

201318030A

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25年度 総括・分担研究報告書

平成26（2014）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25年度 総括・分担研究報告書

平成26（2014）年3月

研究代表者 安藤 秀二

（国立感染症研究所）

平成 25 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	特別研究員
高野 愛	山口大学共同獣医学部	准教授
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 25 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. 遡及調査による *Borrelia miyamotoi* 感染症例の探知 ----- 21
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・ミヤモトイによる回帰熱の国内症例の確認及びライム病を含む
ボレリア感染症の病原体診断検査について（情報提供及び協力依頼）
（健感発 0903 第 1 号，平成 25 年 9 月 3 日）
2. 新興回帰熱の病態解析を目的とした動物感染モデルの開発研究 ----- 39
研究分担者：高野 愛（山口大学共同獣医学部）
3. ダニ媒介性病原体の伝播機序の解明と制御法の開発 ----- 45
研究分担者：今内 覚（北海道大学大学院獣医学研究科）
4. アナプラズマ症の血清診断について ----- 51
研究分担者：大橋 典男（静岡県立大学食品栄養科学部）
5. リケッチア等の分離株に関するゲノム解析 ----- 63
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）
6. 国内発症リケッチア感染症における臨床情報の収集・解析および
臨床ネットワークの構築 ----- 71
研究分担者：岩崎 博道（福井大学医学部）
7. 刺し口の皮膚病変とくに遅延型アレルギーに関する考察 ----- 83
研究分担者：高田 伸弘（福井大学医学部）
8. ダニ媒介性細菌感染症の疾患発生に係る地域特性把握のための
野外調査 2013 ----- 89
研究分担者：藤田 博己（藤田保健衛生大学医学部、馬原アカリ医学研究所）
9. 地域特性に伴う多様な感染環調査
～ シモコシ型や南方系の恙虫病および山岳の紅斑熱 ～ ----- 97
研究分担者：高田 伸弘（福井大学医学部）
10. 病原診断法の改良・開発 2013 ----- 109
研究分担者：藤田 博己（藤田保健衛生大学医学部、馬原アカリ医学研究所）
11. 紅斑熱の簡易血清診断法 Dot-ELISA の活用 ----- 115
研究分担者：高田 伸弘（福井大学医学部）

12. ダニ媒介感染症の調査研究における共通ツールの検討	-----	121
研究代表者：安藤 秀二 (国立感染症研究所・ウイルス第一部)		
13. ラボネットワークの構築と課題に関する検討(平成 25 年度)	-----	129
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		
1. 北海道・東北・新潟ブロックにおけるダニ媒介性感染症に関する 研修会について	-----	135
門馬 直太 ほか		
2. リケッチア感染症の調査技術の維持に関する検証 ～埼玉県の野生化アライグマにおけるリケッチア類の保有状況調査 ー第 2 報ー～	-----	139
山本 徳栄 ほか		
3. 富山県および三重県でのリケッチア感染症の動態	-----	143
赤地 重宏 ほか		
4. 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	-----	149
寺杣 文男 ほか		
5. <i>Rickettsia japonica</i> の real-timePCR 検出系における検体への汚染が 検証可能な陽性コントロールの作成	-----	155
木田 浩司 ほか		
6. 鹿児島県トカラ列島のリケッチア症に係る野外調査	-----	163
御供田 睦代 ほか		
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	169

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。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、リケッチア症、ボレリア症、アナプラズマ症ならびにそれぞれの疾患に共通な課題についてさらに調査、研究を進めた。

ボレリア症に関しては、患者の積極的疫学調査とマダニの保有調査を北海道を中心に継続しつつ、遡及調査により過去ライム病と診断された患者に *Borrelia miyamotoi* による回帰熱患者が含まれていたことを明らかにした。同時に、診断系の開発導入、病態動物モデルの開発も進めた。また、他のダニ媒介感染症とも共通の予防策ともなりうる抗ダニワクチンの開発のためのダニ因子の解析から、複数のワクチン候補因子の機能を明らかにした。

アナプラズマ症においては、日本国内に存在する *Anaplasma phagocytophilum* の主要表面抗原が欧米のものとは大きく異なっていることを明かし、日本の株に適合した診断系の開発により、より多くの患者が見つかる可能性が示された。

リケッチア症においては、複数県参加のネットワーク構築活動を通じ、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継続させ、啓発のための科学的根拠となる新たな知見を福島、福井、徳島、鹿児島などで得た。また、検査系の改良・開発では、血清診断における Dot-ELISA や遺伝子診断におけるコントロールプラスミドの開発を行い、現場への導入も検討したと同時に、ダニ媒介以外のリケッチア症との鑑別を必要とするデータも得た。さらに、研究基盤のバイオリソース情報となる全ゲノム解析のため、国内の各種病原性リケッチアの臨床分離株の収集、整理、解析を nation-wide に進め、*Rickettsia japonica* の均一性や *Orientia tsutsugamushi* の多様性の MLS 情報を蓄積した。臨床とラボの有機的連携では、臨床データの蓄積、解析のため、つつが虫病の4つの血清型の臨床的比較解析、国内で報告された個々の症例の臨床評価、新規テトラサイクリン系抗菌薬 tigecycline の検討、感染症診療コンサルテーションの評価、マダニ刺し口の皮膚反応に関するマウス実験等を行った。

リケッチア、アナプラズマ、ボレリアそれぞれの研究を進めつつ、ダニ媒介性感染症調査研究のための共通ツールとしてのマダニ類のカラー同定アーカイブの作成や遺伝子検出系における鋳型作製に関する検討を行った。

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・特別研究員)

