

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)

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究 (H24-新興-一般-013)

出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こす新興ウイルスのリスク評価に関する研究

研究分担者 福士 秀悦

国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨:2008年ザンビアおよび南アフリカで新種のアレナウイルス(ルジョウイルス)による出血熱が発生した。また2009年に中国で致死率約10%の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)が報告され、2011年、その原因ウイルスとして新種のブニヤウイルスである、SFTSウイルスが同定された。我が国においても、2012年にSFTS症例が初めて確認された。このように出血熱等を引き起こす新興ウイルス感染症が近年頻発していることから、新興ウイルスに対するバイオセーフティー、バイオセキュリティシステムを整備しておく必要がある。本研究ではルジョウイルスおよびSFTSウイルスのヒトへの感染性、感染経路、臨床像、自然宿主の解明の有無などについて情報収集を行った。また、これらのウイルスの性状に関する基礎研究を進めるため、ウイルス蛋白質に対する抗血清の作製および水疱性口炎ウイルスを用いた擬似ウイルスの作製を試みた。

研究協力者

(1) 国立感染症研究所ウイルス第一部

福間 藍子, 谷 英樹

A. 研究目的

南米出血熱はこれまで4種類知られていたが、2004年、ボリビアで新種のアレナウイルス(チャパレウイルス)による出血熱が発生した。また、2008年ザンビアおよび南アフリカで新種のアレナウイルス(ルジョウイルス)による出血熱が発生した。さらに中国で致死率約10%の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)が報告され、2011年、その原因ウイルスとして新種のブニヤウイルスである、SFTSウイルスが同定された。我が国においても、2012年にSFTS症例が初めて確

認された。また、フィリピンで豚のエボラウイルス感染が確認される等、想定外の動物を介したウイルスの我が国への侵入やヒトへの感染が危惧される。このように、ウイルス性出血熱等の流行は頻繁に起こっているだけでなく、新興ウイルス感染症として未知の出血熱等も近年頻発していることから、新興ウイルスの侵入に対するバイオセーフティ、バイオセキュリティシステムを整備しておく必要がある。本研究では最近発見された新興ウイルスのうち、出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こすルジョウイルスおよびSFTSウイルスのヒトへの感染性、感染経路、臨床像、自然宿主の解明の有無などについて情報収集を行った。また、これらのウイルスの性状に関する基礎研究を進めるため、ウイ

ルス蛋白質に対する抗血清の作製および水疱性口炎ウイルス (VSV) を用いた擬似ウイルスの作製を試みた。

## B. 研究方法

- 1) 文献検索，学会，国際会議等に出席し，ウイルス性出血熱等を引き起こす新興ウイルスのリスクに関する情報収集を行った。
- 2) ルジョウイルス，SFTS ウイルスの GP 蛋白質を発現するプラスミドを作製した。
- 3) これらのプラスミドをウサギに免疫し，GP に対する抗血清を作製した。
- 4) ルジョウイルスの GP を被った VSV シュードタイプ (VSV-Lujo-GP) を作製し，感染性を解析した。

(倫理面からの配慮について)

特記事項なし。

## C. 研究結果

### 1) 新興ウイルスのリスクに関する情報

#### ● ルジョウイルスについて

2008 年 9-10 月に南アフリカで 5 人が原因不明の出血熱症状を示し (うち 4 名が死亡)，患者検体からそれまで知られていない新種のアレナウイルスが分離され，Lujo (ルジョ) ウイルスと命名された。分子系統学的にルジョウイルスは旧世界アレナウイルスに分類されるが，ラッサウイルスや LCM ウイルスとはかなり距離がある。最初の感染患者はザンビアのサファリツアー会社で働く女性で，2008 年 9 月 2 日に発症し，治療のため 9 月 12 日に南アフリカに移送された (2 日後に死亡)。この患者は発症

前に馬との接触，ダニとの接触の可能性も指摘された。さらにこの患者の血液や体液との直接的接触により，2 名の医療スタッフにも感染が拡がり，病室のクリーニングを行った 1 名も感染した。いずれも発症後死亡した。5 人目の感染者は二次感染者の看護を担当した看護師であったが，発病後リバビリン治療を受け回復した。潜伏期間は 7-13 日で初期症状として発熱，頭痛，筋肉痛などのインフルエンザ様症状を呈し，その後重症度が増すとともに下痢，咽頭炎，麻疹様発疹が認められた。呼吸困難，神経症状，循環虚脱など急性増悪が認められ，発病後死亡までの期間は 9-12 日であった (図 1)。

#### ● SFTS ウイルスについて

2009 年 3-7 月に，中国湖北省と河南省の山岳地域に住む農民の間で，発熱，血小板減少，胃腸症状，白血球減少を示す急性の疾患 [重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)] が報告された。2011 年中国疾病防疫センターにより，SFTS 患者末梢血よりウイルス培養が試みられ，その結果イヌマクロファージ由来 DH82 細胞やサル腎由来 Vero 細胞で新種のブニヤウイルス (SFTS ウイルス) が分離，同定された。電子顕微鏡で直径 80-100nm のウイルス粒子が確認され，その遺伝子構造から，ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されることが明らかにされた。分子系統学上，フレボウイルス属はサンドフライ熱ウイルスグループ (リフトバレー熱ウイルス，プンタトロウイルスなど)

とユークニーミウイルスグループに大別される。今回分離された SFTS ウイルスはいずれにも属さず、第三のグループを形成していた。2009 年 6-9 月に、中国中部、北東部で広く疫学調査が行われた。241 例の SFTS ウイルス感染疑い例（河南省 43 例、湖北省 52 例、山東省 93 例、安徽省 31 例、江蘇省 11 例、遼寧省 11 例）があり、そのうち 171 例が RT-PCR や抗体検査で陽性を呈した。171 例のうち 21 例が死亡（致死率 12%）した。SFTS ウイルス感染が確認された患者 81 名の主な臨床症状は、発熱（100%）、食欲不振（75%）、疲労（65%）、吐き気（69%）、腹痛（49%）、嘔吐（47%）などで、検査所見では血小板減少（95%）、白血球減少（86%）が顕著で、AST、ALT、CK、LDH の上昇、タンパク尿、血尿などが認められた。フレボウイルス属の多くのウイルスはスナバエにより感染が媒介される。ダニ、蚊により媒介されるウイルスもある（ユークニーミウイルス、リフトバレー熱ウイルス）。SFTS ウイルスの感染源を特定するため、患者居住地域のダニ等で RT-PCR による遺伝子検査が実施され、*Haemaphysalis longicornis*（フタトゲチマダニ）186 個体中 10 個体（5.4%）が陽性を呈した。これらのダニから検出された SFTS ウイルス遺伝子は患者から分離された SFTS ウイルスとは完全には一致していないが、非常に近縁のものであった。SFTS ウイルスが検出されたフタトゲチマダニは中国だけではなく、日本を含めアジア、太平洋地域に広く生息している。また、ヒト-ヒト感染例も報告されている。

我が国においても、2012 年に SFTS 症例が初めて確認された。Adult マウス（C57/BL6）を使った感染実験で SFTS 用症状が報告されている（図 1）。

