる、診断・治療・予防対策を科学的に支える人材の on the job training の教育システムと人材ネットワークの構築、そしてその人材を活用するポストの確保、維持が重要である。

F. 健康危険情報

ダニによって媒介される回帰熱病原体 *B. miyamotoi* は、日本で初めに報告された病原体である。ロシアで流行するとともに、米国での患者発生も報告された。また、*A. phagocytophilum* は毎年米国等で多数の患者が報告され、日本国内でも患者が発生していたことが確認された。これらのダニ媒介性感染症が潜在的により広く、より多くの患者を起している可能性が危惧される。

本年度は重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の死亡例の報告も相次ぎ、ダニが媒介する感染症に国民の関心度が高まった。ダニ媒介性リケッチア症も全国的な広がりや、治療法がありながら、いまなお死亡例が発生することを受け、特定の病原体にとらわれず、国民に対しダニ媒介感染症の存在を周知し、注意を喚起する必要がある。

リケッチア症の患者発生は減少がみられず、日本紅斑熱に関しては増加の傾向は続いている。その中、効果的な治療法がある疾患でありながら、重篤化、死亡例も続いていることから、その認知度がいまだ不十分と言わざるを得ない。診断治療体制、調査研究体制を維持することは、多様なダニ媒介感染症対策の基盤となり、その人材の育成、確保、維持は急務と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

<書籍>

安藤秀二: ペストコントロール技術セミナー「怖いダニ類媒介性感染症～地域毎の情報を発信することが大事」, ペストコントロール, 日本ペストコントロール協会(東京), pp73-76, 2012年10月

安藤秀二: リケッチア, 平松啓一監修, 中込治, 神谷茂編集, 標準微生物学, 第11版, 医学書院(東京), pp317-325, 2012年4月

岩崎博道, 高田伸弘. リケッチア症を診断する. 臨床感染症ブックレット. 前崎繁文, 大曲貴夫ら編, 文光堂(東京), pp73-76, 2012年3月

岩崎博道, 馬原文彦. リケッチア症を疑った場合の抗菌薬の選択は? . 前崎繁文, 大曲貴夫ら編, 文光堂(東京), pp132-133, 2012年3月

小椋義俊, 林哲也: 第4章新規ゲノム配列決定編 細菌ゲノム. 細胞工学別冊 次世代シーケンサー 目的別アドバンスメソッド, 監修 菅野純夫/鈴木穰, pp120-129, 秀潤社, 2012年9月

岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 安藤秀二: 発疹チフス群感染症: 発疹チフス・発疹熱, 日本臨床 感染症症候群 病原体別感染症編第2版, 日本臨床社, 別冊 in press

安藤秀二: 発疹チフス・発疹熱, 感染症予防必携第3版, 日本公衆衛生協会, in press

安藤秀二: リケッチア, クラミジア, バルトネラ, 内科学第3版, 朝倉書店 in press

安藤秀二: 発疹熱・発疹チフス・日本紅斑熱, 今日の治療と看護 改定第3版, 南江堂, in press

<雑誌>

Sashida H, Sasaoka F, Suzuki J, Fujihara M, Nagai K, Fujita H, Kadosaka T, Ando S, Harasawa R: Two Clusters among Mycoplasma haemomuris Strains, Defined by the 16S-23S rRNA Intergenic Transcribed Spacer Sequences. *J Vet Med Sci*. 2012 Dec 12. [Epub ahead of print] (in press)

Motoi Y, Asano M, Inokuma H, Ando S, Kawabata H, Takano A, Suzuki M: Detection of Rickettsia tamurae DNA in

ticks and wild boar (Susscrofaleucomystax) skins in Shimane Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci* (in press)

Sakamoto N, Nakamura-Uchiyama F, Kobayashi K, Takasaki T, Ando S, Iwabuchi S, Ohnishi K: Murine Typhus with Shock and Acute Respiratory Failure in a Japanese Traveler after Returning From Thailand. *J Travel Med*, 2013, 20:50-53