高野 愛(山口大学共同獣医学部・准教授)

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

ダニ媒介性細菌感染症は多様で, 本研究は, 臨床, 病原体, 媒介ダニからなる複雑な感染症群に総合的に対応する恒久的な対策ネットワーク構築を目指している。

国内の代表的なリケッチア症つつが虫病は多くの症例の見落としが指摘され, 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。しかしながら, いまだ検査体制や情報が十分でなく, 原因不明のダニ関連疾患対策も望まれる。さらに, ヒトのアナプラズマ症も国内で発見され, 診断法も確立しつつあるが, 実態は不明のままである。ボレリア症では, ライム病に加え, 新興回帰熱 *Borrelia miyamotoi* 感染例が欧米で報告されている。媒介マダニが国内に生息, 北海道で *B. miyamotoi* は確認されており, 本疾患の潜在性も指摘される。このように

国内のダニ媒介性細菌感染症は多様な病原体に広がりながら, 国内診断体制は脆弱である。リケッチア症の重症化や死亡例が毎年報告されるが, 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。

新規のマダニ媒介性感染症の存在も明らかになり, 鑑別とともにマダニ媒介性感染症を俯瞰した診断・治療のネットワークが求められているが, リケッチア症に限っても課題は多い。本研究では, ダニ媒介性細菌感染症の, 診断技術標準化, 地域特性把握, 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・間ネットワーク構築, 各ダニ媒介疾患にも応用できる予防法, 治療法, 等の検討を目的とし, 異なる病原体についても総合的かつ共通化できるアプローチ法で, 有機的に共同する体制を構築する。

B. 研究方法

本研究は, 代表者(安藤), 研究分担者9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. ボレリア症に関する研究(川端・今内・高野)

1) 遡及調査による新興回帰熱 *B. miyamotoi* 感染症例の探知: 国立感染症研究所に行政検査として送付された, ライム病患者もしくはライム病疑い患者血清について, 遺伝子検出, 組換え GlpQ 抗原を用いた Western blotting 法による抗体検出を行った。

2) 新興回帰熱の感染動物モデルの開発: *B. miyamotoi* を C57BL/6J マウスに腹腔内接種

し、経時的に遺伝子検出を行うとともに、抗体測定、病理学的解析を行った。

3) ダニ因子の同定・機能解析:成ダニ実験室株をハムスターに吸血させ、中腸と唾液線から RNA を抽出、得られた免疫抑制因子の遺伝子配列情報を基に作製した組換えダニ蛋白を用いて機能解析をすすめた。

4)ボレリアの検出:北海道での調査を継続し、本州でも開始した。

2. アナプラズマ症に関する研究(大橋)

1) 不明発熱性患者からのアナプラズマ症抗体の検出:間接蛍光抗体法(IFA)では HL60 細胞と THP-1 細胞感染培養 *Anaplasma phagocytophilum*(Ap)を、Western blot 法では、Ap 感染細胞および組換え P44 蛋白質を抗原として、静岡県内でリケッチア症が疑われながら抗体陰性を示した 9 名の患者血清(2010～2011 年)の検討を行った。

2) 組換え蛋白質の作製:THP-1 感染 Ap が発現している可能性の高い P44-47E と P44-60 外膜蛋白質、および HL60 感染 Ap で時折優位に発現するとされている P44-18ES 蛋白の組換え蛋白質を昆虫由来無細胞系のインビトロ発現システムを利用して作製した。3 種類の組換え P44 (rP44) 蛋白質を得、患者血清との反応性を Western blot 法により解析した。

3. ダニ媒介感染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) *R.japonica* (YH 株と MZ08014 株), *R.heilongjiangensis* (Sendai-29 株), *Rickettsia* sp. LON-type (LON-90 株)のゲノム配列の解析:昨年度の YH 株に加え、複数の株について re-sequencing による高精度化(エラー修

正)を Illumina MiSeq を使って実施、IMC プログラムを用いた遺伝子の同定とアノテーションを行った。また、菌株間での配列多型解析は Mummur プログラムを用いて行った。

2) 日本各地で分離された *R.japonica* 株のゲノム解析:全国の研究者の協力を得て菌株あるいはゲノム DNA の収集を行い、ドラフトゲノム配列の決定を行った。

3) 国内(本土)分離オリエンチア株の解析:本土分離株を L 細胞を用いて培養し、培養できた株から順次 DNA を調整、11 種類の house-keeping 遺伝子の内部領域を用いたオリエンチアにおける Multi locus sequencing analysis (MLSA)を実施、沖縄・池間島の株との比較解析を行った。

4. 臨床面からの課題検討

リケッチア症臨床データの蓄積、解析のため、次のアプローチを行った。

1) 福井大学病院近隣において確認されたつつが虫病の 4 つの血清型の臨床的比較解析(岩崎):過去 3 年間に、Gilliam 型、Shimokoshi 型、Kawasaki 型、Kuroki 型の 4 つの血清型のつつが虫病が近隣で発生した。それらの詳細な臨床所見、検査値、血中サイトカイン値を比較、血清型と重症度との関連性を評価した。

2) 我が国において経験された重症リケッチア感染症例情報の収集・解析(岩崎):2013 年度に学会、研究会等で報告された個々の症例について臨床評価を加えた。

3) 新規テトラサイクリン系抗菌薬 tigecycline の NF κ B 抑制に与える影響(岩崎):minocycline, doxycycline および tigecycline を用いて、*Pseudomonas aeruginosa* の LPS 刺激によってヒト単球系 THP-1 細胞が産生する炎

