

- Rickettsiae in ticks, Japan, 2007-2011.
Emerg Infect Dis. **19**, 338-340 (2013)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) Ohashi N. Potential emerging “Anaplasmosis” and “Ehrlichiosis” infectious diseases and their arthropod vectors in Japan. *Med. Entomol. Zool.* **64**. 9-10 (2013)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 学会・研究会発表

- 1) 大橋典男: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「つつが虫病研究の現在へと繋がる黎明期の逸話」(福島)2013年10月10日
- 2) 大橋典男、高娃、吉川悠子、呉東興、川森文彦、池ヶ谷朝香、渡邊卓哉、齊藤一仁、武地大維、村上陽一、志智大介、麻生克己、安藤秀二:「アナプラズマ症の血清診断について」第6回日本リケッチア症臨床研究会・第20回リケッチア研究会合同研究発表会(大津)2014年1月12日

Table 1. IFA antibody titers to *A. phagocytophilum* in sera from 4 patients with HGA and reactive rP44 protein species*

Case-patient	Days after onset of illness	Antigen			
		<i>A. phagocytophilum</i> propagated in THP-1 cells (rP44 species)		<i>A. phagocytophilum</i> propagated in HL60 cells (rP44 species)	
		IgM	IgG	IgM	IgG
1	1	80 (r60)	< 20	80 (r18ES)	<20
	15	160 (r60)	< 20	160 (r18ES)	<20
	30	320 (r60)	20 (r60)	320 (r18ES)	<20
2	13	40	40 (r47E)	<20	20
3	3	40	80 (r60)	<20	20 (r18ES)
	7	40	80 (r60)	<20	20 (r18ES)
	24	80 (r60)	160 (r60)	<20	40 (r18ES)
4	4	160 (r47E)	40	<20	<20
	15	160 (r47E)	80	<20	<20

* Three recombinant P44 (rP44) protein species (r18ES, r47E, r60) were prepared and either one bound to antibodies in each serum from 4 case-patients in western blot analyses (see Figure 4). "r18ES" represents "rP44-18ES" immunoreactive outer membrane protein that is known to predominate in "*A. phagocytophilum* cultured in HL60" cells. "r47E" and "r60" show "rP44-47E" and "rP44-60" proteins, respectively, that both are dominantly transcribed in "*A. phagocytophilum* propagated in THP-1" cells.

Table 2. Clinical manifestations and laboratory findings of 4 case-patients with human granulocytic anaplasmosis (HGA) in Japan, 2010-2011

Case-patient	Age	Sex	Occupation	Hospital*	Days with fever after possible chance of tick bite	Symptom onset	Fever	Rash	Additional symptom	Underlying disorder	Laboratory findings†	Treatment
1	87	female	farmer	A	5 days after working on the farm	2010, May	39.7°C	+	malaise	hypertension, hyperlipidemia	WBC, 8.7×10^9 cells/L ($3.5-9.2 \times 10^9$ cells/L); Plt, 196×10^9 cells/L ($155-365 \times 10^9$ cells/L); AST, 14 U/L (<38 U/L); ALT, 95 U/L (<36 U/L); LDH, 318 U/L (125-237 U/L); CRP, 16.6 mg/dL (0.3 mg/dL)	Minocycline (200 mg/day) by oral administration for 24 days
2	49	male	electronic worker	B	5 days after construction in the forest	2010, May	39°C	+	anorexia, diarrhea, acute renal failure	diabetes	WBC, 13.1×10^9 cells/L ($3.5-9.2 \times 10^9$ cells/L); Plt, 190×10^9 cells/L ($155-365 \times 10^9$ cells/L); AST, 69 U/L (<38 U/L); ALT, 49 U/L (<36 U/L); LDH, 236 U/L (125-237 U/L); CRP, 6.6 mg/dL (0.3 mg/dL); BUN, 54 mg/dL (9-21 mg/dL); Cre, 5.62 mg/dL (0.6-1.2 mg/dL)	Minocycline (200 mg/day) by oral administration for 21 days
3	83	male	retired	A	3 days after traveling to the mountains	2011, June	38.2°C	-	None	diabetes, hypertension, arteriosclerosis obliterans	WBC, 6.3×10^9 cells/L ($3.5-9.2 \times 10^9$ cells/L); Plt, 88×10^9 cells/L ($155-365 \times 10^9$ cells/L); AST, 34 U/L (<38 U/L); ALT, 27 U/L (<36 U/L); LDH, 266 U/L (125-237 U/L); CRP, 10.9 mg/dL (0.3 mg/dL)	Minocycline (200 mg/days) by intravenous administration for 6 days and then oral administration for 9 day
4	38	male	industry workers	C	18 days after working in the depository of industry	2011, June	39°C	+	chills, arthralgia, headache	None	WBC, 2.1×10^9 cells/L ($3.5-9.2 \times 10^9$ cells/L); Plt, 126×10^9 cells/L ($155-365 \times 10^9$ cells/L); AST, 31 U/L (<38 U/L); ALT, 53 U/L (<36 U/L); LDH, 277 U/L (125-237 U/L); CRP, 0.7 mg/dL (0.3 mg/dL)	Minocycline (200 mg/day) by oral administration for 10 days

* Three hospitals were located in Shizuoka Prefecture, Japan. Three patients excluding case-patient 4 were hospitalized for treatment of HGA.

† The data of laboratory tests showed the value at the time of hospital admission: WBC, white blood cells (leukocytes); Plt, Platelet (thrombocytes); AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine. The numbers in parenthesis show reference value for laboratory tests.