Fujisawa T, Kadosaka T, Fujita H, Ando S, Takano A, Ogasawara Y, Kawabata H, Seishima M: Rickettsia africae Infection in a Japanese Traveler with many tick bites. 2012, *Acta Dermato-Venereologica*, 2012, 92:443-444. doi: 10.2340/15555-1313

Takahashi M, Kadosaka T, Takahashi Y, Misumi H, Sato H, Shibata C, Saito S, Fujita H, Takada N and Matsumoto N: Human dermatitis caused by the natural infestation of larval trombiculid mites *Leptotrombidium akamushi* (Brumpt, 1910) (Acari: Trombiculidae) at the hot spot of tsutsugamushi disease in Akita Prefecture, Japan. *Med Entomol Zool*, 64, 2013 (in press)

Ohashi N, Gaowa, Wuritu, Kawamori F, Wu DX, Yoshikawa Y, Chiya S, Fukunaga K, Funato T, Shiojiri M, Nakajima H, Hamauzu Y, Takano A, Kawabata H, Ando S and Kishimoto T: Human granulocytic anaplasmosis, Japan. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19, 289-292 (2013)

Gaowa, Ohashi N, Aochi M, Wuritu, Wu DX, Yoshikawa Y, Kawamori F, Honda T, Fujita H, Takada N, Oikawa Y, Kawabata H, Ando S and Kishimoto T: Rickettsiae in ticks, Japan, 2007-2011. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19, 338-340

Ybañez AP, Sato F, Nambo Y, Fukui T, Masuzawa T, Ohashi N, Matsumoto K, Kishimoto T, and Inokuma H: Survey on Tick-Borne Pathogens in Thoroughbred

- Horses in the Hidaka District, Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci*, 2013, 75, 11-15
- Shinohara M, Uchida K, Shimada S, Tomioka K, Suzuki N, Minegishi T, Kawahashi S, Yoshikawa Y, and Ohashi N: Application of a simple method using minute particles of amorphous calcium phosphate for recovery of norovirus from cabbage, lettuce, and ham. *J Virol Methods*, 2013, 187, 153-158
- Gaowa, Wuritu, WuDX, Yoshikawa Y, Ohashi N, Kawamori F, Sugiyama K, Ohtake M, Ohashi M, Yamamoto S, Kitano T, Takada N, and Kawabata H: Detection and characterization of *p44/msp2* transcript variants of *Anaplasma phagocytophilum* from naturally infected ticks and wild deer in Japan. *Jpn J Infect Dis*, 2012, 65, 79-83
- Hiroi M, Yamazaki F, Harada T, Takahashi N, Iida N, Noda Y, Yagi M, Nishio T, Kanda T, Kawamori F, Sugiyama K, Masuda T, Hara-Kudo Y, and Ohashi N: Prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in food-producing animals. *J Vet Med Sci*, 2012, 74, 189-195
- Hiroi M, Takahashi N, Harada T, Kawamori F, Iida N, Kanda T, Sugiyama K, Ohashi N, Hara-Kudo Y, and Masuda T: Serotype, Shiga toxin (Stx) type, and antimicrobial resistance of Stx-producing *Escherichia coli* isolated from humans in Shizuoka Prefecture, Japan (2003-2007). *Jpn J Infect Dis*, 2012, 65, 198-202
- Hiroi M., Matsui S., Kubo R., Iida N., Noda Y., Kanda T., Sugiyama K., Hara-Kudo Y., and Ohashi N: Factors for occurrence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in broiler. *J Vet Med Sci*, 2012, 74, 1635-1637
- Konnai S, Yamada S, Imamura S, Nishikado H, Githaka WN, Ito T, Takano A, Kawabata H, Murata S, Ohashi K: Identification of TROSPA homologue in *Ixodes persulcatus*, Schulze, the specific vector for human Lyme borreliosis in Japan. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2012, 3: 75-77.
- Murase Y, Konnai S, Githaka WN, Hidano A, Taler K, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, Tsubota T, Murata S, Ohashi K: Prevalence of Lyme borrelia in *Ixodes persulcatus* ticks from an area with a confirmed case of Lyme disease. *J. Vet. Med. Sci.* 2013 (in press).
- Imamura S, Konnai S, Yamada S, Parizi LF, Githaka N, Vaz, I da S Jr, Murata S, Ohashi K: Identification and partial characterization of a gut *Rhipicephalus appendiculatus* cystatin. *Ticks Tick Borne Dis*, 2012, 4: 138-144
- Parizi LF, Githaka NW, Logullo C, Konnai S, Masuda A, Ohashi K, da Silva Vaz Jr I: The quest for a universal vaccine against ticks: Cross-immunity insights. *Vet J*, 2012, 194: 158-165.
- Taylor KR, Takano A, Konnai S, Shimozuru M, Kawabata H, Tsubota T: Differential tick burdens may explain differential *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infection rates among four, wild, rodent species in Hokkaido, Japan, *J. Vet. Med. Sci.* 2013(in press)
- de Abreu LA, Calixto C, Waltero CF, Pita B, Githaka NW, Seixas A, Parizi LF, Konnai S, da Silva Vaz I Jr, Ohashi K, Logullo C: The conserved role of the AKT/GSK3 axis in cell survival and glycogen metabolism in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* embryo tick cell line BME26. *Biochim Biophys Acta*. 2013(in press)
- Taylor KR, Takano A, Shimotsuru, Konnai S, Kawabata H, Tsubota T. *Borrelia miyamotoi* infections among wild rodents show age and month Independence and correlation with