症性サイトカイン TNF- α の産生に与える影響を検討した。

4) 感染症診療コンサルテーションに占めるリケッチア感染症関連疾患の評価(岩崎): 2013年1年間の具体的なコンサルテーションを解析した。

5) マダニ刺し口の皮膚反応に関するマウス実験(高田): 各種マダニ抽出液をBALB/cマウスに皮下接種, 感作誘導後, 耳介の皮内に再接種し, 反応を観察した。

5. 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)

宮城県, 福島県, 長野県, 福井県, 徳島県, 高知県, 鹿児島県, 沖縄県において, 調査ならびに支援を行った。マダニ, ツツガムシ, 野鼠の捕獲, 土壌採取とともに, 分離, 抗体検出等を行った。また, 共同研究者から持ち込まれる各地の同様な材料についても検討した。さらに, *O. tsutsugamushi* shiokoshi 型の広がりを受け, 過去の調査の保存サンプルについても再検討した。

6. 実験室診断系の開発, 改良, 評価

1) 各種血清診断法の比較データの蓄積(藤田ほか): 間接免疫ペルオキシダーゼ(IP)反応法, 間接赤血球凝集反応微量法, ワイル・フェリックス(WF)反応の各種リケッチア症例等でのデータを蓄積, 比較検討を行った。

2) Dot-ELISA の開発と現場適用の検討(高田ほか): リケッチアのアルカリ抽出多糖を抗原とした Dot-ELISA を紅斑熱群患者血清で従来法と比較し, 患者多発地域の医療機関での活用を一部試行した。

3) コントロールプラスミドの作製(岸本ほか): *R. japonica* 検出 real-timePCR の標的遺伝子

ORF の増幅領域に, 遺伝子マーカー配列 33塩基を挿入した oligo を合成し, TAクローニングによりプラスミドに挿入, コントロールとしての増幅効率と定量性を検討した。また, コントロールプラスミドに挿入したマーカー配列を利用し, VIC 標識した PC check probe を作製, Duplex real-timePCR 法によってコントロールプラスミドと *R. japonica* 培養液から抽出した DNA が判別可能か検証した。

7. ダニ媒介感染症調査研究のための共通ツールの検討(安藤, 川端, 藤田, 高野)

1) RNA 由来 cDNA を鋳型としたリケッチア遺伝子の増幅検討: 両性系のフタゲチマダニは, そのほとんどに非病原性と考えられている *Rickettsia* sp. LON-type を保有している。成虫をメス刃で 2 分割後, それぞれ一般的なキットを用い, DNA と RNA を抽出し, RNA はさらに cDNA に逆転写した。マダニの house keeping 遺伝子ならびにリケッチア特異的遺伝子検出の PCR に供し, 遺伝子増幅の鋳型として比較した。

2) 日本産マダニ類のカラー同定アーカイブの作成: 入手できた各種マダニ類の全体像, 形態同定ポイントとなる部分拡大の写真を記録, 保存した。

8. 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) 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: 本年度は, 埼玉県, 三重県, 富山県, 和歌山県, 鹿児島県の地方衛生研究所が地域の課題とした疫学調査を行った。

2) 地域ラボネットワーク構築に向けた活動: 北海道・東北・新潟ブロック, 九州ブロックの 2

ブロックで、リケッチアとその他のマダニ媒介性感染症に関する調査ならびに検査に関する技術研修を行った。

3) リケッチア症検査体制に関する検査体制の現状の把握: 前年度のアンケート回答の現状を確認, 更新し, 検査体制の把握と施設同士の情報共有を図ることで各地域のラボネットワーク構築を進めた。

4) 地域発信情報の収集と整理: 地方衛生研究所の年報を中心に, 「リケッチア」, 「つつが虫病」, 「日本紅斑熱」, 「マダニ」, 「ツツガムシ」等をキーワードに過去の調査等の地域情報をブロック毎に収集, 整理を開始した。また, 各自治体が独自に発信しているホームページ情報についても情報収集した。

(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. ボレリア症の研究(川端・今内・高野)

1) 遡及調査による新興回帰熱 *B. miyamotoi* 感染症例の探知: 供試した 615 検体中, 有熱期に採血された 2 検体から回帰熱群ボレリア DNA がリアルタイム PCR で検出され, また, いずれも *B. miyamotoi* であることが *flaB*-PCR で確認された。内 1 検体では *B. miyamotoi* HT31 株由来の組換え GlpQ 抗原を用いた *B. miyamotoi* 特異的な抗体検査により, 回復期ペア血清で抗体上昇が確認された。

2) 新興回帰熱感染動物モデルの開発: 接種 10 日目まで肝臓, 脾臓等の臓器で高率にボレリア DNA が検出され, 脳を含む全身臓器からも検出された。一過性の脾臓重量増加と腫

大も認めた。病理解析では組織中(血管外)に菌体を確認したが, 炎症像などは見られなかった。一方, 段階希釈法でクローン化した株を用いた実験では, ボレリア遺伝子は検出されなかった。western blot 法による抗体検出では, 接種 5 日目以降抗体が検出された。しかしながら, いずれもマウスは臨床症状を示さなかった。