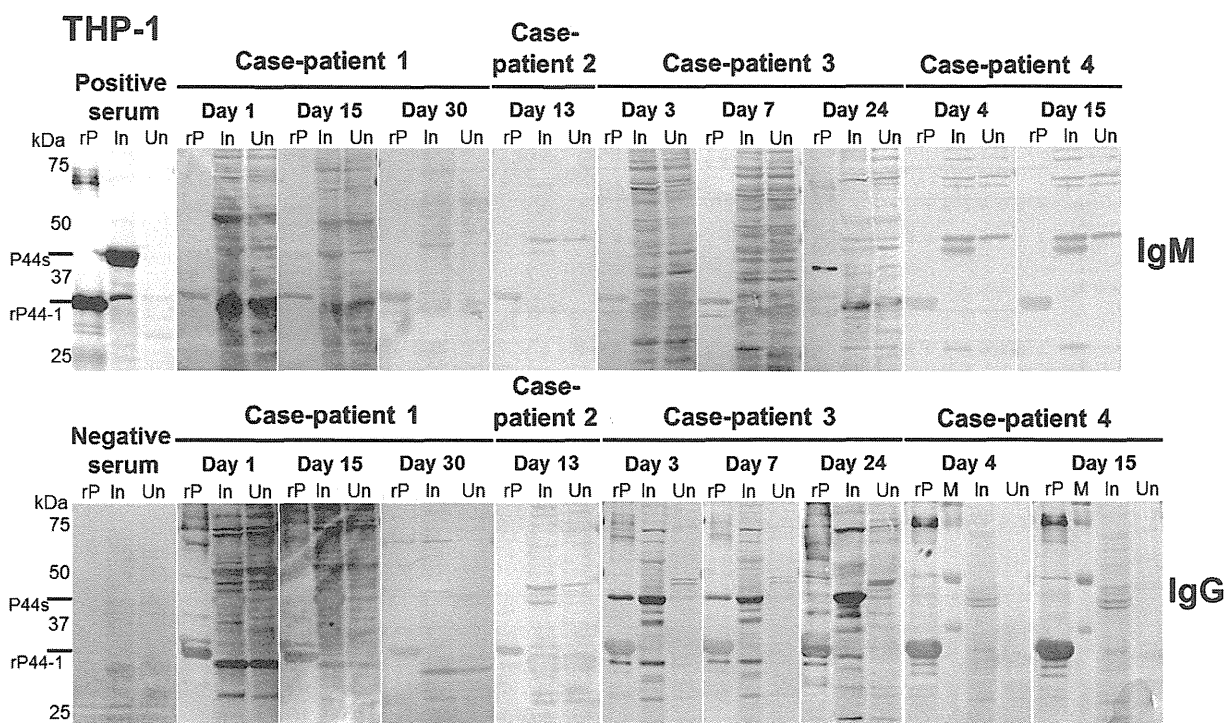


Figure 1. Western blot analyses of sera from 4 case-patients using recombinant P44-1 protein (rP44-1) and *A. phagocytophilum*-infected THP-1 cells as antigens. The recombinant *Escherichia coli* producing rP44-1 was kindly provided by Dr. Rikihisa at the Ohio State University. The preparation of purified rP44-1 protein and the rabbit hyperimmune serum (positive serum control) has previously been described. A human serum (negative control) is shown in the figure. The primary human sera tested were 250-fold diluted and the rabbit serum as positive control was 10,000-fold diluted. The goat anti-human IgG and IgM alkaline phosphatase conjugates (Life Technologies, Grand Island, NY) were used as secondary antibodies. rP; recombinant P44-1 protein (rP44-1), In; infected THP-1, Un; uninfected THP-1, and M; marker in size.

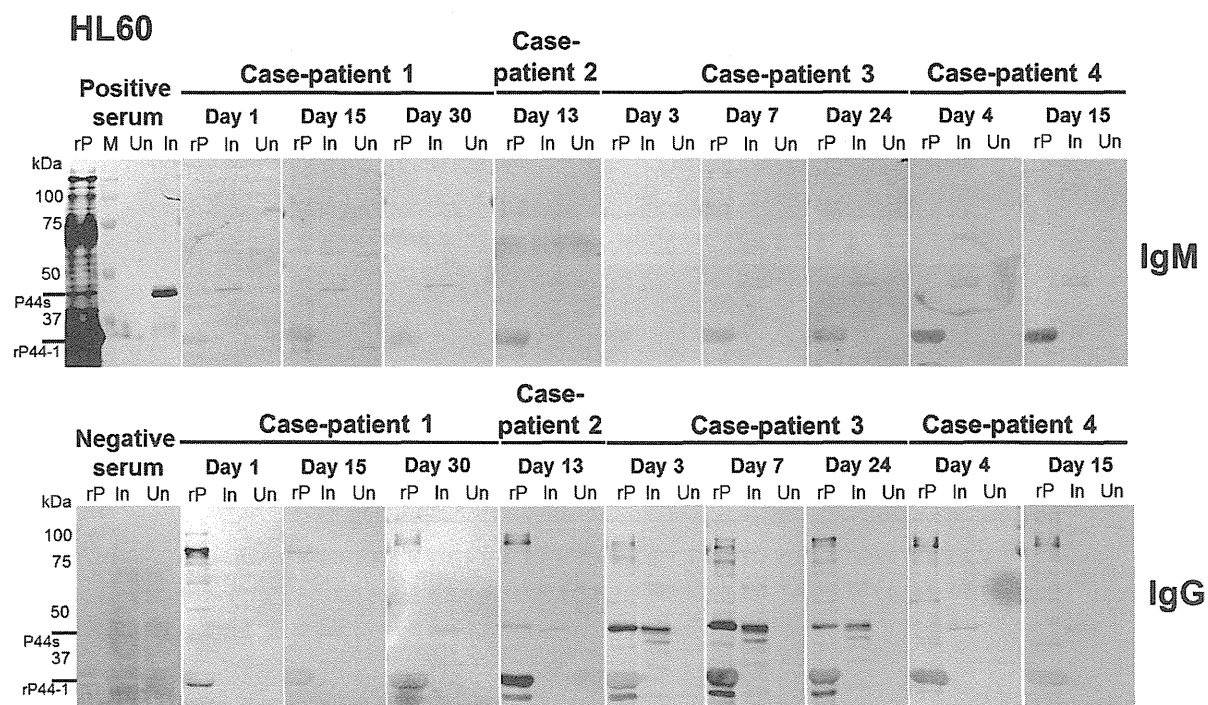


Figure 2. Western blot analyses of sera from 4 case-patients using recombinant P44-1 protein (rP44-1) and *A. phagocytophilum*-infected HL60 cells as antigens. The rabbit hyperimmune anti-rP44-1 serum and a human serum were used as positive and negative serum controls, respectively. rP; recombinant P44-1 protein (rP44-1), In; infected HL60, and Un; uninfected HL60.