Ixodes persulcatus larval attachment in Hokkaido, Japan. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2013, 13: 92-97

Ikegaya S, Tai K, Shigemi H, Iwasaki H, Okada T, Ueda T: Fulminant candidemia diagnosis by prompt detection of pseudohyphae in a peripheral blood smear. *Am J Med Sci*, 2012, 343: 419-420

Hida Y, Hisada K, Shimada A, Yamashita M, Kimura H, Yoshida H, Iwasaki H, Iwano M: Rapid detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by use of quenching probe PCR (geneCube). *J Clin Microbiol*, 2012, 50: 3604-3608

Negoro E, Iwasaki H, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Shimadzu M, Ueda T: Utility of PCR amplification and DNA microarray hybridization of 16S rDNA for rapid diagnosis of bacteremia associated with hematological diseases. *Int J Infect Dis*, [Epub ahead of print], 2012, 12.

Yamauchi T, Matsuda Y, Takai M, Tasaki T, Tai K, Hosono N, Negoro E, Ikegaya S, Takagi K, Kishi S, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T: Early relapse is associated with high serum soluble interleukin-2 receptor after the sixth cycle of R-CHOP chemotherapy in patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma. *Anticancer Res*, 2012, 32: 5051-5058

Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Ueda T: Minocycline modulates cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibiting I κ B kinase α/β phosphorylation. *Translational Res*, 2013, 161: 99-109

Ikegaya S, Iwasaki H, Takada N, Yamamoto S, Ueda T: Tsutsugamushi disease caused by Shimokoshi type *Orientia tsutsugamushi*: the first report in Western Japan. *Am J Trop Med Hyg*, 2013 (in press).

Yamauchi, T., Sato, M., Ito, T., Fujita, H., Takada, N., Kawabata, H., Ando, S., Sakata, A. and Takano, A. : Survey of tick fauna and tick-borne pathogenic bacteria

on Rishiri Island, off north Hokkaido, Japan. *Int. J. Acarol.*, 2012, DOI: 10.1080/01647954.2012.738708

安藤秀二, 藤田博己: 国内における紅斑熱群リケッチア症を媒介するマダニ類と病原体との多様な関係, 日本衛生動物学会誌, 2013, in press

田原研司, 川端寛樹, 安藤秀二, 新井智, 板垣朝夫, 渡邊治雄: 島根県におけるつつが虫病の疫学的検討, 日本獣医師会獣医学術学会誌, 65: 535-541, 2012