3) ダニ因子の同定・機能解析: *Salp16 Iper* 遺伝子は若ダニと成ダニにのみ唾液腺特異的に発現し, *Ap* 感染により増強された。組換え *Salp16 Iper-1*, *Iper-2* ともに好中球遊走能と活性酸素産生を抑制した。さらに宿主免疫により, 吸血途中, 飽血後に死亡するマダニが観察された。*I. persulcatus* から得た免疫抑制因子 IRIS 様遺伝子配列(*Ipis-1*, *2*)より作製した *Ipis-1* の組換えタンパク質 (*Ipis-1-Fc*)は, ウシ PBMC の増殖を抑制, *IFN- γ* 産生量抑制効果も認めた。*I. persulcatus* と *Rhipicephalus appendiculatus* から鉄貯蔵タンパク *Ferritin2 (FER2)* 遺伝子全長を同定, 組換え *IperFER2* を作製, モルモットで抗ダニワクチン効果を検討した。*IperFER2* 免疫により *I. persulcatus* の吸血量と産卵量の有意な減少を認めた。さらに, 異種の *L. ovatus* にも抗ダニ効果を認めた。

4) ボレリアの検出: 北海道全域で *I. persulcatus* を採取した。*Borrelia* 陽性率は, *B. miyamotoi* 2.4%, ライム病 *Borrelia* 34.0%, 共感染は 0.89% で認めた。また, 全国的に *Ixodes* 属マダニについて検討を開始した。

2. アナプラズマ症に関する研究(大橋)

1) 不明発熱性患者からのアナプラズマ症抗体の検出: THP-1 および HL60 感染細胞を抗原とした IFA では, 9 名中 4 名の患者血清

から *Ap* に対する抗体が検出された。これら 4 例では、THP-1 感染細胞を抗原とした方が抗体価が高いものがほとんどで、HL-60 感染細胞では良好な反応性を示さないものが多かった。western blot で確認した結果、THP-1 細胞抗原が HL-60 細胞抗原より、*Ap* の主要抗原性蛋白質 (P44) に対する反応性が良好であった。

2) 組換え蛋白質の作製と解析: P44-47E, P44-60, P44-18ES の組換え蛋白質を作製し、4 名の患者の血清との反応性を調べた。その結果、IFA で THP-1 細胞抗原に反応性を示した患者血清は P44-47E あるいは P44-60 (THP-1 代表) に反応し、HL60 感染 *Ap* と反応した患者血清は P44-18ES (HL60 代表) と結合した。

3. ダニ媒介感染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) *R.japonica*, *R.heilongjiangensis*, *Rickettsia* sp. LON-type のゲノム配列の解析: *R.japonica* 2 株のさらに詳細なゲノム比較を行った結果、株間には rOmpA 遺伝子を除くと、わずか 5 箇所の SNPs と 3 箇所の small InDel のみで、驚くほど配列が類似していた。主要外膜蛋白質をコードする rOmpA 遺伝子も、その違いは、2 種類の遺伝子内 repeat 配列の繰り返し数が 1 つずつ異なることと 216 bp の InDel が存在することだけであった。

2) 日本各地で分離された *R.japonica* 株のゲノム解析: 上記の結果を受けて nation-wide な *R.japonica* のゲノム解析を進めている。

3) 沖縄・池間島のオリエンチア株の比較解析のための国内 (本土) 分離株の解析: 沖縄島嶼の株は 3 つの亜系統に分類できるが、いずれも台湾あるいはタイ分離株に近縁である。

地理的、進化的系統解析には本土株の数が充分でないため、以前に収集済みの本土株を新たに培養し、培養できた菌株から順次 MLS 解析を進めた。

4. 臨床面からの課題検討

1) 4 つの血清型つつが虫病の臨床的比較解析 (岩崎): 病原性が弱いといわれる Kuroki 型つつが虫病の 1 例の重症度スコアは、4 例中 2 番目の重症例であった。4 例の重症化指標になり得るものを検討したところ、血小板数、FDP、経過日数が重症度と強い相関を示した。

2) 重症リケッチア症例情報の収集・解析 (岩崎): 本年度もリケッチア症の重症例、死亡例が報告され、その他確定診断には至らずもリケッチア症が強く疑われた事例も多く報告された。本年度はさらに、リケッチア症が鑑別診断に含まれた SFTS 症例も報告された。

3) tigecycline の NF κ B 抑制に与える影響 (岩崎): LPS 刺激 THP-1 細胞で、MINO や DOXY に比べ、TIGE では 1 時間後に TNF- α 産生抑制効果を認めた。

4) 感染症診療コンサルテーションに占めるリケッチア症関連疾患の評価 (岩崎): 2013 年 1 年間 (1 月 ~ 12 月) に受けた 882 件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 67.2% と最も多く、うちリケッチア感染症と SFTS 関連が全体の 9.4% を占めた。

5) マダニ刺し口の皮膚反応に関するマウス実験 (高田): 耳介腫脹は反応惹起 1 日後に現れ、唾液腺抽出液による感作で強い遅延型アレルギー反応を認めた。異種間ではアレルギー誘発度は低かった。

5. 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): 地域ごとのベクターや動物との関わり
の感染環について調査を実施・支援した。

宮城県: 極東紅斑熱媒介マダニ生息地の継続調査で、津波浸水域を含めた数ヶ所に媒介種イスカチマダニの生息維持を確認。

福島県: 太平洋に面した浜通り地区を含む一帯で調査、一部の高放射線量地域の放牧放棄地域のマダニ相変化を認めた。

長野県と福井県: 10 年前に山岳帯で発生した紅斑熱患者と野鼠の追加試料を再検、共に *R. helvetica* 感染を再認識した。

福井県: 昨年度に1例確認した shimokoshi 型つつが虫病病原分布や媒介ベクターを探索する中、北陸の過去症例から5例の同型感染を新たに発掘した。

徳島県: 隣接する高知県のつつが虫病発生地を含めた調査から、初めて徳島県側のタテツツガムシ生息地を確認。

鹿児島県: つつが虫病発生があるものの媒介種と病原体の情報が不足していたトカラ列島で、主要媒介種タテツツガムシの生息範囲、生息地を見いだした。

沖縄県: 続発する東南アジア系つつが虫の防圧につき現地衛生行政と連絡会を持ち、媒介種を土壌からの捕集を試行した。

その他、全国でベクターと動物調査を実施・支援し、それぞれ興味深い知見を得ている。

6. 実験室診断系の開発, 改良, 評価

1) 各種血清診断法の比較データの蓄積(藤田): 今年度、新たなダニ媒介性疾患としてウイルス性の SFTS が加わり、鑑別の必要性がでてきたことから、SFTS ウイルス抗原を追加した IP 反応による包括的検査法を確立した。一方、IP 反応において強い交差反応がしばし