Figure 3

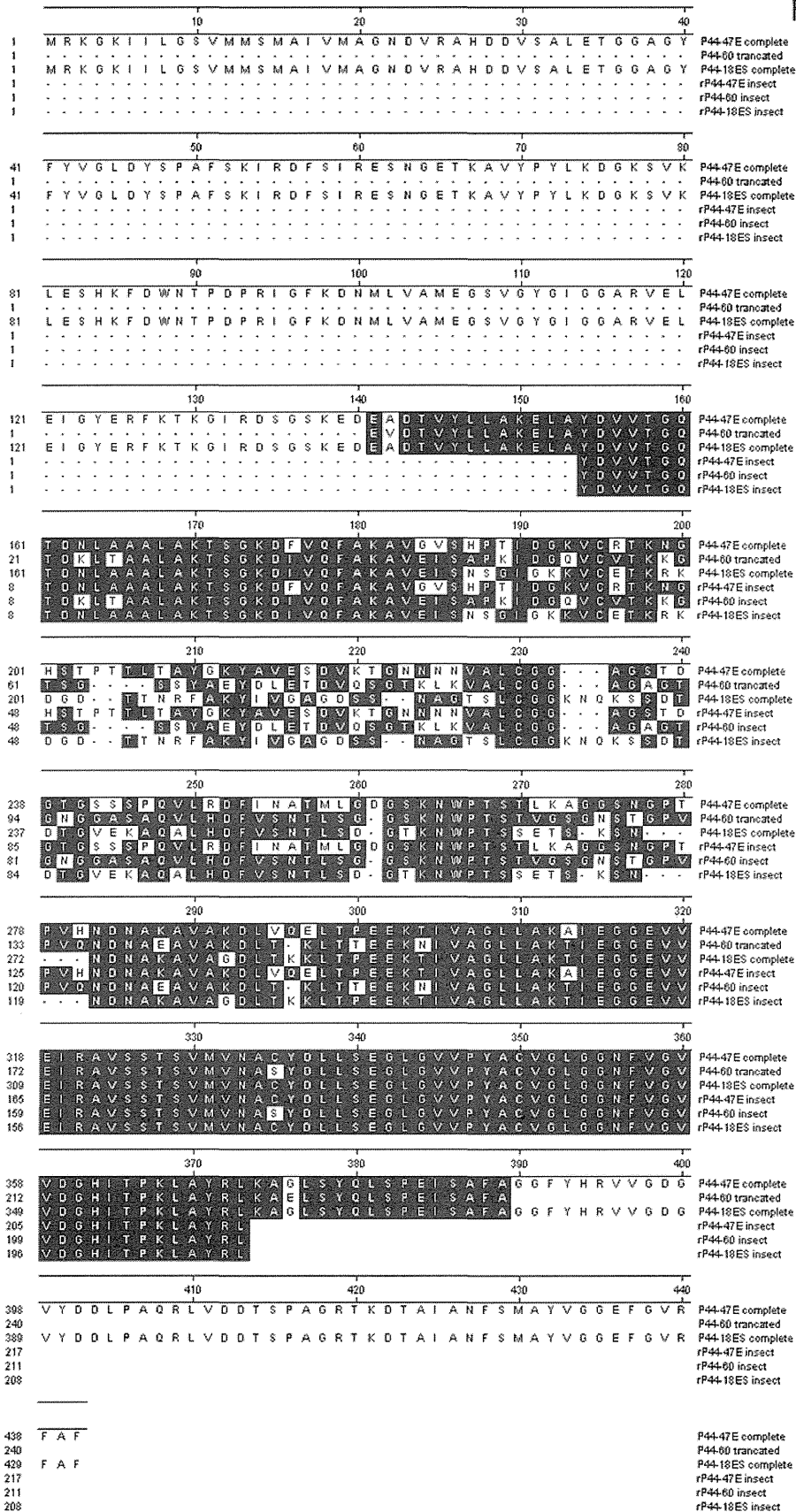


Figure 3. The amino acid sequence comparison of the hypervariable regions of three recombinant P44 protein species (rP44-47E, rP44-60, and rP44-18ES).

The rP44-47E protein encodes 651 bp in the 460-1,110-bp position of open reading frame (ORF) corresponding to 217 amino acids. The rP44-60 protein encodes 633 bp in the 40-672-bp position of the truncated P44-60 corresponding to 211 amino acids. Both of P44-47E and P44-60 are dominantly transcribed in *A. phagocytophilum* cultured in THP-1 cells.

The rP44-18ES protein encodes 624 bp in the 460-1,083-bp position of P44-18E ORF corresponding to 208 amino acids. The P44-18ES protein is known to predominate in *A. phagocytophilum* propagated in HL60 cells.

The hypervariable regions of three recombinant P44 protein species produced have the identity of 74.9% between rP44-47E and rP44-60, 70.2% between rP44-47E and rP44-18ES, and 70.2% between rP44-60 and rP44-18ES.

To prepare these three rP44 protein species (rP44-47E, rP44-60, and rP44-18ES), the DNA including a central hypervariable region of each P44 protein species was artificially-synthesized in consideration of codon usage for insect. After synthesis, the DNA region was cloned into a pUC57 plasmid. Then, the insert region with in-fusion tags in both 5' and 3' ends was amplified, and the PCR product was cloned into pTD1 expression vector using in-fusion cloning kit (Life Technologies, Grand Island, NY, USA). The mRNAs of respective rP44 protein species were transcribed *in vitro* from the constructed plasmids by T7 RiboMAX express large scale RNA production system (Promega Co, Madison, WI, USA). Then, the respective recombinant proteins were produced from the transcribed mRNAs *in vitro* by insect cell-free protein synthesis system (Transdirect Insect Cell Kit, Shimadzu Co., Kyoto, Japan), and used as antigens for western blot analysis (see Figure 4).