## 2) ルジヨウイルス, SFTS ウイルスの GP 蛋白質に対する抗血清の作製

ルジヨウイルス, SFTS ウイルスの性状に関する基礎研究を進めるため、各ウイルス GP 蛋白質を発現する plasmid を作製し、ウサギに免疫した（図 2）。得られたウサギ抗血清は、間接蛍光抗体法で、それぞれのウイルス GP 蛋白質に特異的に反応した（図 3 および 4）。ルジヨウイルス GP 蛋白質を被った水疱性口炎ウイルス（VSV）擬似ウイルス（LUJV-GP シュードタイプ）を作製した。LUJV-GP シュードタイプの細胞への感染は、ウサギ抗ルジヨウイルス血清で阻害（中和）されたことから、LUJV-GP シュードタイプを使用することにより、ルジヨウイルスの感染性を、ウイルスそのものを使わずに擬似的に再現できると考えられた。

## D. 考察

本研究は、近年発見された新興ウイルスのうち、出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こすルジヨウイルスおよび、SFTS ウイルスについて、リスク評価のための情報収集を行うとともに、リスク評価を確立するための科学的エビデンスを得ることを目的としている。

ルジヨウイルスによる感染症は日本には存在しないが、輸入感染症対策上重要な感染症である。また、日本における SFTS ウイルス感染症の疫学は明らかになっていない。そこ

で、文献、資料、国際会議等を通じて、これらのウイルスのヒトへの感染性、感染経路、臨床像、自然宿主の解明の有無などについて情報収集を行った。また、これらのウイルスのリスク評価に有用な科学的知見を得るための研究ツールとして、GP蛋白質に対する抗血清の作製を行った。さらに、ルジヨウイルスに関して、VSVシュードタイプウイルスによる、ウイルス感染性の解析が可能となった。これらの成果により、今後GP蛋白質の機能解析、レセプター検索、ウイルス中和抗体等に関する研究を効果的に進めていくことができる」と期待される。

#### E. 結論

- 1) 出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こすルジヨウイルスおよび、SFTS ウィルスについて、リスク評価のための情報収集を行った。
- 2) 各ウイルスのGP蛋白質の抗血清の作製、およびルジヨウイルスのVSVシュードタイプウイルスの作製を行った。これらの成果により、ウイルスのリスク評価に有用な科学的知見を得るための研究を今後さらに進めていくことができる。
- 3) これらのウイルスの性質や感染症の病態等を研究することにより、新興ウイルスのリスクの管理上の評価や管理システムに重要な知見を提供するものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

H25年1月に日本においてもSFTS患者が発生したことが確認され、厚生労働省から正式に発表された。今後、日本におけるSFTSの流行状況に

ついて詳細に調査・研究がなされなければならない。致死率の比較的高い感染症であり、また、ヒトからヒトへの感染も報告されていることから、院内感染予防等十分な対策が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzaki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S. Lethal Canine Distemper Virus Outbreak in Cynomolgus Monkeys in Japan in 2008. *J Virol* 87:1105-1114, 2013
- 2) Sayama Y, Demetria C, Saito M, Azul RR, Taniguchi S, Fukushi S, Yoshikawa T, Iizuka I, Mizutani T, Kurane I, Malbas FF Jr, Lupisan S, Catbagan DP, Animas SB, Morales RG, Lopez EL, Dazo KR, Cruz MS, Olveda R, Saijo M, Oshitani H, Morikawa S. A seroepidemiologic study of Reston ebolavirus in swine in the Philippines. *BMC Vet Res* 18;8:82, 2012.
- 3) Taniguchi S, Sayama Y, Nagata N, Ikegami T, Miranda ME, Watanabe S, Iizuka I, Fukushi S, Mizutani T, Ishii Y, Saijo M, Akashi H, Yoshikawa Y, Kyuwa S, Morikawa S. Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. *BMC Vet Res* 11;8(1):189, 2012.
- 4) Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Saijo M and Morikawa S. Serological Assays Based on Recombinant Viral Proteins for the Diagnosis of Arenavirus Hemorrhagic Fevers. *Viruses* 4:2097-2114, 2012

- 5) Lihoradova O, Kalveram B, Indran SV, Lokugamage N, Juelich TL, Hill TE, Tseng CT, Gong B, Fukushi S, Morikawa S, Freiberg AN, Ikegami T. The Dominant-negative inhibition of dsRNA-dependent protein kinase PKR increases the efficacy of Rift Valley fever virus MP-12 Vaccine. *J Virol* 86:7650-7661, 2012
- 6) Fukushi S, Nakauchi M, Mizutani T, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *J Virol Methods* 180(-21):68-74, 2012

## 2. 学会発表

- 1) Tani H, Iha K, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Saijo, Morikawa S. Analysis of cell entry of New and Old World arenaviruses using pseudotyped viruses bearing their envelope proteins. XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Rio de Janeiro, Brazil. September 23-27, 2012.
- 2) Yamamoto K, Iha K, Bruce C, Dowall SD, Taniguchi S, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Ishii Y, Kyuwa S, Hewson R, Saijo M, Morikawa S. Serological assays based on recombinant viral proteins for the diagnosis of viral hemorrhagic fevers caused by arenaviruses. XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Rio de Janeiro, Brazil. September 23-27, 2012.
- 3) 谷英樹, 伊波興一朗, 谷口怜, 吉河智城, 福士秀悦, 西條政幸, 森川茂 シュードタイプ

VSV を用いたルジョウウイルスの細胞侵入機構の解析 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪

- 4) 酒井宏治, 關文緒, 網康至, 田原舞乃, 中津祐一郎, 大槻紀之, 福原秀雄, 福士秀悦, 吉河智城, 西條政幸, 森川茂, 前仲勝実, 山口良二, 駒瀬勝啓, 竹田誠 カニクイザルで致死感染症を起こしたジステンバーウイルスのサルレセプターの効率的な利用;ジステンバーウイルスはヒトへの脅威となり得るか? 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪
- 5) 谷口怜, 佐山祐輔, 永田典代, 飯塚愛恵, 谷英樹, 吉河智城, 福士秀悦, 西條政幸, 久和茂, 森川茂. レストンエボラウイルス自然感染カニクイザルにおける免疫応答の解析 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪
- 6) 福士秀悦, 新倉綾, 谷英樹, 吉河智城, 伊波興一朗, 谷口怜, 緒方もも子, 西條政幸, 森川茂 日本のマダニ類における新種のブニヤウイルス(SFTSV)保有調査と SFTSV 血清学的診断法の開発 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 2012 年 11 月 13-15 日, 大阪