島崎綾子, 濱口陽, 原口康平, 里龍晴, 白川俊彦, 中富明子, 中嶋有美子, 森内浩幸, 安藤秀二, 安藤匡子: 新生児の日本紅斑熱症の一例〜長崎県, 病原微生物検出情報, Vol. 33: 20-21, 2012年11月

高田伸弘: ダニ関連感染症—最近の知見. 小児内科, 44: 1016-1020, 2012

高田伸弘: 沖縄県で発生したツツガムシ病. 検査と技術, 41: 76-79, 2013

佐藤寛子, 柴田ちひろ, 斎藤博之, 佐藤了悦, 安部真理子, 齊藤志保子, 高橋 守, 藤田博己, 角坂照貴, 高田伸弘, 川端寛樹, 高野 愛, 須藤恒久: アカツツガムシ親和性 Kato 型つつが虫病患者の確認を受けての秋田県雄物川流域における調査成績(2009). 衛生動物, 64, 2012(印刷中)

夏秋 優, 高田伸弘: タテツツガムシ幼虫の実験的刺症における臨床像および病理組織像の検討. 衛生動物, 64, 2012(印刷中)

及川陽三郎, 藤田博己, 矢野泰弘, 高田伸弘: 紅斑熱群リケッチア症の簡易診断法としてのアルカリ多糖体抗原を用いた ELISA 法の検討. 衛生動物, 64, 2012(印刷中)

岩崎博道: 発熱性好中球減少症の治療戦略—細菌感染症から真菌感染症まで—. 血液腫瘍シンポジウム 2012, pp3-5, 2012, 5.

池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 李心, 高井美穂子, 細野菜穂子, 岸慎治, 山内高弘, 吉田明, 浦崎芳正, 上田孝典: 血液疾患に合併した発熱性好中球減少症に対する meropenem 1g 1日3回投与の臨床的有用性. 日本化学療法学会雑誌, 2012, 60: 549-552

成田雅, 鶴沼菜穂子, 伊藤文人, 佐藤憲行, 星野智祥, 井上実, 山本正悟, 安藤秀二, 藤田博

己:11 月熱 福島県中南部におけるタテツツガムシ媒介性つつが虫病. 日本内科学会雑誌, 2012, 101: 164-167

竹之下秀雄, 藤田博己: 症例解説. フトゲツツガムシに刺されて発症したツツガムシ病の1例. 皮膚臨床, 2012, 54: 311-312

竹之下秀雄, 中村聡一, 清水孝郎, 山内隆治, 二木照美, 高野寿史, 折笠久美, 藤田博己: 妊娠後期の妊婦に発症したツツガムシ病の1例. 皮膚臨床, 2012, 54: 345-349

竹之下秀雄, 藤田博己: 2009年に当科で経験したツツガムシ病30例. 皮膚臨床, 2012, 54: 355-358

大原善裕, 根本健二, 八木正樹, 青柳良倫, 村井弘通, 竹之下秀雄, 藤田博己, 細矢光亮: 血清診断と遺伝子診断でツツガムシ病リケッチア Kawasaki型によるツツガムシ病と診断した3歳男児例. 小児科臨床, 2012, 5: 449-453

藤田博己, 矢野泰弘, 高田伸弘, 安藤秀二, 川端寛樹, 藤田信子: 2012年までに確認できた福島県のマダニ類とマダニ媒介リケッチア. 衛生動物, 64, 2013(印刷中)

門馬直太: つつが虫病リケッチアの型別と媒介種との関係. 衛生動物, 64, 2013(印刷中)

島津幸枝, 谷澤由枝, 高尾信一, 松尾健: 広島県におけるリケッチア症(日本紅斑熱及びつつが虫病)の発生状況(2007年~2011年). 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告, 2012, 20, 11-16

2. 学会発表

Ando S, Ogasawara Y: Traveler's Rickettsioses and Domestic Rickettsioses in Japan In 2011, 15th International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand, June 13-16, 2012

Takajoh I, Matsuda M, Kariya Y, Sakaguchi S, Kawaguchi T, Miyauchi S, Umekita K, Ueno S, Kusumoto N, Nagatomo Y, Ogasawara Y, Ando S, Okayama A: Novel spotted fever group rickettsiosis? In a Japanese traveler returned from India, 15th International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand, June 13-16, 2012