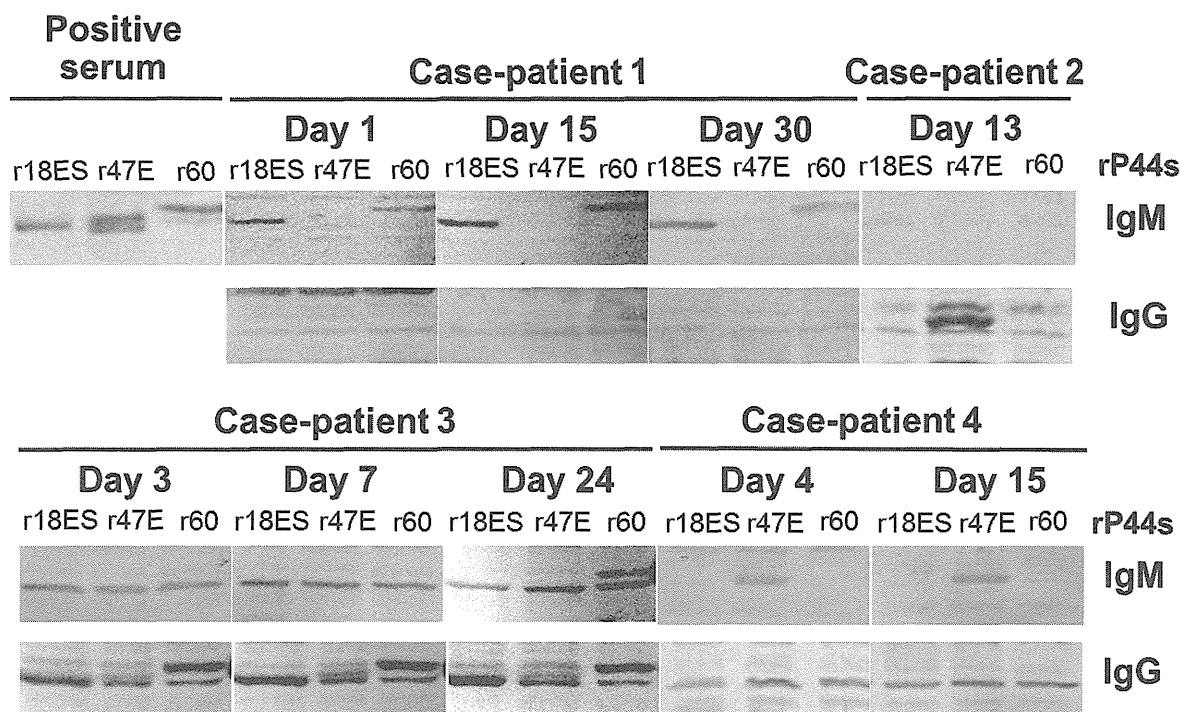


Figure 4. Identification of P44 protein species (r18ES, r47E, or r60) binding to antibodies present in 4 case-patients by western blot analyses. "r18ES" represents rP44-18ES protein antigen that is known to predominate in "*A. phagocytophilum* cultured in HL60" cells. "r47E" and "r60" show rP44-47E and rP44-60 proteins, respectively that both are dominantly transcribed in "*A. phagocytophilum* propagated in THP-1" cells. The hypervariable regions of three recombinant proteins with 23 to 25 kDa (r47E, r60, and r18ES, see Figure 3) were all detectable by the rabbit hyperimmune anti-rP44-1 serum as a positive serum control previously prepared as shown in the top-left panel.

平成 25 年度 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
分担研究報告書

リケッチア等の分離株に関するゲノム解析

研究分担者	林 哲也	宮崎大学 教授
研究協力者	小椋 義俊	宮崎大学 助教
	大岡 唯祐	宮崎大学 助教
	山本 正悟	宮崎大学 客員研究員
	北野 智一	宮崎県都城食肉衛生検査所 主任技師

研究要旨

本研究の目的は、国内に存在するリケッチア科細菌のゲノム解析とゲノム情報に基づいた臨床検体からの遺伝子検査法の確立・改良、およびそのためのレファレンス（バイオリソース）の整備である。本年度は、①昨年度に決定した日本紅斑熱リケッチア *Rickettsia japonica* (2株)、新興リケッチア *R.heilongjiangensis*、ダニ由来 *Rickettsia* sp. LON-type の全ゲノム配列の解析（アノテーションとゲノム比較）、②日本各地で分離された *R. japonica* 株のゲノム解析、③沖縄・池間島（近年初めてツツガムシ病の患者が報告）のオリエンチア株の比較解析のための国内（本土）分離株の解析を行った。上記のリケッチア 4 株の全ゲノム配列を最終決定できた。*R.japonica* (2株)の解析がほぼ終了した段階であるが（*R. heilongjiangensis* と LON-type のアノテーションは進行中）、*R.japonica* 株間・*R.heilongjiangensis* 株間のゲノム保存性は極めて高く、特に *R.japonica* 株間の違いは 5 SNPs と 3 small InDel のみであり、驚くほどの配列が類似していた。この結果を受けて、②の nation-wide な *R.japonica* のゲノム解析を進めているが、本菌の株識別やタイピングには次世代シーケンサを用いたゲノムレベルでの SNP 解析が必要である可能性が高い。*R.heilongjiangensis* と LON-type の解析は進行中であるが、これらの菌種の識別システムの開発に必要な配列情報基盤は確立できたといえる。池間島オリエンチア株の解析に関しては、池間島に棲息する菌株が本土で分離される菌株とは異なる系統に属し、台湾や東南アジアの菌株に近い系統であることを明確にするための追加解析が進行中である。

A. 研究目的

偏性細胞内寄生菌であるリケッチア科細菌の分離には高度な技術が必要であり、分離に時

間もかかることから、ゲノム情報に基づいた臨床検体からの新たな遺伝子検査法（迅速診断・疫学あるいは発生動向モニタリングのための菌株

タイプング)の確立や既存の検査法の改良が必要である。そのため、我々のグループは、国内に存在するリケッチア科細菌のゲノム解析を行い、ゲノム情報に基づいて臨床検体からの遺伝子検査法の確立・改良を行うこと、また、そのためのレファランス(バイオリソースと情報リソース・ゲノム情報基盤)を整備することを目的として研究を進めている。主な研究対象は、日本紅斑熱リケッチア *R.japonica*、*R.heilongjiangensis*、*Rickettsia* sp.LON-type および *Orientia tsutsugamushi*(以下、オリエンチア)である。