ば見られた紅斑熱群と発疹チフス群について、HA 反応と WF 反応の併用による鑑別法の可能性を検討し、当初日本紅斑熱が疑われた症例中に発疹熱を確定する事例を得た。

2) Dot-ELISA の開発と現場適用の検討(高田): 従来法 IP ないし IFA で 80~160 倍以上の抗体価を示すものなら Dot-ELISA でもほぼ一致した陽性反応を示し、シングル血清でも感染の目安になり得た。

3) コントロールプラスミドの作製と検討(岸本ほか): 開発した陽性コントロールプラスミドを用いた Duplex real-timePCR 法は、*R. japonica* 遺伝子の定量が可能となるだけでなく、検体への陽性コントロールの混入を検査と同時に確認できる検査系であり、非常に有用であった。現場への適用を試行中である。

7. ダニ媒介感染症調査研究のための共通ツールの検討(安藤, 川端, 藤田, 高野)

1) RNA 由来 cDNA を鋳型としたリケッチア遺伝子の増幅: 抽出確認のための house keeping 遺伝子は、いずれの抽出鋳型作製においてもほぼ同様の結果を得たが、リケッチア特異的遺伝子 17k Da の増幅は、RNA 由来 cDNA を鋳型とした遺伝子増幅では検出できない検体が複数あった。

2) 日本産マダニ類のカラー同定アーカイブの作成: 色調等でもある程度の鑑別が可能であった。同一種で全ステージの個体の写真記録がそろそろよう、入手できたマダニ種、成虫雌雄、若虫、幼虫について全体像の背腹、鑑別ポイントの部分拡大像の撮影を進めている。

8. 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) 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地方衛生研究所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、調査等が継続されている。

2) 地域ラボネットワーク構築に向けた活動:

・北海道・東北・新潟ブロックにおけるダニ媒介性感染症に関する研修会(研究協力者:門馬直太 福島県衛生研究所ほか)

つつが虫病・ライム病・紅斑熱群リケッチア症など多様なダニ媒介性感染症のリスク地域であり、それらに対応する検査体制の整備や媒介種の生息調査などが求められる。本年度は、ブロック内の各地方衛生研究所担当者を対象に、ダニ媒介性感染症に関する研修会を実施、つつが虫病など既存疾患に加え、近年国内での報告が相次ぐマダニ媒介性新興感染症に対する知識の共有、実体顕微鏡によるマダニ形態同定に関する技術共有を行い、ブロック内ラボネットワークの構築を検討した。

・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(研究協力者:御供田睦代 鹿児島県環境保健センターほか)

前年度の実験室検査技術研修に連動させるべく、鹿児島県島嶼部における野外調査に、ラボネットワークを通じ県境を越え、大学等の研究者とも連携し、調査を行った。十島村中之島では2度行うことにより、調査者の経験値、技術習熟度により有効なデータが得られるか否かに影響する結果となった。

3) リケッチア症検査体制に関する検査体制の現状の把握:遺伝子診断を導入する施設が若干増えたが、リケッチア感染症のいずれにおいても大幅な改善はなかった。また、担

当者の異動が複数の施設でみられ、技術や情報の継続性の難しさが改めて示された。

4) 地域発信情報の収集と整理:キーワードにより過去の調査等の地域情報をブロック毎に収集、整理を開始した。地方衛生研究所の年報などによる地域の調査記録などは、つつが虫病が急速に全国的な問題となっていた1990年前後を中心に一部の地方衛生研究所で多数残されていた。ネットワークを通じて活用できるよう、これらの記録の整理を進めている。ホームページ情報は、近年のインターネットの活用から、患者発生が多い自治体を中心にリケッチア症に関しても発信されていた。

D. 考察

ダニ媒介性細菌感染症については、いまだ解明に至っていない部分が多いが、本研究班を中心として、これまでの関連病原体の調査研究が基礎となり、リケッチア症に加え、新興回帰熱やアナプラズマ症に関する国内の状況が徐々に明らかになってきた。さらに本年度、遡及調査からボレリア性の新興回帰熱患者の存在やアナプラズマ症の新たな患者発生が本研究班で確認された。注意喚起のための迅速な情報発信、診断系構築、治療法の確認、治療法の進歩につながる病態解析のための動物モデルの検討、リスク評価につながる自然界での実態調査、ダニ防御としての抗ダニワクチンの開発研究等、総合的な対策を速やかに開始することが可能であった。

また、検査法やツールの改良・開発・導入、その基盤となる病原体の性状解析やゲノム情報解析もすすんでいる。IFA や IP 法, WF 反応等の従来法と比較検討し, HA 反応,

Dot-ELISA 等をリケッチア症において開発検討し、臨床現場での一次スクリーニングへの適用試行を始めた。その中で、マダニ媒介の紅斑熱とノミ媒介の発疹熱の交叉性が再確認され、ダニ媒介という視点のみならず、広い視点での検査アプローチが必要であることも示された。