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

図 1. 病原体のリスク解析

病原体名	分類 (科、属等)	ヒトへの感染性	宿主	ヒトへの感染経路	分布	臨床像	致死率	ワクチンの有無	有効な薬の有無	実験室での感染の有無	院内感染の有無	培養の可否	培養方法	病原体の保管方法	感染実験を実施する場合に用いられる動物	感染性動物飼育場における感染リスク	参考文献
Lujovirus	アレナウイルス科旧世界アレナウイルスグループ	有	不明	不明	不明	出血熱	80%	無	無	無	有	可	Vero細胞	BSL4	strain 13/N guinea pigs 致死的	不明	1-3
SFTSV	ブニヤウイルス科フクロウイルス属	有	マダニ類、特にフタトゲチマダニ	ダニの刺咬	中国湖北省、河南省等	血小板減少	約10%	無	無	無	報告無し	可	Vero細胞 (CPE-)、DH82細胞 (CPE+)	BSL3	C57/BL6 (adult) 弱い、Kunming mice (Newborn) 致死的、中国株と日本株の違い?	不明	4-10

図 2. GP 発現プラスミドの作製とウサギへの免疫方法

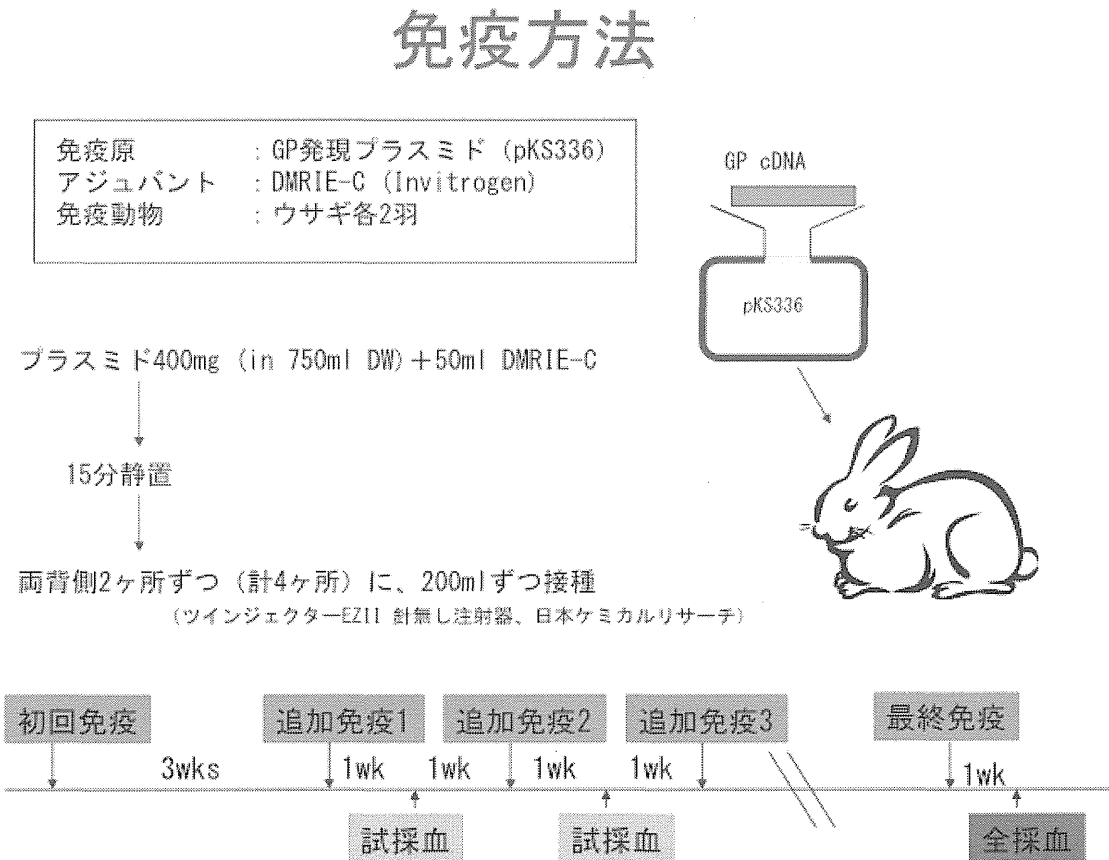
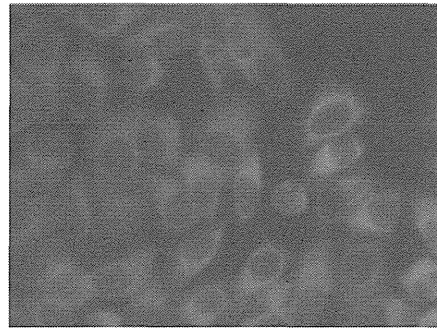
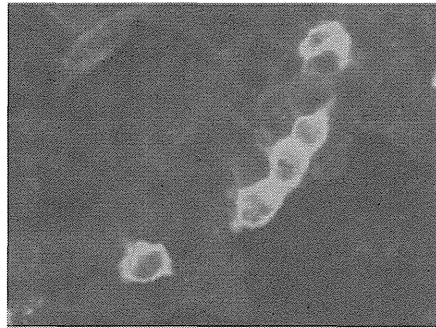


図 3. ルジヨウイルス GP に対する抗血清の作製

rabbit #82  
DNA immunization (8 times), 1:200

rabbit #82  
Pre immunization, 1:200



IF slide: pKS Lujō GPC transfected HeLa cells (transient)

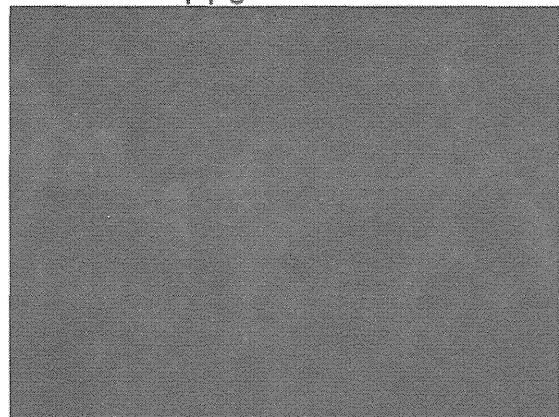
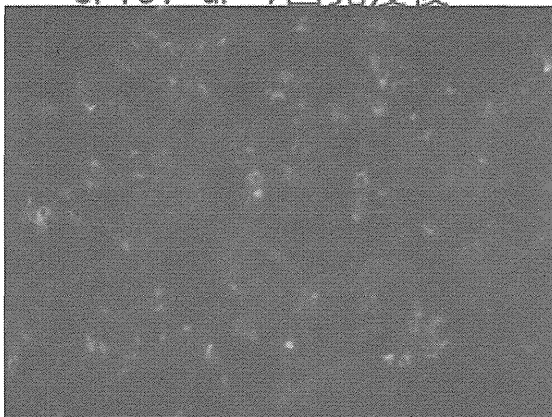
IF titer of the immunized serum was >3,200

図4. SFTS ウイルス GP に対する抗血清の作製

rabbit #13

SFTSV GP 7回免疫後

Pre



SFTSV HB29 (NIID Vero P1) infected Vero cells  
(MOI=1.0, 24h)