R.japonica は、我が国における主要な病原リケッチアである。一方、*R.heilongjiangensis* は近年国内にも存在することが明らかとなった新興リケッチアで、平成 20 年に宮城県仙台市において、本菌による紅斑熱群リケッチア症患者が国内で初めて確認された。その後、イスカチマダニが本菌を保有することが明らかになり、宮城県以外の地域においても本菌によるリケッチア症が存在する可能性が示唆されている。一方、フタゲチマダニが保有する LON-type のリケッチアは哺乳動物に対して病原性を示さないが、*R.japonica* と遺伝学的に非常に近縁であることが示唆されている。しかし、その分類学的な地位は確定していない。したがって、これらのリケッチア菌種のゲノム配列を決定し、3 菌種間の正確な進化系統関係を解明するとともに、*R.japonica* や *R.heilongjiangensis* の病原性に関与する遺伝学特性や菌種あるいは菌株識別に有用な遺伝子マーカーを同定することは重要な研究課題である。

一方、ツツガムシ病原体であるオリエンチアに関しては、これまで沖縄では患者の報告がなかったが、2008 年に宮古島市池間島において沖縄県初となるツツガムシ病が確認された。その後の野外調査から、ベクター種とし

て疑われる *Leptotrombidium deliense* の浸潤およびオリエンチアを保有するネズミの分布と患者の発生との間に関連があることが示唆された。また、*L.deliense* は日本本土とは異なるベクター種で、東南アジアにおけるオリエンチアの主要ベクターであることから、池間島におけるツツガムシ病の感染環が注目された。しかし、池間島という限定的な地域において *L.deliense* が単一のベクター種として強く疑われたにも関わらず、患者や野外調査で捕獲したネズミから検出されたオリエンチアの主要外膜抗原蛋白質 56KDa Type specific antigen (TSA) 遺伝子の配列には、3タイプが同定され、予想外の多様性を示した。さらに、本研究の先行研究において 11 種類の house-keeping 遺伝子の配列を用いたオリエンチアの MLS (Multi locus sequence) 解析法を確立し、池間島の野外調査において分離された菌株の進化系統解析を行った結果、池間島に棲息するオリエンチア菌株は本州で分離される主要系統とは異なる系統に属することが示唆された。したがって、本菌の伝播・生息域の拡大を理解する上では、池間島のオリエンチア菌株の由来や伝播経路等を明らかにすることが重要であり、池間島のオリエンチア菌株の進化系統に関する解析をさらに進めている。

本事業の初年度にあたる昨年度は、①2株の日本紅斑熱リケッチア *R.japonica* (YH 株と MZ08014 株)、*R.heilongjiangensis* (Sendai-29 株)、*Rickettsia* sp.LON-type (LON-90 株)の全ゲノム配列の決定と決定したゲノム配列を用いた preliminary な近縁リケッチア間でのゲノム比較、②沖縄・池間島でのフィールド調査で分離された *O.tsutsugamushi* 株の進化系統解析を行っ

た。本年度は、昨年度の結果等に基づき、①昨年度に決定した日本紅斑熱リケッチア *R. japonica* (2株)、新興リケッチア *R. heilongjiangensis*、ダニ由来 *Rickettsia* sp. LON-type の全ゲノム配列の解析(アノテーションとゲノム比較)、②日本各地で分離された *R. japonica* 株のゲノム解析、③沖縄・池間島(近年初めてツツガムシ病の患者が報告)のオリエンチア株の比較解析のための国内(本土)分離株の解析を行った。

B. 研究方法

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

2株の *R. japonica* のうち、YH 株は 1984年に徳島で分離され、本菌種の代表株として使われている菌株である。MZ08014 株は 2008年に宮崎県で分離された死亡患者由来株である。一方、*R. heilongjiangensis* Sendai-29株とLON-type LON-90株はいずれも大原総合病院附属大原研究所の藤田博己博士より分与を受けた菌株である。

*R. japonica*のYH株については、Illumina MiSeq を使った re-sequencing による高精度化が昨年度終了しているが、*R. japonica* MZ08014 株 と *R. heilongjiangensis* Sendai-29株の re-sequencing による高精度化(エラー修正)は、*R. japonica* の YH 株と同様(昨年度に実施)、Illumina MiSeq を使って実施した。

4株の全ゲノム配列は昨年度に決定できているため、本年度は 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 [SNP (single

nucleotide polymorphism)および InDel(挿入・脱落)の同定]はMummur プログラムを用いて行った。なお、*R. heilongjiangensis* Sendai-29 株の菌種内比較解析には、2011年末にゲノム配列が報告された *R. heilongjiangensis* 中国株を使用した。

2. 日本各地で分離された *R. japonica* 株のゲノム解析

本事業に参加している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、Illumina Miseq を用いたドラフトゲノム配列決定を行った。なお、完全配列取得のためのフィニッシング作業は、contig 末端に設計したプライマーを用いた PCR によりギャップ領域を増幅し、PCR 産物のキャピラリーシーケンサを用いた direct sequencing、あるいは PCR 産物の random library の作成とそれを用いた random shotgun sequencing により行った。

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

解析のメインターゲットである池間島オリエンチア株は、福井大学・高田博士、国立感染症研究所・安藤博士、大原総合病院附属大原研究所・藤田博士および本研究グループの山本・北野らによって、2010~2011年にかけて実施された野外調査で得られた分離株である(クマネズミ由来 11株、ドブネズミ由来 2株、*L. deliense*由来 1株の計 14株)。以前に収集済みの本土分離菌株をL細胞を用いて培養し、培養できた菌株から順次 DNA を調整した。DNAの調整および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)は、昨年度の報告書に記載した手法によって実施した。

(倫理面への配慮)

全ての実験は、「宮崎大学病原体等安全管理規定」および「宮崎大学遺伝子組換え実験安全管理規定」に則り、必要に応じて宮崎大学の病原体等安全管理委員会および遺伝子組換え実験安全管理委員会の承認を受けた後に実施した。