Ohashi N, Yoshikawa Y, and Masuzawa T: Overview of tick-associated *Rickettsiales* bacteria in Japan., Russian Scientific Conference with International Participation "BASIC AND APPLIED ASPECTS OF INFECTIOUS PATHOLOGY", Devoted to 100-year Anniversary of the Institute of Epidemiology and Microbiology SC FHHRP SB RAMS, Irkutsk, Russia, Sep. 27 (2012)

Masuzawa T, Ohashi N, Khasnatinov MA, Danchinova GA, Ivanov LI, Fukui T, Okamoto Y, Pan MJ, and Koizumi N: Comparative study of *Anaplasma* in Japan and other countries., Russian Scientific Conference with International Participation "BASIC AND APPLIED ASPECTS OF INFECTIOUS PATHOLOGY", Devoted to 100-year Anniversary of the Institute of Epidemiology and Microbiology SC FHHRP SB RAMS, Irkutsk, Russia, Sep. 27 (2012)

Ikegaya S, Ito K, Fujita K, Lee S, Takai M, Hosono N, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T: Clinical efficacy of meropenem 3g in febrile neutropenia patients with hematological malignancy. 第74回日本血液学会総会学術集会, 2012, 10.

Otsuki N, Tsutani H, Matsui T, Iwasaki H, Ueda T. The utility of CD64 for diagnose febrile patients. 第74回日本血液学会総会学術集会, 2012, 10.

安藤秀二: マダニと感染症の話, 東京都平成24年度 区市町村ねずみ・衛生害虫担当職員及び都保健所環境衛生担当職員講習会, 2013年3月4日, 東京都.

安藤秀二: リケッチア感染症について, 平成24年度鳥取県動物由来感染症対策連絡会議, 2013年2月28日, 鳥取県米子市.

安藤秀二: つつが虫の疫学, 診断, 予防, 平成24年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 平成25年2月9-11日, 大阪市.

山本徳栄, 近 真理奈, 増田純一郎, 大山龍也, 大山通夫, 藤田博己, 岸本壽男, 安藤秀二: 埼玉県のハクビシンにおけるリケッチア類の保有状況調査, 第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同発表会, 2012年12月8-9日, 滋賀県大津市.

矢野 浩司, 御供田 睦代, 岸本 壽男, 安藤 秀二:九州地域におけるリケッチア症診断のラボネットワーク構築の試み, 第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同発表会, 2012年12月8-9日, 滋賀県大津市.

安藤秀二:マダニと感染症の話, ペストコントロール協会講習会講演, 2012年11月13日, 東京.

安藤秀二:リケッチア感染症について~つつが虫病, 日本紅斑熱を中心に, 輸入症例(海外のトピックス)を含めて, 平成24年度動物由来感染症技術研修会, 2012年11月2日, 東京.

岸田直樹, 安藤秀二, 久保光司:北海道で初めての診断となった国内5例目となる African Tick Bite Fever の一例, 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2012年10月10日~12日, 東京.

伊東拓也, 高田伸弘, 藤田博己, 川端寛樹, 中本敦, 赤松達矢, 安藤秀二:イサチマダニ採取を主目的とした北海道東部から北部にかけてのマダニ類調査. 第58回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会, 平成24年10月6日, 旭川.

矢野泰弘, 高田伸弘, 藤田博己, 御供田睦代, 安藤秀二:ヤマアラシチマダニ若虫体内における紅斑熱リケッチアの存在様式, 第21回日本ダニ学会, 平成24年9月28日~30日, 松江市.