図5. ルジヨウイルス GP シュードタイプの作製

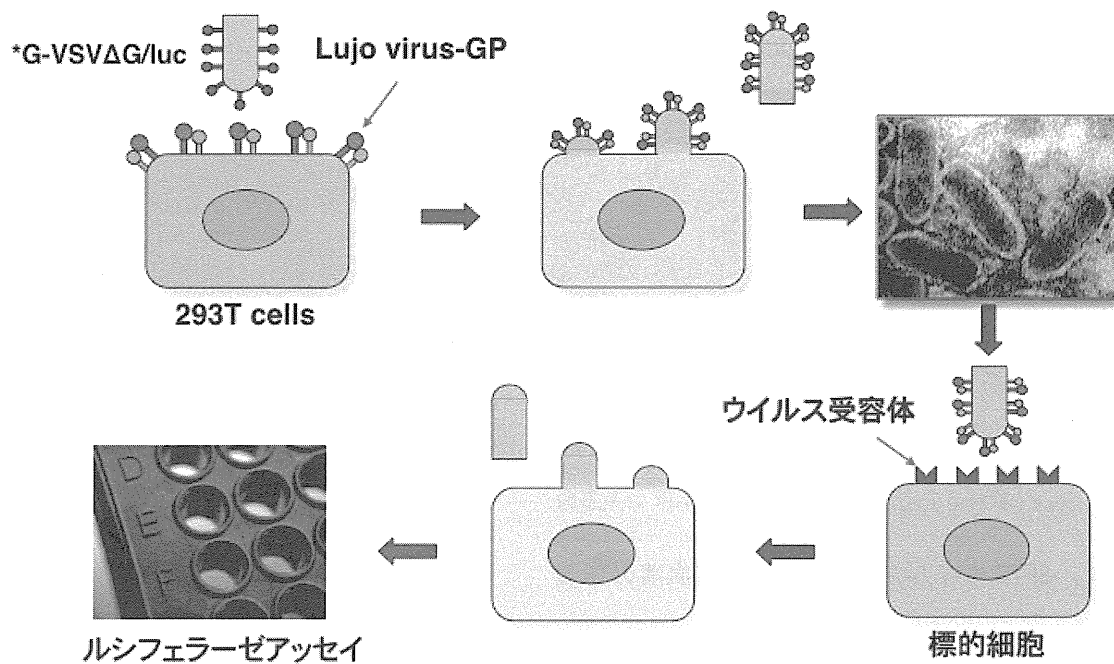
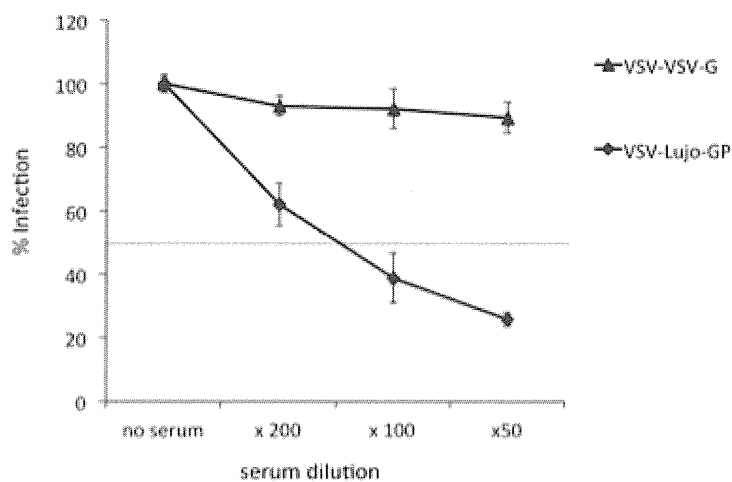


図6. ルジョウイルス GP に対する抗血清によるルジョウイルス GP シュードタイプの中和



Neutralization assay of VSV-Lujo-GP. VSV-Lujo-GP or control pseudotype (VSV-VSV-G), that expressing luciferase, incubated with serially diluted serum obtained from rabbit immunized with Lujo-GPC was inoculated in triplicate to Vero E6 cells. The luciferase activity of each well was shown.



## 病原体リスク解析の参考文献

### Lujo virus

- ① Severe hemorrhagic fever in strain 13/N guinea pigs infected with Lujo virus. Bird BH, Dodd KA, Erickson BR, Albariño CG, Chakrabarti AK, McMullan LK, Bergeron E, Ströeher U, Cannon D, Martin B, Coleman-McCray JD, Nichol ST, Spiropoulou CF. PLoS Negl Trop Dis. 2012 Aug;6(8):e1801. doi: 10.1371/journal.pntd.0001801. Epub 2012 Aug 28.
- ② Reverse genetics recovery of Lujo virus and role of virus RNA secondary structures in efficient virus growth. Bergeron É, Chakrabarti AK, Bird BH, Dodd KA, McMullan LK, Spiropoulou CF, Nichol ST, Albariño CG. J Virol 2012 Oct;86(19):10759–65. doi: 10.1128/JVI.01144–12. Epub 2012 Jul 25.
- ③ Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. Briese T, Paweska JT, McMullan LK, Hutchison SK, Street C, Palacios G, Khristova ML, Weyer J, Swanepoel R, Egholm M, Nichol ST, Lipkin WI. PLoS Pathog. 2009 May;5(5):e1000455. Epub 2009 May 29.

### SFTSV

- ① Discovery of severe Fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus strains originating from intragenic recombination. He CQ, Ding NZ. J Virol. 2012 Nov;86(22):12426–30. doi: 10.1128/JVI.01317–12. Epub 2012 Aug 29.
- ② Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. Sun Y, Jin C, Zhan F, Wang X, Liang M, Zhang Q, Ding S, Guan X, Huo X, Li C, Qu J, Wang Q, Zhang S, Zhang Y, Wang S, Xu A, Bi Z, Li D. J Infect Dis. 2012 Oct 1;206(7):1085–94. doi: 10.1093/infdis/jis452. Epub 2012 Aug 17.
- ③ Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, Jin C, Zhang S, Zhu CB, Li C, Li XY, Zhang QF, Bian PF, Zhang LH, Wang B, Zhou N, Liu JX, Song XG, Xu A, Bi ZQ, Chen SJ, Li DX. J Infect Dis. 2012 Oct 1;206(7):1095–102. doi: 10.1093/infdis/jis472. Epub 2012 Jul 30.
- ④ Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. Jin C, Liang M, Ning J, Gu W, Jiang H, Wu W, Zhang F, Li C, Zhang Q, Zhu H, Chen T, Han Y, Zhang W, Zhang S, Wang Q, Sun L, Liu Q, Li J, Wang T, Wei Q, Wang S, Deng Y, Qin C, Li D. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 19;109(25):10053–8. Epub 2012 Jun 4.
- ⑤ Preparation and evaluation of recombinant severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleocapsid protein for detection of total antibodies in human and animal sera by double-antigen sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Jiao Y, Zeng X, Guo X, Qi X, Zhang X, Shi Z, Zhou M, Bao C, Zhang W, Xu Y, Wang H. J Clin Microbiol. 2012 Feb;50(2):372–7. Epub 2011 Nov 30.
- ⑥ Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang SW, Sun L, Zhou N, Zhang Q, Sun Y, Ding SJ, Li C, Gu W, Zhang F, Wang Y, Bian P, Li X, Wang Z, Song X, Wang X, Xu A, Bi Z, Chen S, Li D. Clin Infect Dis. 2012 Jan 15;54(2):249–52. Epub 2011 Nov 17.
- ⑦ Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX. N Engl J Med. 2011 Apr 21;364(16):1523–32. Epub 2011 Mar 16.