C. 研究結果 および D. 考察

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

Illumina MiSeq を使った re-sequencing による高精度化を実施して最終的に決定した *R. japonica* の YH 株と MZ08014 株の環状染色体のサイズは、1,284,030 bp および 1,284,046 bp であり、いずれにもプラスミドは存在しない。両株ともに、アノテーションが終了した。蛋白質コード領域は YH 株と MZ08014 株に 1285 および 1284 個存在し、tRNA 遺伝子は両株ともに 33 個、rRNA 遺伝子も両株ともに 1 セット同定された(表 1)。さらに詳細なゲノム比較を行った結果、2 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 (1bp-InDel が 2 箇所、9 bp-InDel が 1 箇所)のみであり、驚くほどの配列が類似していた。主要外膜蛋白質(主要抗原)をコードする rOmpA 遺伝子に関しても、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る(図 1)。この結果を受けて、②の nation-wide な *R. japonica* のゲノム解析を進めている。その結果次第ではあるが、本菌の株識別やタイピングには次世代シーケンサを用いたゲノムレベ

ルでの SNP 解析が必要である可能性が高いことが示唆される。また、何故このような類似性 (*R. japonica* 集団の均一性、多様性の低さ)が生じているのかは、学問的に極めて重要で面白い研究課題である。

R. heilongjiangensis Sendai-29 株についても Illumina MiSeq を使った re-sequencing による高精度化を実施し、最終的な全ゲノム配列を取得した。その環状染色体は 1,279,159 bp であり、プラスミドは存在しない。まだアノテーションの途中であるため、中国株(054 株)の染色体(1,278,471 bp)との詳細な比較は行っていないが、2 株間には 78 箇所の SNPs と 10 箇所の small InDel が検出されている(rOmpA 遺伝子の違いは未解析)。この数字は最終的なものではないが、非常に類似性は高いものの、*R. japonica* 株間ほどのレベルではない。

LON-type LON-90 株についても、全ゲノム配列が確定し、その環状染色体 1,325,627 bp であり、やはりプラスミドが存在しない。現在はアノテーションを進めている途中である。

なお、*R. japonica*、*R. heilongjiangensis*、*Rickettsia* sp. LON-type と他の既にゲノムが決定されている 16 菌種のリケッチア属細菌との比較ゲノム解析(リケッチア内での進化遺伝学的地位の解析)については、昨年度に報告しているため詳細は割愛するが、紅斑熱群リケッチアは、今回解析した *R. japonica* などを含め、ほぼ 1.3 MB 前後と極めて類似したゲノムサイズをもつこと(表 1 も参照)、average nucleotide identity (ANI) が 95%と一般的には同一菌種のレベルであることが明らかになっている。また、*R. japonica* と *R. heilongjiangensis* の間での菌種特異的配列の解析、他のリケッチア属細菌に対する

R.japonica 特異的配列の同定作業は、*R.heilongjiangensis* のアノテーション終了を待って実施することとし、予備的な解析のみを行ったため、この解析結果についても詳細は割愛するが、数十の *R.japonica* 特異的配列の存在が見えてきており、これらは本菌の迅速検出・迅速識別のための遺伝子検査法の開発に利用できると考えられる。

2. 日本各地で分離された *R. japonica* 株のゲノム解析

上記の解析で、*R.japonica* 集団の驚くべき遺伝的均一性(多様性の低さ)が示唆されたため、本事業に参加している研究者の協力を得て、日本各地で分離された菌株あるいはゲノムDNAの収集を行い、Illumina MiSeqを用いたドラフトゲノム配列決定を行った。この過程で、ゲノムシーケンスのためのDNA抽出プロトコル(L細胞を用いた培養から、リケッチア由来のDNAがエンリッチされたDNAサンプルの調整)を確立し、他の研究グループに配付した。現在、6株のドラフトシーケンスが得られており、完全配列取得のためのフィニッシング作業を進めている。さらに、10株以上の菌株のゲノム解析を実施する予定となっており、YH株とMZ08014株株を含めたnation-wideな*R.japonica*の大規模ゲノム比較とゲノムレベルでの高精度系統解析を実施する予定である。また、*R.japonica* との比較という観点から、比較的菌株が手に入りやすい *Rickettsia* sp. LON-type に関しても、10株程度のゲノム比較解析およびゲノムレベルでの高精度系統解析を行うことを予定している。

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

昨年度に行った池間島のオリエンチア分離株(ネズミ由来13株と*L.deliense*由来1株)のMLS解析から、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、本土株とは明らかに異なることが明らかとなった。この結果は、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*であることに関連する可能性を強く示唆している。この解析では、日本本土で分離された株10株、韓国株(ゲノム決定株)1株、台湾(金門島)株4株、タイ株3株を比較対象として用いたが、本土株の数が充分でない。そこで、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DNAを調整してMLS解析を進めた。大学の研究棟改修工事の影響で、培養に時間を要したために解析が遅れているが、最終的には10~15株を追加する予定である。また、台湾株についても、数が充分でないため、代表研究者を通じて、台湾株の入手を進めている。今後、これらの本土株・台湾株を加えた解析を行い、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予定であるが、この解析から、地理的な隔離によるオリエンチアの進化・多様化についての新たな知見が得られる可能性も高いと期待している。

E. 結論

国内に存在するリケッチア属細菌である*R.japonica*(YH株およびMZ08014株)、*R.heilongjiangensis*(Sendai-29株)、*Rickettsia* sp. LON-type(LON-90株)のゲノム配列決定が終了し、得られた最終的なゲノム配列の解析から、*R.japonica*の株間および

R. heilongjiangensis の株間での配列多様性は極めて低く、両菌種の菌株識別(菌株タイピング)には全ゲノム配列あるいはゲノムワイドな SNP 解析が必要である可能性が高いことが明らかとなった。特に、*R. japonica* の株間については、驚くべきレベルのゲノム配列類似性を示し、*R. japonica* 集団が極めて均一性の高い(多様性が低い)集団である可能性が示唆される。現在進行中の nation-wide な *R. japonica* の大規模ゲノム比較とゲノムレベルでの高精度系統解析によって、さらなる確認が必要であるが、学問的にも極めて重要な発見となる可能性があり、さらに本菌の国内での伝播・地理的拡散の様式を解明するためにも、こういった現象が生じるメカニズム・理由を明らかにする必要がある。また、*Rickettsia* sp. LON-type に関しても、*R. japonica* との比較という観点から、ある程度の規模のゲノム比較解析およびゲノムレベルでの高精度系統解析を行い、同じような集団の均一性が存在するの否かを確認する必要がある。