安藤秀二, 小笠原由美子:輸入リケッチア症~2011年の症例を中心に(過去の症例もリストアップ), 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

安藤秀二, 小笠原由美子, 伊東拓也, 藤田博己: *Haemaphysalis megaspinosa* の分布と保有リケッチア, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

矢野泰弘, 山本正悟, 藤田博己, 安藤秀二:ヤマアラシチマダニ若虫の体内における紅斑熱リケッチアの存在様式, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

高城一郎, 金子裕美, 坂口翔太, 川口剛, 宮内俊一, 梅北邦彦, 上野史朗, 楠本規生, 長友安弘, 岡山昭彦, 藤田博己, 小笠原由美子, 安藤秀二:インド旅行者のリケッチア症, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

藤澤智美, 藤田博己, 角坂照貴, 安藤秀二, 高野愛, 小笠原由美子, 川端寛樹, 清島真理子: *Rickettsia africae* による旅行者感染の一例, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

馬場俊一, 高野愛, 川端寛樹, 小笠原由美子, 安藤秀二:スウェーデンで感染した, 輸入ライム病の母, 娘例, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

岡野 祥, 平良勝也, 藤田博己, 高田伸弘, 高野愛, 川端寛樹, 安藤秀二:沖縄本島における日本紅斑熱の発生状況, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

岡野 祥, 平良勝也, 山本正悟, 北野智一, 藤田博己, 高田伸弘, 高野愛, 川端寛樹, 安藤秀二:宮古島のつつが虫病患者発生概要と住民の血清疫学調査, 第20回ダニと疾患のインターフェース, 平成24年7月6~8日, 徳島県阿南市.

安藤秀二, 山内悠子, 竹下望, 藤澤智美, 清島真理子, 堀田剛, 清水恒広, 高城一郎, 岡山昭彦, 阪本直也, 中村ふくみ, 大西健児:実験室診断で経験した多様なリケッチア症, 第86回日本感染症学会, 平成24年4月25~26日, 長崎.

高城一郎, 金子裕美, 坂口翔太, 川口剛, 宮内俊一, 梅北邦彦, 上野史朗, 楠本規生, 長友安弘, 安藤秀二, 岡山昭彦:インドからの輸入感染症と考えられた新規リケッチア症の一例, 第86回日本感染症学会, 平成24年4月25~26日, 長崎.

中島隆弘, 清水恒広, 堀田剛, 安藤秀二:南アフリカ滞在中に感染し来日後に発症した地中海紅斑熱のブラジル人症例, 第86回日本感染症学会, 平成24年4月25~26日, 長崎.

高田伸弘:シンポジウム「わが国におけるダニ媒介感染症の多様性, その対応」. 1:本邦のダニ相の特徴, 第47回ペストコントロールフォーラム. 2013年2月, 大阪.

高田伸弘:シンポジウム「わが国におけるダニ媒介感染症の多様性, その対応」. 2:古くて新しいつつがむし病. 第47回ペストコントロールフォーラム. 2013年2月, 大阪.

高田伸弘, 山本正悟, 平良勝也, 藤田博己:沖

縄県初確認として宮古島に続発した恙虫病の感染環は我国初確認の東南アジア系。第 86 回日本感染症学会，平成 24 年 4 月 25～26 日，長崎。

石畝史，中村雅子，山田克則，吉川昌範，高橋伸行，南部浩孝，藤田博己，安藤秀二，高田伸弘：福井県奥越地区におけるマダニ分布調査—1991 年と 2011 年の比較，第 30 回北陸病害動物研究会，平成 24 年 6 月 30 日，福井県坂井市三国町。

高田伸弘：福井県で見る恙虫病原型，とくに最近確認できたシモコシ型が意味するところは？。第 20 回ダニと疾患のインターフェース，平成 24 年 7 月 6～8 日，徳島県阿南市。

高田伸弘，岩崎博道，矢野泰弘，石畝 史：北陸にみる恙虫病の感染疫学を概観する福井県の恙虫病発生の傾向—シモコシ型が加わって—。第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同研究発表会。平成 24 年 12 月 8-9 日，滋賀県大津。

大橋典男：発掘されつつあるアナプラズマ症やエーリキア症とその媒介動物，第 64 回日本衛生動物学会大会，平成 24 年 3 月 31 日，長野県上田市。

村上陽一，志智大介，川森文彦，大橋典男「ヒト顆粒球アナプラズマ症の疑いが持たれた 1 例」第 217 回日本内科学会東海地方会，平成 24 年 6 月 16 日，浜松市。