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

CDC ArboNET の節足動物媒介性感染症の検索

研究分担者 前田 秋彦

京都産業大学 総合生命科学部 動物生命医科学科

研究要旨:本研究は国立感染症研究所病原体取扱規定に記載されていない感染症や、感染症法に指定されていないヒトへの感染症について、そのリスクを評価し分類するための資料を整備する一環として行った。本年度は、米国・感染制御センター(CDC)の節足動物媒介性ウイルス感染症に関するインターネットサイト「ArboNET」(<http://wwwn.cdc.gov/arbocat/index.asp>)に掲載されている感染症の中から節足動物媒介性ウイルス感染症を抽出し、リスト化して、「病原体のリスク解析表」を作成した。

研究協力者

(1) 京都産業大学 総合生命科学部 動物生命医科学科  
染谷 梓

(<http://wwwn.cdc.gov/arbocat/index.asp> に掲載されている感染症について、CDC の分類区分に従い、(1)Arbovirus 感染症、(2)Probable arbovirus 感染症、(3)Possible arbovirus 感染症、(4)Probable not arbovirus 感染症および(5)Not arbovirus 感染症の5つに分類した。

A. 研究目的

近年、新興・再興感染症の流行が相次いでいる。特に SARS や新型インフルエンザ等、世界的な流行を引き起こす感染症が発生し、日本においてもこれら感染症の侵入に対する対策が急務となっている。このような、感染症に対する世界的な状況の変化に対応するため、日本におけるバイオセーフティ・バイオセキュリティに資する管理規定について再検討する必要がある。本研究は、蚊やダニ、ノミなどの節足動物が媒介するウイルス感染症(節足動物媒介性ウイルス感染症、Arbovirus 感染症)について、国立感染症研究所病原体等取扱規定に記載されていない感染症や、感染症法に指定されていない感染症について資料収集し、そのリスクを分類することを目的とする。また、新興の感染症について、その性状を解析し、病原体のリスク評価のためのマニュアルを整備することを目的とする。

2) CDC の分類で「Arbovirus 感染症」に分類されているウイルス感染症について「病原体のリスク解析表」を作成した。

(倫理面からの配慮について)

該当しない。

B. 研究方法

1) CDC の「ArboNET」

C. 研究結果

1) CDC の「ArboNET catalogue」に掲載されている533種類の感染症について、CDC の分類区分に従い検索したところ、(1)Arbovirus 感染症109種類、(2)Probable arbovirus 感染症86種類、(3)Possible arbovirus 感染症307種類、(4)Probable not arbovirus 感染症14種類および(5)Not arbovirus 感染症17種類に分類された(図1)。

2) この結果を基にして、(1)Arbovirus 感染症109種類について「病原体のリスク解析表」を作成した。

#### D. 考察

CDC の「ArboNET」に掲載されている Arbovirus 感染症 109 種類の内、国立感染症研究所病原体取扱規定に記載されているウイルス感染症(ウイルス種)は 26 種類であった。残りの 86 種類については、当規定には未記載である。今後、これらの節足動物媒介性ウイルス感染症について、その病原性や日本での流行の可能性等考慮しリスク評価する必要がある。また、本年(平成 25 年)早々、山口県等より報告された「発熱を伴う血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopeniasyndrome, SFTS)」等、CDC の「ArboNET」に登録されていない新興の節足動物媒介性ウイルス感染症についても情報を収集し、今回作成した「病原体のリスク解析表」に適宜、追加する必要があるものと考えている。

#### E. 結論

国立感染症研究所の病原体取扱規定や感染症法に未記載の、ヒトに感染し得る節足動物媒介性ウイルス感染症は、まだ世界中に多く存在する。これら感染症の(日本における)今後の流行に対処するためにも、既知の節足動物媒介性ウイルス感染症についての病原体リスク評価と、そのリスク分類が急務である。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 2) Maeda A, Maeda J. Reviw of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection. The Veterinary Journal 195: 33-40, 2013 [前田 1]

##### 2. 学会発表

- 1) 染谷梓, 池永充宏, 大西修, 近野真由美, 杉江真理子, Igor Velado Fernandez, 西野佳以, 前田秋彦. 京都市における紅斑熱群リケッチアの検出. 第 154 回日本獣医学会総会, 岩手, (2012.9)
- 2) 米島万有子, 大西修, 渡辺護, 二瓶直子, 津田良夫, 小林睦生, 前田秋彦, 中谷友樹. 京都市市街地の住宅における疾病蚊密度の場所間変動—密度調査と環境分析. 第 64 回日本衛生動物学会総会, 松本, (2012.3)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

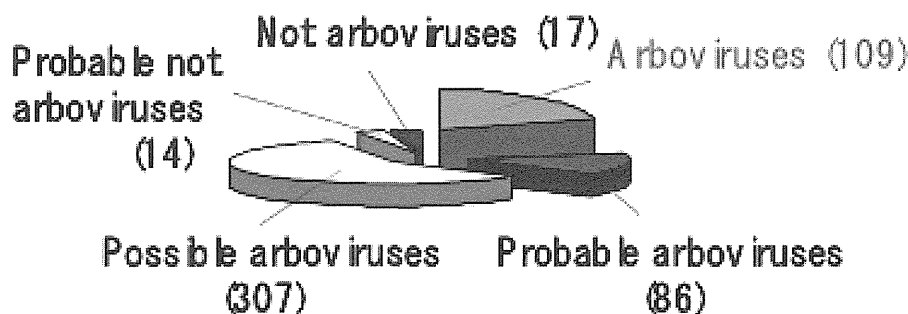


図 1. CDC 「ArboNET」に記載されているウイルス感染症の分類。533 種類の登録ウイルスは Arbovirus 感染症 109 種類, Probable arbovirus 感染症 86 種類, Possible arbovirus 感染症 307 種類, Probable not arbovirus 感染症 14 種類および Not arbovirus 感染症 17 種類に分類される。

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

呼吸器系ウイルス感染症についてのリスク管理情報の研究

研究分担者 西村 秀一 国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルス疾患研究室長

研究要旨:呼吸器系ウイルス感染症についてのリスク管理に必要な具体的情報の整理を目的に,呼吸器系ウイルス感染症全般にわたって広く科書の資料,専門的文献からの情報収集を行った。一方で,これまで注目されてきておらず最近になって感染症としての意義が高まりつつある感染症や新興感染症として出現してきたウイルスについては,既存の情報は乏しいかほとんどない。それらについては,後者については公的機関由来の情報や専門的論文からの情報収集に力を入れ,前者についてはそれに加えて専門研究者からの聞き取りによる情報収集を行った。

A. 研究目的

呼吸器系ウイルス感染症についてのリスク管理に必要な具体的情報を含む「病原体等のBSL分類等」の作成

(倫理面からの配慮について)