また、*R. japonica* の迅速検出や迅速識別のための遺伝子検査法の開発のためには、*R. heilongjiangensis* (Sendai-29 株)と *Rickettsia* sp. LON-type (LON-90 株)のアンチジェンを早期に終了して、詳細な菌種間比較解析を行う必要があり、オリエンチアに関しても、沖縄・池間島株の特殊性の最終確認や菌株の伝播経路等の解明のためには、本土分離菌株等の追加解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(発表誌名巻号・頁・発行年等)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 大岡唯祐, 桂啓介, 小椋義俊, Mst. Arzuba Akter, 北野智一, 後藤恭宏, 山本正悟, 林哲也: 日本紅斑熱リケッチア *Rickettsia japonica* 及び紅斑熱群リケッチア *R. heilongjiangensis* のゲノム及びゲノム比較解析. 第 66 回日本細菌学会九州支部総会, 9/6-7, 2013, 長崎市.

2) Akter A, Ooka T, Yamamoto S, Katsura K, Ogura Y, Hayashi T: Comparative genome analysis of Spotted fever group *Rickettsia* in Japan ; *R. japonica* and *R. heilongjiangensis*. 第 8 回日本ゲノム微生物学会年会, 3/7-9, 2014, 東京.

3) Akter A, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T: Genome comparison of Spotted fever group in Japan ; *R. japonica* and *R. heilongjiangensis*. 第 87 回日本細菌学会総会, 3/26-28, 2014, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

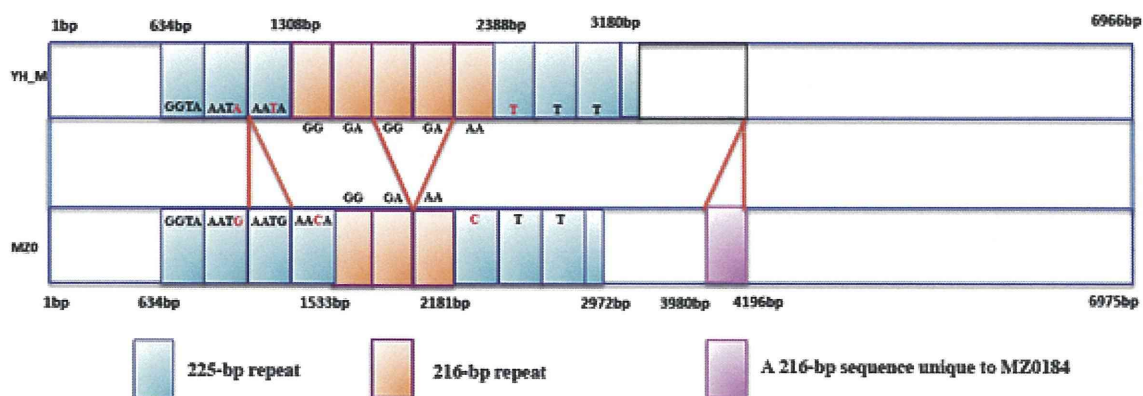
表1. 本研究でゲノム配列を決定した *R. japonica* (YH 株および MZ08014 株)、*R. heilongjiangensis* (Sendai-29 株)、*Rickettsia* sp. LON type (LON-90 株) と既にゲノム配列が決定されているリケッチア属細菌のゲノム特性の比較

Species and Strain name	Genome size (bp) [chromosome]	CDS number	tRNA number
* <i>R. japonica</i> YH_M	1,284,030	1285	33
* <i>R. japonica</i> MZ08014	1,284,046	1284	33
* <i>R. heilongjiangensis</i> Sendai29	1,279,150	ND	ND
* <i>Rickettsia</i> sp. LON	1,325,167	ND	ND
<i>R. heilongjiangensis</i> 054	1,278,471	1297	33
<i>R. conorii</i> Malish7	1,268,755	1374	33
<i>R. rickettsii</i> Iowa	1,268,188	1384	33
<i>R. peacockii</i> Rustic	1,288,492	927	33
<i>R. africae</i> ESF_5	1,278,540	1030	33
<i>R. parkeri</i> Portsmouth	1,300,386	1318	33
<i>R. slovaca</i> 13B	1,275,089	1347	33
<i>R. massiliae</i> MTU5	1,360,898	1023	33
<i>R. thipicephali</i> 3-7-female6-CWPP	1,290,368	1252	33
<i>R. montanensis</i> OSU 85-930	1,279,798	1217	33
<i>R. akari</i> Hartford	1,231,060	1259	33
<i>R. australis</i> Cutlack	1,296,670	1239	33
<i>R. felis</i> URRWXCal2	1,485,148	1400	33
<i>R. typhi</i> wilmington	1,111,496	846	33
<i>R. prowazekii</i> Rp22	1,111,612	952	33
<i>R. canadensis</i> McKiel	1,159,772	1016	33
<i>R. bellii</i> RML369-C	1,522,076	1429	34

Spotted fever group (SFG) includes: *R. japonica* YH_M, *R. japonica* MZ08014, *R. heilongjiangensis* Sendai29, *R. heilongjiangensis* 054, *R. conorii* Malish7, *R. rickettsii* Iowa, *R. peacockii* Rustic, *R. africae* ESF_5, *R. parkeri* Portsmouth, *R. slovaca* 13B, *R. massiliae* MTU5, *R. thipicephali* 3-7-female6-CWPP, *R. montanensis* OSU 85-930, *R. akari* Hartford, *R. australis* Cutlack.

Typhus group (TG) includes: *R. felis* URRWXCal2, *R. typhi* wilmington, *R. prowazekii* Rp22, *R. canadensis* McKiel, *R. bellii* RML369-C.