川森文彦，池ヶ谷朝香，小柳純子，山田俊博，長岡宏美，大橋典男：One-tube nested PCR 法による紅斑熱群リケッチアの検出，第 20 回ダニと疾患のインターフェース，平成 24 年 7 月 6～8 日，徳島県阿南市。

渡邊卓哉，武地大維，齊藤一仁，西尾信一郎，川森文彦，大橋典男：ヒト顆粒球アナプラズマ症が疑われた 2 例，第 55 回日本感染症学会中日本地方学術集会，平成 24 年 11 月 5 日，福岡市。

大橋典男，高娃，呉東興，鳥日囧，吉川悠子，川森文彦：近年のアナプラズマを中心としたリケッチア関連細菌群の調査概要」第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同研究発表会，平成 24 年 12 月 9 日，滋賀県大津。

山本正悟，北野智一，平良勝也，岡野祥，角坂照貴，藤田博己，高田伸弘，高橋守，安藤秀二，高野愛，川端寛樹，御供田睦代，本田俊郎，林

哲也：宮古島の鼠から回収したデリーツツガムシからの *Orientia tsutsugamushi* 検出状況。第 20 回ダニと疾患のインターフェース。平成 24 年 7 月 6-8 日，徳島県阿南市。

北野智一，平良勝也，岡野祥，角坂照貴，藤田博己，高田伸弘，高橋守，安藤秀二，高野愛，川端寛樹，御供田睦代，本田俊郎，林哲也，山本正悟：宮古島における *Orientia tsutsugamushi* の解析状況と今後の研究方針について。第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同研究発表会。平成 24 年 12 月 9 日，滋賀県大津。

今内 覚，川端寛樹，伊東拓也，高野 愛，安藤秀二，村田史郎，大橋和彦：シュルツエマダニ由来因子の病原体伝播における機能解析。第 20 回ダニと疾患のインターフェース。平成 24 年 7 月 6-8 日，徳島県阿南市。

高田春奈，今内 覚，NaftalyGithaka，伊勢崎政美，伊東拓也，安藤秀二，川端寛樹，村田史郎，大橋和彦：シュルツエマダニ (*Ixodes persulcatus*) 唾液腺由来免疫抑制因子 sL2 の同定および発現解析。第 154 回日本獣医学会。平成 24 年 9 月 28 日，盛岡市。

今内 覚，川端寛樹，伊東拓也，高野 愛，安藤秀二，村田史郎，大橋和彦：シュルツエマダニにおける病原体伝播関連因子の同定。第 58 回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会，平成 24 年 10 月 6 日，旭川。

高野 愛，佐藤 梢，中尾 稔，伊東拓也，Kyle Taylor，今内 覚，坪田敏男，高田伸弘，川端寛樹：回帰熱病原体 *Borrelia miyamotoi* の検出法の確立・検証，および *Ixodes* 属ダニからの病原体検出への応用。第 58 回日本衛生動物学会北日本支部大会。平成 24 年 10 月。旭川。

今村信，岩崎博道，高田伸弘，木下圭一，神谷健一，上田孝典：古墳発掘作業中に感染したと思われるギリアム型つつが虫病の 1 重症例。第 4 回日本リケッチア症臨床研究会・第 18 回リケッチア研究会合同研究発表会，平成 24 年 12 月 8-9 日，滋賀県大津。

田居克規，岩崎博道，池ヶ谷論史，上田孝典：日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン・ケモカイン濃度の解析と抗菌薬のサイトカイン・ケモカイン産生修飾作用。第 4 回日本リケッチア症臨床研究会・第 18 回リケッチア研究会合同研究発表会，平成 24 年 12 月 8-9 日，滋賀県大津。

馬原文彦, 赤松達矢, 高瀬欽庸, 藤田博己, 堤寛, 岩崎博道: 日本紅斑熱の皮疹・刺し口の経時的变化. 第4回日本リケッチア症臨床研究会・第18回リケッチア研究会合同研究発表会, 平成24年12月8-9日, 滋賀県大津.