収集し,とりまとめる情報は,すでに世に公知のものであり,倫理上,問題になることはない。

B. 研究方法

- 1) バイオハザードのリスクとなりうる旧知の呼吸器系ウイルス感染症のリストアップと,それらについての感染経路や感染症としての病態等の教科書的資料,専門的文献からの情報収集
- 2) 近年,バイオハザードのリスクとなりうる新たな感染症として注目されるに至った呼吸器系ウイルスについての,感染経路や感染症としての病態等についての公的機関由来の情報や専門的論文から得られる情報の収集とそのとりまとめによる,それらの呼吸器感染症としてのリスク評価

C. 研究結果

- 1) 以下のウイルスをリストアップし,それらのリスク評価にかかわる情報を系統的に収集した。ライノウイルス,ボカウイルス,ムンプスウイルス,麻疹ウイルス,ヘニパウイルス,アデノウイルス,エンテロウイルス,パレコウイルス,コロナウイルス,パラインフルエンザウイルス,RSウイルス,ヒト・メタニューモウイルス,インフルエンザウイルス(図1)(なお,これらの中には型や亜型等,複数に分けて分類されるものが含まれ,それぞれにリスク評価が異なることがある)。現在それらをわかりやすく整理し,表の作成を試みている。
- 2) 最近発見されリスク管理上大きなトピックスとなっている新型コロナウイルスについては,と

くに情報収集に力をいれた。その結果をまとめた結果を簡易的に表1に示す。また、従来注目されていなかったが、最近の研究で新たな事実がわかってきているいくつかのウイルスについては実際の研究者からも情報提供を受けた。

#### D. 考察

本研究で、呼吸器系ウイルスの感染リスクにかかわる情報の網羅的をこころみたものの、対象となる感染症の数も多く、それらを横断的に調査するのは思ったほどやさしいものではなく、それぞれのウイルスの性状について、探り当てられない情報が、まだまだありそうである。いわば、未完成といわざるを得ない。今後それらについてひとつひとつ地道に情報を探す努力が必要であろう。

一方で、実際にわかっていないことも相当あることに気がついた。それらについて具体的に新しい知見を得ていく研究が必要である。本研究により、個々のウイルスを対象とする研究者らが今後の課題としてそれらを意識してもらう上で、また、行政がそうした研究を支援していく上で、注目すべき対象を広く知るのに役立つと思われる。

また、たとえばあらたな感染症として昨年出現した新型コロナウイルス感染症は、当報告書を書いている間にも、また新たな患者の発生が英国から報告されている。こうした感染症については、今後逐一情報を得ていく必要がある。

#### E. 結論

本研究が目指す「整理された情報」は感染症の管理統括ならびに研究臨床現場の双方のレベルにおいて必要とされるものである。だが、たとえ専門家レベルであっても短い時間で完璧なものを作ることは困難であり、また新しく出現し時々刻々変わるものもあり、来期にむけて継続していく必

要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 西村秀一. 殺菌性能を有する空中浮遊物質の放出を謳う各種電気製品の、寒天平板培地上の細菌に対する殺菌能の本体についての解析. 感染症学雑誌 86: 723-733, 2012
- 2) 西村秀一. 殺菌能力を謳う各種空気洗浄電気製品の、塗布乾燥状態の細菌に対する効果の有無の検証. 環境感染誌 27: 342-345, 2012
- 3) 清水宣明, 片岡えりか, 西村秀一, 脇坂浩. ある小学校における A(H1N1)pdm09 パンデミック インフルエンザの感染伝播動態の解析. 環境感染誌 27: 96-104, 2012.
- 4) Yamayoshi S, Iizuka S, Yamashita T, Minagawa H, Mizuta K, Okamoto M, Nishimura H, Sanjoh K, Katsushima N, Itagaki T, Nagai Y, Fujii K, Koike S. Human SCARB2-dependent infection by Coxsackievirus A7, A14, and A16 and Enterovirus 71. *Journal of Virology* 86:5686-5696, 2012
- 5) Shirato K, Kawase M, Watanabe O, Hirokawa C, Matsuyama S, Nishimura, Taguchi F. Differences in neutralizing antigenicity between laboratory and clinical isolates of HCoV-229E isolated in Japan in 2004-2008 depend on the S1 region sequence. *Journal of General Virology* 93:1908-1917, 2012
- 6) Kooriyama T, Okamoto M, Yoshida T, Nishida T, Tsubota T, Saito A, Tomonaga A, Matsuzawa T, Akari H, Nishimura H, Miyabe-Nishikawa K. Epidemiological study of zoonoses derived

from humans in captive chimpanzees.  
Primates: 54:89-98, 2013

7) Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Kubo H and Nagatomi R.  
Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells.  
European Respiratory Journal 40:122-132, 2012

2. 学会発表

1) 西村 秀一, 大宮卓, 阪田総一郎, 松崎葉子.  
エアークリーン/フィルター/マスク素材の, 空中浮遊ウイルス透過阻止性能の, 評価システムの構築とその応用. 第60日本ウイルス学会, 大阪 (2012.10)

2) 西村 秀一. 病原体の不活化/殺菌を謳う, 空中浮遊物質放出型の市販各種電気装置の, 実際の効果の有無の検証 第86回 日本感染症学会, 長崎 (2012.4)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし.

2. 実用新案登録  
なし.

3. その他  
なし

表 1.

調査項目	新型コロナウイルス HCoV-EVc
ヒトへの感染性	あり
宿主	不明(コウモリやブタの可能性)
ヒトへの感染経路	不明(ヒト-ヒト感染の可能性も挙げられている)
分布	たぶんアラビア半島, 周辺諸国
臨床像	急性重症呼吸器症状(発熱, せき, 息切れ, 呼吸困難, 肺炎), 一部で腎不全
致死率	見かけ上 50%
ワクチンの有無	なし
有効な薬剤の有無	なし
実験室の感染の有無	不明
培養の可否	可
培養方法	Vero あるいは LLC-MK2 細胞
病原体の保管方法	
感染実験をする場合に用いられる動物	なし
感受性動物における感染リスク	
BSL 分類	未分類
感染症分類	未分類

図 1.

### 呼吸器系ウイルス

定義： 呼吸器を介して感染し，呼吸器系臓器に感染し病巣を形成するウイルス

<本研究における調査対象>

<本研究における調査除外>

従来からのヒトの古典的呼吸器系ウイルス

ライノウイルス群, アデノウイルス群, エンテロウイルス群,  
ムンプスウイルス, 麻疹ウイルス, ヘニパウイルス  
パレコウイルス, パラインフルエンザウイルス (1, 2, 3, 4 型)  
RS ウイルス, インフルエンザ (A, B, C 型) ウイルス

分類上は呼吸器系ウイルスと  
されることのないウイルス

水痘ウイルス  
ハンタウイルス (肺症候群)  
天然痘ウイルス

比較的最近発見されたウイルス

ヒト・メタニューモウイルス, ポカウイルス  
コロナウイルス NL63, コロナウイルス HKU1  
SARS コロナウイルス

最近になって病原性が指摘あるいは注目され始めているウイルス

ライノウイルス C, エンテロウイルス 68 型  
鳥インフルエンザ, 豚インフルエンザウイルス

最新のトピックスとなっている新発見ウイルス

新型コロナウイルス  
豚 C 型インフルエンザウイルス

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)