バイオリソースの基本情報ともなるゲノム解析から、日本紅斑熱の *R. japonica* の高い均一性が示される一方、つつが虫病 *O. tsutsugamushi* の多様性についてもゲノム情報が蓄積され、遺伝子型、抗原性が多様なつつが虫病に関して、より広範かつ正確に診断する遺伝子検出法開発のための基礎情報も蓄積されつつある。

一方、効果的な治療法はあるが、いまだ臨床現場でのダニ媒介感染症の経験不足と同時に、非定型の症例が多いことから、迅速かつ適切な確定ができる実験室診断への臨床現場からの要求が多い。法令による届け出の煩雑さからも地域における未報告、無記録などの要因となり、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。臨床、検査、行政機関のより一層の連携、情報共有できる場を継続的に持ち、患者の届け出や情報発信、予防対策を遅れずにとり、また患者対応を迅速に進めることが地域におけるリスク管理につながる。ダニ媒介感染症のように、商業機関では対応できず、地域によって発生状況が大きく異なる感染症は検査機関に限られるが、自治体を超えての検査依頼は、現行法では困難である。今後も発生するであろう新興感染症に迅速・適切に対応するために、自治体を超えた検査相談や依頼が可能となるような抜本的対策が望まれる。

ダニ媒介性感染症について考える際、ダニ

媒介という感染形態全体を考慮しての対応が必要であり、病原体のみならず、ベクターとなるマダニの生態、地域性、季節性、ホットスポット等、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。他の血清型と比べ抗原性の違いが大きい shimokoshi 型つつが虫病が過去の情報以上に広く本州に確認された事からも、ダニ媒介感染症対策の効果的、総合的なあり方を検討する必要がある。また、迅速に各都道府県の地方衛生研究所が抗体検査や遺伝子診断に対応ができれば、迅速に診断が可能と考えられるが、自治体間に大きな格差がある。そのため、共同できる地域ネットワークの構築が必要と考えられ、各自治体の検査体制、サポート体制を把握し、地域内・間、そして全国レベルでの協力ネットワーク体制構築の在り方を検討している。本年度は、基礎調査のための調査技術研修を2つの地域ブロックで行った。さらに、全国各地での調査、支援を継続した。福島県でのマダニ相の変化、徳島県や鹿児島県島嶼部での媒介タテツツガムシの確認など、地域性に即した注意喚起に必要な科学的データを蓄積できた。しかしながら、調査を行う者の経験値、技術習熟度により有効なデータが得られるか否かに影響する結果となったことから、実験室診断技術の継承とともに、感染源対策に重要な科学的データを得る基となる野外調査においても、技術継承と人材育成がポイントであった。担当者の異動が激しいものの、このような機会の地道な継続とネットワーク構築がレファレンス体制やコンサルテーション体制の充実、将来的な総合対策に繋がると考えられる。特定の疾患に限らず、柔軟な人材の育成にもつながる。

近年の多くの知見が報告され、一見、診断

体制が強化されたかのように見える。しかしながら、リケッチアにおいてさえ、その多様性は増しているが、この分野の国内の診断・調査体制は脆弱である。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やはり危惧される。「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」では、感染症発生時、首長が必要と認めた場合、必要な調査を職員にさせることができ、実験室診断が依頼される。しかし、新興感染症の多くは情報が不足し、保健所担当者によって対応が異なるのが実情である。日本紅斑熱など商業機関では検査できない感染症は、医療機関が保健所へ相談しても、検査診断を断られるケースがしばしば問題となっている。行政機関に感染症の専門家が少ないことが一因である。

本年度は新規のダニ媒介性感染症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が、リケッチア症は全国的に広がり、治療法がありながらいまなお死亡例が発生する。さらに、本研究班により、同じくダニ媒介性新興回帰熱やアナプラズマ症の国内発生も明らかにされた。特定の病原体にとらわれず対策を整える必要がある。

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が全国で不足している。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

感染症法4類に規定される回帰熱の国内感染例は1950年代より1例も報告されていない。他方、2011年以降、*B. miyamotoi* が回帰熱様感染症の病原体として欧米で新たに同定された。本研究班の遡及調査により、ライム病患者およびライム病疑い患者検体から2例の症例を採知し、我が国でも *B. miyamotoi* 感染による健康被害が潜在していたことを初めて示した。この結果に基づき、厚生労働省健康局結核感染症課長名により情報提供と注意喚起を行った。

また、米国等で毎年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 *A. phagocytophilum* は、抗原発現が欧米のもと異なっており、新たな患者が確認された。回帰熱ボレリアとともに、潜在的により広く、より多くの患者を起こしていることが危惧される。

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、いまなお死亡例の発生が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。古く知られたはずのつつが虫病でも、潜在した型が今さらながら高頻度で見つかった。東北のみならず西日本でもそれを念頭に検査すべき状況となっている。とくに血清抗体価がバランスを欠く

症例や不明熱で同型のチェックを要する。

本年度は特定の疾患に固執するあまり対応が遅れたため、重症化、死亡したと思われる症例の情報も全国から寄せられた(私信)。このことを受け、特定の病原体にとらわれず、国民に対してダニ媒介感染症の存在を周知し、偏りのない正しい情報をもって注意を喚起することが重要である。さらに、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

Hidano A, Konnai S, Yamada S, Yoshimura H, Gitahi N, Isesaki M, Higuchi H, Nagahata H, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, Murata S, Ohashi K: Suppressive effects of neutrophil by Salp16-like salivary gland proteins from *Ixodes persulcatus* Schulze tick. *Insect Molecular Biology* (in press)