岩崎博道: コンプロマイズド宿主に対する重症感染症対策. 第2回愛知県重症・難治性感染症研究会, 2012, 3.

稲井邦博, 法木左近, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典: 高サイトカイン血症を背景とする血球貪食組織球増多と感染症合併の関連性について. 第86回日本感染症学会, 平成24年4月25~26日, 長崎.

田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田孝典: 日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン/ケモカイン濃度の解析と抗菌薬のサイトカイン/ケモカイン産生修飾作用. 第13回敗血症研究会, 2012, 4.

今村信, 岩崎博道, 高田伸弘, 木下圭一, 神谷健一, 上田孝典: ミノサイクリン単剤に抵抗しニューキノロン併用により改善を認めたDIC合併ギリアム型つつが虫病の1重症例. 第13回敗血症研究会, 2012, 4.

岩崎博道: 国内発症リケッチア症の現状と課題: 多様化する紅斑熱群リケッチア症を中心に. 第86回日本感染症学会総会学術講演会・教育講演, 平成24年4月25~26日, 長崎.

岩崎博道: 池ヶ谷諭史, 田居克規, 重見博子, 高木和貴, 上田孝典: 新規テトラサイクリン系薬チゲサイクリンによるサイトカイン産生修飾. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 平成24年4月25~26日, 長崎.

田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田孝典: 日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン/ケモカイン濃度の解析と抗菌薬の修飾作用. 第86回日本感染症学会, 平成24年4月25~26日, 長崎.

今村信, 岩崎博道, 高田伸弘, 木下圭一, 上田孝典: ミノサイクリン単剤に抵抗しニューキノロン併用により改善を認めたDIC合併ギリアム型つつが虫病の1重症例. 第86回日本感染症学会, 平成24年4月25~26日, 長崎.

岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 高田伸弘, 上田孝典:

永平寺町で発症した福井県初のシモコシ型ツツガムシ病から得た教訓. 第30回北陸病害動物研究会, 平成24年6月30日, 福井県坂井市三国町.

高田伸弘, 矢野泰弘, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 藤田博己, 山本正悟: 福井県の恙虫病型, とくにシモコシ型が意味するところは? 第30回北陸病害動物研究会, 平成24年6月30日, 福井県坂井市三国町.

成田雅, 岩崎博道: 福島県中のJP-1/Matsuzawa つつが虫病の臨床像. 第20回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー, 平成24年7月6-8日, 徳島県阿南市.

池ヶ谷諭史, 岩崎博道: 永平寺町で発症した福井県初のシモコシ型ツツガムシ病. 第20回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー, 平成24年7月6-8日, 徳島県阿南市.

岩崎博道: 血液臨床から感染制御・炎症制御へのシフト. 第8回瀬勢会臨床研究会, 第18回瀬勢会セミナー, 2012, 8.

岩崎博道: コンプロマイズド宿主に対する重症感染症対策. 日本内科学会北陸支部・第57回生涯教育講演会, 2012, 9.

大岩加奈, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典: 各科で診断つかず6診療科目に当科紹介を受けた発熱症例. 第496回福井県内科臨床懇話会, 2012, 9.

池ヶ谷諭史, 岩崎博道: 福井県初のシモコシ型ツツガムシ病. 第14回敗血症研究会, 2012, 10.

岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 矢野泰弘, 高田伸弘: 福井県で見出されたシモコシ型恙虫病の1例, これ疫学的見地が変わってくる. 第67回日本衛生動物学会西日本支部大会. 2012年10月20-21日. 伊勢市.

岩崎博道: 我が国の新しいガイドラインを踏まえた発熱性好中球減少症の治療戦略. 第74回日本血液学会総会学術集会コーポレートセミナー, 2012, 10.

岩崎博道, 池ヶ谷諭史: 感染症学の実践に大切なポイント. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会・第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会シンポジウム, 平成24年11月5日,