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

ヒトに病原性のあるズーノーシス起因病原体の解析とリスク分類の研究

研究分担者 奥谷晶子 国立感染症研究所獣医科学部 主任研究官

研究要旨:

細菌性ズーノーシスの中でもヒトへの病原性があり、公衆衛生上の影響が大きいと思われる疾病が日本国内および世界でどのくらいの規模で発生しているかを調査し、それぞれの疾患のリスク分類を試みた。発生事例の探索・調査方法としては、

1. PubMed を用いた文献ベースでの探索結果
2. ProMed や OIE, WHO からの報告による発生動向調査結果

を用いて評価を行った。

調査の結果、ヒトへの病原性がある細菌性ズーノーシスの発生件数は多くないものの、多くの菌種由来の疾病の報告があることが明らかとなった。病原性の高い疾病であっても、既存の監視対象疾病から外れているものもあり、これらの発生動向を調べるためには PubMed を情報源とする症例報告や論文報告を基にすることが有用であることが明らかとなった。各疾病の事例あたりの患者数は一ヒトから数ヒト程度であった。感染に関与する動物種としては伴侶動物である犬から感染する疾病の報告が多かった。国内での発生報告も複数あることから、今後も国内での発生動向を継続して監視する必要があると思われる。一方、家畜を中心とした細菌性ズーノーシス発生事例を調査するにあたっては、即時性はないものの OIE の発生報告書の精度が高く、ProMed のメールアラートシステムを利用した発生動向も報告数が多くこれらの情報源は有用な媒体であると思われた。

研究協力者

(1) 国立感染症研究所獣医科学部 室長  
井上智

A. 研究目的

発生が稀な動物由来感染症(ズーノーシス)の中には従来の疾患監視態勢から外れているものが多い。ヒトとの接触が近い伴侶動物や家畜から感染しうるズーノーシスについて国内および世界においてどのような疾病が、どの程度発生

しているか、どのような動物種が関与しているかなどの情報を収集することは、各疾患のリスク分類を行う上で非常に重要な基礎データとなる。そのため、本研究においては細菌性ズーノーシスに焦点を絞り、発生動向を調査することを目的として、PubMed による文献検索および ProMed, OIE の発生報告を精査し、発生の見られた疾患についてのリスク分類を行った。

B. 研究方法



1) PubMed を用いた文献ベースでの探索について

細菌性ズーノーシスの発生報告を収集するための文献検索は以下のキーワードを組み合わせて調査集計した。ただし、最近の発生について調査するため、2000 年以降の文献に限定した。

- 「zoonoses」
- 「bacterial」
- 「human」
- 「patient」
- 「animal」。

抽出された文献を病原体毎に分類し、発生報告数が 3 報以上の病原体についてリスク分類を行った(図 1 および表 1 から 4)。

2) ProMed や OIE からの報告による発生動向調査

OIE の監視伝染病リストに掲載されている炭疽、ブルセラ症、鼻疽、類鼻疽について、2013 年 4 月 1 日から 10 月 31 日の半年間の OIE の発生報告書および ProMed による発生動向(発生国、発生動物など)を調査しリスク分類を行った(表 5)。

C. 研究結果

1) 5 つのキーワードによる文献検索では 228 本の論文が選択された。これらの中から、2000 年以降で、臓器移植関連およびリケッチア類、抗酸菌類の文献を除いた 98 本の国内、海外文献を精査し、その結果を図 1 に示した。

ヒトに病原性を示すズーノーシス起因菌として、合計で 16 種類の細菌の発生報告があった。これらの中から、文献数が 3 本以上ある病原体 9 種を抽出して、リスク分類を行った結果が表 1 から 4 である。

最も報告数の多い病原体はブドウ球菌症 (Staphylococci)で、メチリン耐性ブドウ球菌 (MRSA)が豚や犬などから感染したと予測された事例があった。他の菌種は、*S. intermedius*, *S. pseudintermedius*であった。

連鎖球菌症である豚の化膿性髄膜炎の起因菌(*Streptococcus suis*)がヒトに重篤な髄膜炎を引き起こす事例があった。他に、*S. equi*の報告があった。

レプトスピラ症は齧歯類を始めとして、犬や牛(家畜)からの感染事例も報告されており、従来の水系感染や齧歯類からの感染以外の感染経路が示唆されていた。

キャンピロバクター症は鶏肉由来の食中毒起因菌である *Campylobacter jejuni*を含むが、渡り鳥からの *C. jejuni* 感染、牛やヒツジからの *C. fetus* の感染事例報告があった。

ヘリコバクター症はピロリ菌ではない菌種 (*H. heilmannii* や *H. canis*, *H. bizzozeronii*) が犬や家畜から感染する可能性が示された。

伴侶動物からはパストレラ症(猫：*Pasteurella multocida*，犬：*Mannheimia haemolytica*)，猫ひっかき病 (*Bartonella henselae*) がヒトへの感染リスクのある病原体である。致死率は低いが飼い主であるヒトと接触機会が多いので感染機会も多い。また、比較的新しい知見である犬のカプノサイトファーガ症(*C. canimorsus*)は、敗血症事例が多い。医師への啓発がより進めばこれから報告数が増える疾患になると思われる。

爬虫類(特にカメ)由来のサルモネラ症 (*Salmonella* spp.)は接触者が感染リスクがあることを認識しているかどうかでその後の治療成績が変動することが示されていた。

なお、日本からの報告は、

- 牛からの *Salmonella enterica* 分離、

- 犬の唾液からの *S. intermedius* 分離,
- 動物由来パストツレラ症の報告,
- 犬からの *Mannheimia haemolytica* 感染,

の 4 報であった。

2) ProMed および OIE による集計結果は、

炭疽ヒト: 170 件(のべ 37 ヶ国) ProMed より

家畜: 15 件(のべ 8 ヶ国) OIE より

ブルセラ症

ヒト: 34 件(のべ 9 ヶ国) ProMed より

鼻疽/類鼻疽

ヒト: 鼻疽 1 件(1 ヶ国), 類鼻疽 6 件(のべ 3 ヶ国) ProMed より

家畜: 鼻疽 5 件(のべ 2 ヶ国) OIE より

であった。

これらの病原体のリスク分類は表 5 に記載した。

日本国内では、炭疽、ブルセラ症、鼻疽・類鼻疽はヒト、動物共に発生がなかった。

#### D. 考察

今回抽出された細菌性ズーノーシスの中には、これまでに動物との接点があり報告されていない疾患が多く含まれていた。例えば、ブドウ球菌症の一つである MRSA は免疫力の落ちた入院患者への感染(いわゆる院内感染)の際の感染防御が求められる感染リスクが高い病原体であるが、家畜から健常ヒトへの感染事例報告や多剤耐性ブドウ球菌の家畜からヒトへの感染の可能性が指摘されていた。これらの病原体および感染経路については、今後も引き続き、発生動向や環境中での分布状況を注視していく必要があると思われる。