Gaowa, Yoshikawa Y, Ohashi N, Wu D, Kawamori F, Ikegaya A, Watanabe T, Saitoh K, Takechi D, Murakami Y, Shichi D, Aso K, Ando S: *Anaplasma phagocytophilum* antibodies in human, 2010-2011, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* (in press)

Takano A, Fujita H, Kadosaka T, Takahashi M, Yamauchi T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Oikawa Y, Honda T, Gokuden M, Tsunoda T, Turumi M, Ando S, Andoh M, Sato K, Kawabata H: Construction of a DNA database for ticks collected in Japan: application of molecular identification based on the mitochondrial 16S rDNA gene. *Med Entomol Zool*, 2013 (in press)

Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh

H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M : Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. *PLoSone*, 8(9), e71861, 2013

Hamaguchi Y, Shirakawa T, Kuwatsuka Y, Ando S: A Neonatal Case of Japanese Spotted Fever. *Pediatr Infect Dis J*. 32:1286-1287, 2013

Kawabata H, Takano A, Kadosaka T, Fujita H, Nitta Y, Gokuden M, Honda T, Tomida J, Kawamura Y, Masuzawa T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Andoh M, Ando S, Sato K, Takahashi H, Ohnishi M: Multilocus sequence typing and DNA similarity analysis implicate *Borrelia valaisiana*-related isolated in Japan is distinguishable from European *B. valaisiana*. *J Vet Med Sci*, 75: 1201-1207, 2013

Andoh M, Andoh R, Teramoto K, Komiya T, Kaneshima T, Takano A, Hayashidani H, Ando S: Survey of *Coxiella burnetii* in ticks collected from dogs in Japan. *J Vet Med Sci*, 75:1115-1117, 2013

Inokuma S, Maetani S, Fujitsuka J, Takano A, Sato K, Fukui T, Masuzawa T, Kawabata H: Astasia and Pyrexia Related to *Borrelia garinii* Infection in Two Dogs in Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci*. 75: 975-978, 2013.

Taylor K, 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. *Journal of Veterinary Medical Science*. 75: 785-790, 2013.

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*, 75:643-648, 2013
- Yamauchi T, Satô M, Ito T, Fujita H, Takada N, Kawabata H, Ando S, Sakata A, Takano A: Survey of tick fauna and tick-borne pathogenic bacteria in Rishiri Island, off north Hokkaido, Japan. *Int J Acarol*, 39: 3-6, 2013.
- Kutsuna S, Kawabata H, Takano A, Kasahara K: Imported relapsing fever, Japan. *Am J Trop Med Hyg*, 89(3): 460-461, 2013.
- Motoi Y, Asano M, Inokuma H, Ando S, Kawabata H, Takano A, Suzuki M: Detection of *Rickettsia tamurae* DNA in ticks and wild boar (*Sus scrofa leucomystax*) skins in Shimane Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci*, 75: 263-267, 2013.
- Murase Y, Konnai S, Githaka N, Hidenô A, Taylor KR, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, Tsubota T, Murata S, Ohashi K: Prevalence of Lyme borreliosis in *Ixodes persulcatus* ticks from an area with a confirmed case of Lyme disease. *J Vet Med Sci*, 75: 215-218, 2013.
- Gomes H, Romeiro NC, Braz GRC, Gamosa de Oliveira EA, Rodrigues C, Nunes da Fonseca R, Githaka N, Isezaki M, Konnai S, Ohashi K, Itabajara da Silva Vaz Jr, Logullo C, Moraes J: Identification and structural-functional analysis of cyclin-dependent kinases of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *PLoS One*. 8:e76128, 2013.
- Parizi L, Githaka N, Acevedo C, Benavides U, Seixas A, Logullo C, Konnai S, Ohashi K, Masuda A, Itabajara da S. Vaz Jr: Sequence characterization and immunogenicity of cystatins from the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Ticks Tick Borne Dis*, 4:492-499, 2013
- Githaka N., Konnai S, Skilton R, Kariuki E, Kanduma E, Murata S, Ohashi K: Genotypic variations in field isolates of *Theileria* species infecting giraffes (*Giraffa camelopardalis tippelskirchi* and *G. c. reticulata*) in Kenya. *Parasitol Int*, 62:448-453, 2013.
- 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*, 1830:2574-2582, 2013.
- Imamura S, Konnai S, Yamada S, Parizi LF, Githaka N, da Silva Vaz I Jr, Murata S, Ohashi K: Identification and partial characterization of a gut *Rhipicephalus appendiculatus* cystatin. *Ticks Tick Borne Dis*, 4:138-144, 2013.
- Ohashi N: Professor da UFRJ/Macacé participa de pós-doutorado no Japão. Jorge Moraes viajou para o país em agosto de 2012 por meio do Programa Ciência sem Fronteiras e a previsão de retorno é para agosto deste ano. O DEBATE DIÁRIO DE MACACÉ (ブラジル国内紙新聞掲載: 2013年6月3日掲載). (<http://www.odebateon.com.br/site/noticia/detalhe/28417/professor-da-ufjf-macae-participa-de-pos-doutorado-no-japao>)
- Ybañez AP, Sato F, Nambo Y, Fukui T, Masuzawa T, Ohashi N, Matsumoto K, Kishimoto T, Inokuma H: Survey on Tick-Borne Pathogens in Thoroughbred Horses in the Hidaka District, Hokkaido, Japan, *J Vet Med Sci*, 75: 11-15, 2013.

- Shinohara M, Uchida K, Shimada S, Tomioka K, Suzuki N, Minegishi T, Kawahashi S, Yoshikawa Y, 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*, 187: 153-158, 2013.
- Ohashi N: Potential emerging “Anaplasmosis” and “Ehrlichiosis” infectious diseases and their arthropod vectors in Japan. *Med Entomol Zool*, 64: 9-10, 2013.
- Takahashi M, Kadosaka T, Takahashi Y, Misumi H, Sato H, Shibata C, Saito S, Fujita H, Takada N, 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: 27-32, 2013
- 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* 88: 1217-1219, 2013.
- 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* 17: e271-e276, 2013.
- Yamauchi T, Negoro E, Lee S, Takai M, Matsuda Y, Takagi K, Kishi S, Tai K, Hosono N, Tasaki T, Ikegaya S, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T: Detectable Wilms’ tumor-1 transcription at treatment completion is associated with poor prognosis of acute myeloid leukemia: a single institution’s experience. *Anticancer Res* 33: 3335-3340, 2013.
- Yamauchi T, Negoro E, Lee S, Takai M, Matsuda Y, Takagi K, Kishi S, Tai K, Hosono N, Tasaki T, Ikegaya S, Inai K, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T: A high serum uric acid level is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Anticancer Res*. 33: 3947-3952, 2013.
- 安藤秀二: リケッチア, クラミジア, ハルトネラ, 内科学第10版, 朝倉書店(東京), 2013年6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, 別冊日本臨床 感染症症候群(第2版) 病原体別感染症編, 新領域別症候群シリーズ, No.24, p288-291, 日本臨床社, 2013年7月
- 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, 総編集: 永井良三, 大田健, 南江堂(東京) pp935-937, 2013年3月
- 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: 極東地域におけるつつが虫病の現状と将来的課題, 化学療法の領域, 30: 313-321, 2014年1月
- 高田伸弘. わが国でも問題のベクター媒介性感染症. 8. 日本紅斑熱の発生状況と媒介マダニから見えてくる感染環 化学療法の領域 30:305-312, 2014年1月
- 森川茂, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田修, 加来義浩, 今岡浩一, 澤辺京子, 川端寛樹, 安藤秀二, 西條政幸, 前田健, 高野愛, 柳井徳磨, 藤田博己, 高田伸弘, 中嶋建介, 福島和子: <速報>重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの国内分布調査結果(第二報), 病原微生物検出情報 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/sfts-iasrs.html>)
- 安藤匡子, 安藤秀二: Q 熱, 臨床と微生物, 41: 39-44,

2014年1月

森川茂, 宇田晶彦, 加来義浩, 木村昌伸, 今岡浩一, 福土秀悦, 吉川智城, 谷英樹, 下島昌幸, 安藤秀二, 西條政幸, 澤辺京子, 川端寛樹, 新倉綾, 前田健, 高野愛, 柳井徳磨, 藤田博己, 高田伸弘: 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの国内分布調査結果(第一報), 病原微生物検出情報, Vol. 34: 303-304, 2013年10月

安藤秀二: つつが虫病と日本紅斑熱, 化学療法の領域, 29(7): 1571-1580, 医薬ジャーナル社, 2013.

岩崎博道: つつが虫病との出会い, そしてダニの世界へ. 化学療法の領域 29: 136-137, 2013.

岩崎博道: 本邦におけるリケッチア症の現状と問題点. 感染症 TODAY, ラジオ NIKKEI, 2013, 7, 3 放送(ラジオ NIKKEI Home Page).

田居克則, 岩崎博道. 上田孝典: 原発性骨髄線維症. 希少疾病ライブラリ. 2013, 7, 25 HP 公開.

岩崎博道, 池ヶ谷諭史: 血液疾患患者における FN のリスクと管理. 感染症内科 1: 423-428, 2013.

野村哲彦, 倉田啓史, 池田宜央, 藤田博己: 日本紅斑熱を疑われ血清診断にて発疹熱と診断した1例. 病原微生物検出情報, 34: 313-315, 2013.

竹之下秀雄, 草野良郎, 千葉万智子, 門馬直太, 藤田博己: Shimokoshi 型 *Orientia tsutsugamushi* 感染によるツツガムシ病の1例. 皮膚科の臨床, 55: 1181-1185, 2013.

佐藤寛子, 藤田博己, 柴田ちひろ, 斎藤博之, 須藤恒久: 秋田県で確認された Shimokoshi 型つつが虫病 15 症例における臨床, 疫学及び診断法の検討. 秋田県健康環境センター年報, 8: 44-50, 2013.

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.

高田伸弘: ツツガムシ病, 予防そして小児対応へ, 小児科臨床, 66: 1513-1519, 2013.

高田伸弘: 予期せぬ感染症との遭遇. 2. 医ダニ類の多様性, とくに各種感染症を媒介するマダニたち, Clean Life, 2014 年号, 5-11, 2013.

夏秋 優, 高田伸弘, 高嶋 渉, 熊切正信, 川端寛樹, 佐藤 梢, 高野 愛: シュルツェマダニ刺症で環状紅斑を呈したがライム病ボレリア感染は確認できない症例について新たな見解, 衛生動物, 64: 51-54, 2013.

夏秋優, 高田伸弘, 川端寛樹, 佐藤 梢, 高野 愛: タカサゴキララマダニ刺症に伴う遊走性紅斑: Tick-associated rash illness, 衛生動物, 64: 47-49, 2013.

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(1): 37-41, 2013

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: 33-35, 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: 21-25, 2013.

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: 17-19, 2013.

安藤秀二, 藤田博己: 国内における紅斑熱群リケッチ