豚の化膿性髄膜炎は、ヒトでも重篤な髄膜炎を引き起こし、致死率も高い疾病である。家畜間の感染防御のみならず、豚との接触のあるヒト

への感染防御について今後も啓発していく必要があると思われる。

伴侶動物である犬や猫から感染する疾患であるパストツレラ症、サルモネラ症、カプノサイトファーガ症、猫ひっかき病など致死率はそれほど高くはないものの、既往症のある患者での発生では重篤な症状を示すものもある。犬や猫は、ヒトとの距離が近い動物であるので過度の接触を控えたり、創傷箇所への接触を避けるなど飼い主や周辺のヒト々への注意喚起を継続していく必要があると思われる。

家畜にとってもヒトにとっても重篤な疾患となる炭疽、ブルセラ症、鼻疽・類鼻疽は家畜伝染病予防法や感染症法など法的な監視・報告態勢が充実しており、発生報告の把握は上記のような疾患と比べて容易であった。調査期間中には、アジアを含め世界的には炭疽、ブルセラ症、鼻疽・類鼻疽の大規模な発生はみられなかったが、流行国や過去の発生国における散発事例が散見された。このような地域では病原体の汚染が継続していると考えられるので今後も発生動向の監視を続けていく必要があると思われる。

#### E. 結論

細菌性ズーノーシスに含まれる疾患は、致死率が高く重篤なものから致死率は低いものまで数多く存在する。関与する動物種が多く、今回の調査からは、伴侶動物や家畜動物といったヒトとの距離が近い動物由来の疾患の発生報告数が多いことが明らかとなった。院内感染が主な発生原因である MRSA のように、これまでに動物との関連が深いとは思われていないような疾患も動物からの感染経路が成立することが示されていることは注視すべきである。今後とも細菌性ズーノーシスの発生動向を国内、海外ともに継続して調査して、感染実態を把握していくこと

が公衆衛生上も重要であると思われる。そのためには本研究で調査に利用して有用であることが明らかとなった PubMed, ProMed, OIE などの発生報告を始めとした報告システムを活用し、発生する疾患毎のリスク分類を行い、公衆衛生上対策が必要な疾患の把握するための継続した監視システムを確立していくことが重要であると思われる。

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表  
特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

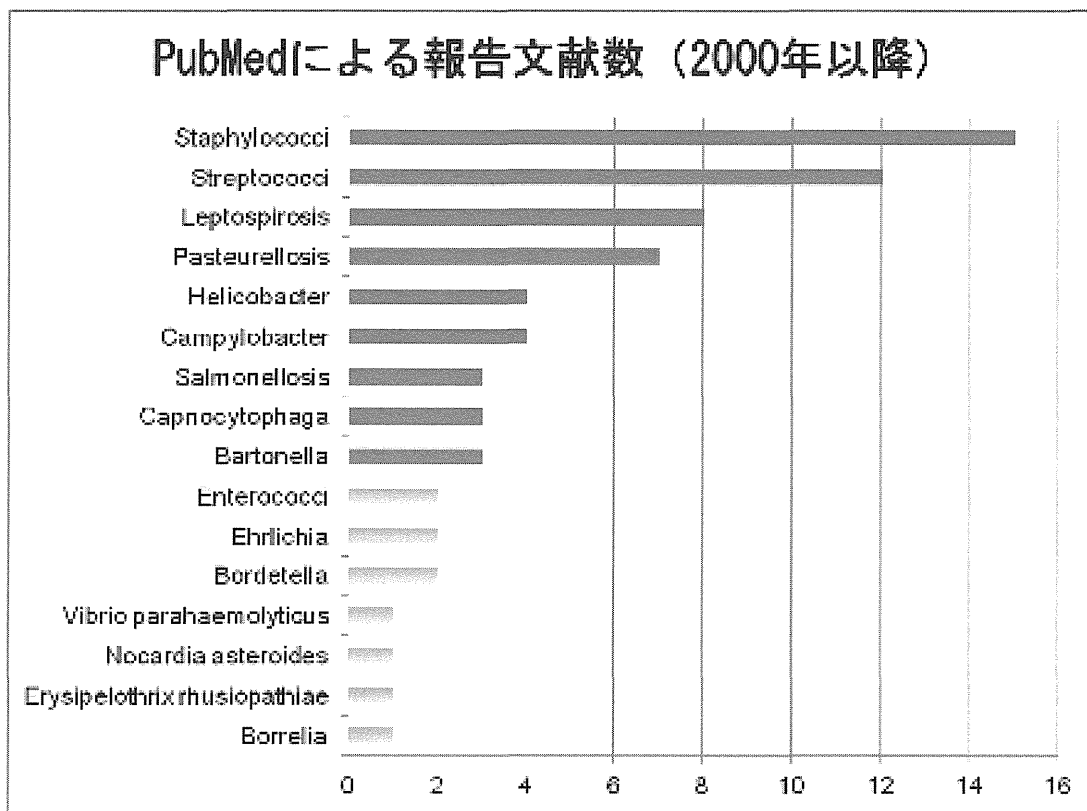


図 1 PubMed による細菌性ズーノーシス発生報告文献数一覧(2000 年以降)

表1 PubMedによる発生報告のある細菌性ズノーシス一覧-1

病原体	臨床像	関与が報告された動物種	ヒトへの感染性	宿主	ヒトへの感染経路	致死率	ワクチンの有無	有効な薬剤の有無	院内感染の有無	培養方法	病原体の検出方法	動物・ヒト間の感染リスク
Staphylococci												
<i>S. aureus</i>	MRSA による肺炎、敗血症、	ウマ、豚	あり	ヒト	経皮	23%	なし	バンコマイシン	有り	卵黄加マンニット食塩培地	BSL-2	動物・ヒト間の多剤耐性ブドウ球菌相互感染リスク高い
<i>S. intermedius</i>	副鼻腔炎、尿路感染症	犬	あり	犬	経皮	不明	なし	バンコマイシン		卵黄加マンニット食塩培地	BSL-2	保菌動物との接触感染
<i>S. pseudintermedius</i>	心内膜炎	犬	あり	犬	経皮	不明	なし	バンコマイシン		卵黄加マンニット食塩培地	BSL-2	保菌動物との接触感染
Streptococci												
<i>S. equi</i>	髄膜炎	ウマ、犬	あり	ウマ	経皮	24%	なし	ペニシリン、ST 合剤		血液寒天培地 やチョコレート寒天培地	BSL-2	保菌動物との接触感染
<i>S. suis</i>	化膿性髄膜炎	豚	あり	豚	経皮	18%	血清型 2 型の不活化ワクチン	ペニシリン、ST 合剤		血液寒天培地 やチョコレート寒天培地	BSL-2	保菌動物との接触感染
Leptospirosis												
<i>L. interrogans</i>	ワイル病(黄疸出血性レプトスピラ)	齧歯類、犬、豚、ダニ	あり	ネズミ	経口・経皮	5% ~ 40%	一部の血清型に対して有り	アミノグリコシド系、ペニシリン系		コルトフ培地、EMJH 培地	BSL-2	環境中や保菌動物との接触感染