図1. *R. japonica* 株間 (YH 株および MZ08014 株) での rOmpA 遺伝子の構造比較



平成 25 年度 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
分担研究報告書

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

研究分担者	岩崎 博道	福井大学医学部	教授
	高田 伸弘	福井大学医学部	特別研究員（研究分担者）
	田居 克規	福井大学医学部	助教
	池ヶ谷 諭史	福井大学医学部	助教

研究要旨

現在、リケッチア感染症(つつかが虫病、日本紅斑熱)に対する関心は、臨床現場において確実に高まっている。典型的症状(発熱、発疹、刺し口)が存在すれば、比較的容易に本症を想定できるが、確定診断するための検査体制が全国的には確立していないのが現状である。本研究ではこの実態を調査し、リケッチア感染症の早期診断につなげるためのネットワークを構築することを目的とする。

当院(所在地:福井県・永平寺町)近隣で、この3年間に4例のつつかが虫病が確認された。いずれの臨床例も血清型がそれぞれ異なり、4種の血清型(Gilliam型、Shimokoshi型、Kawasaki型、Kuroki型)を呈していた。2013年11月、金沢市で確認されたKuroki型つつかが虫病は、発疹の性状が典型的リケッチア感染症とは異なり、当初薬疹や麻疹と考えられ確定診断に時間を要した。商業検査機関での抗体価上昇によりつつかが虫病の診断には至ったが、血清型がKato型にも反応し特定できず、後に標準3型に加え新3型を確認したところ、Kuroki型であることが確定した。つつかが虫病が多様化していることを示す一事例と考えられるとともに、我が国での血清型の分布を再認識する必要があることが示唆された。

つつかが虫病および日本紅斑熱は、全国的にも死亡例や重症例の報告が相次ぐことより、主治医がこれらのリケッチア感染症の診断を疑った段階で、迅速対応可能なレファレンス体制を早急に確立する必要がある。患者救命のためには、早期診断・早期治療が重要であり、確定診断に至るまでのアクセスを早急に整備する必要がある。

A. 研究目的

国内のリケッチア感染症をとりまく背景と近況を把握できる、リケッチア研究会と日本リケッ

チア症臨床研究会が、年に一度合同開催されている。本年度は32題の演題が提出され、多くの実際の臨床症例の問題点が紹介された。

つつが虫病と日本紅斑熱が多数を占めたが、いまだに日本紅斑熱の死亡例が存在し、早期診断・早期治療の課題は解決されたとはいえない状況であることが明らかとなった。また2013年の春季より重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の患者発生が注目される中、リケッチア感染症が鑑別診断に含まれ、その診断に苦慮した症例も報告された。さらに、最終診断に至らないもののリケッチア感染症を強く疑わせる事例も紹介された。このような状況下、臨床現場での診断体制の課題も指摘された。届け出の必要とされるリケッチア感染症であるつつが虫病および日本紅斑熱の診断が、商業検査機関での検査では確定診断には至らないため、保健所への問い合わせが、正しい診断のための重要な最初の機会となる。各都道府県の地方衛生研究所で検査が可能かどうか、どのように検体を搬送すべきか、自治体で検査困難な場合にどこに検体を送付し診断を依頼すれば良いのか、適切に主治医に対して案内できる体制を確立することが望まれる。

近年、つつが虫の血清型が多様化している。Kuroki, Kawasaki, Shimokoshi の新しい各血清型による感染例の存在、およびその国内での広がりが明らかとなりつつある。従来の Kato, Karp, Gilliam の標準 3 型は、商業検査機関での確認が可能であるが、上記の新規 3 型の確認は各地の保健所と協議の上、地方衛生研究所などの行政機関または、大学等一部の研究機関に依頼しなければ施行することができない。標準 3 型のみでの確認では症例を見落とす可能性がある。診断を確定できなければつつが虫病として届け出のできない現行体制の下では、軽症例や疑診例、診断不明の死亡例などを含めた埋没症例が多数存在していることが危惧される。本研究ではリケッチア

感染症の診断体制の現状を把握し、今後の対策を提案することを目的とする。つつが虫病血清型の多様化を背景とした確定診断への対応については、レファレンス体制の再整備が急務である。早期診断・早期治療体制の構築は、日本紅斑熱や SFTS までも含めたダニ媒介性感染症全般における共通する問題点とも考える。

重症化を抑制し生命を救うことも重要な課題である。リケッチア敗血症にともなう全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)の制御が重症化回避のために重要であることがこれまでの研究より示唆されてきた。本研究では SIRS の病態背景にある高サイトカイン血症の制御に係る新規テトラサイクリン系薬(tigecycline: TIGE)の有効性についても注目した。

B. 研究方法

1. 福井大学病院近隣において確認されたつつが虫病

この3年間に4例、4血清型のつつが虫病が、福井県鯖江市、永平寺町、大野市に加え、石川県金沢市において確認された。それぞれの血清型が Gilliam 型、Shimokoshi 型、Kawasaki 型、Kuroki 型であった(図1)。この4例の詳細な臨床所見、検査値および血中サイトカイン値を比較検討した。それぞれの症例の重症度と臨床所見および検査値との関連性を評価した(表1)。

2. 我が国において2013年に経験された重症リケッチア感染症症例

2014年1月12日に大津市において第6回日本リケッチア症臨床研究会および第20回リケッチア研究会を合同開催した。本合同研究会では32件の報告がなされた。本稿では

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

Minocycline(MINO)は抗リケッチア活性を有する抗菌薬である。つつが虫病では特効的作用を示し得るが、日本紅斑熱では有効性を示さないことが多く、ニューキノロン系薬との併用による工夫がなされた救命例の報告が増加している。一部のリケッチア感染症では、標準治療が確立されず試行錯誤されているのが現状である。その様な背景のもと近年、新規テトラサイクリン系薬として TIGE が臨床的に使用可能となったことが注目される。リケッチア感染症治療の選択肢の一つになり得るかどうかが、その可能性について検討を始めた。ヒト単球系 THP-1 細胞を用い、MINO, doxycycline (DOXY)および、TIGE を用いて代表的炎症性サイトカインである TNF- α 産生に与える影響を検討した。

4. 2013 年における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

当病院の感染制御部では毎日 24 時間体制で、院内外の感染症に関連する相談を受け付けている。2013 年の 1 年間の具体的なコンサルテーションを解析した。

5. 倫理面への配慮

本研究における倫理に関する条件は、福井大学倫理委員会により承認されている。

承認番号:倫審 24 第 28 号(平成 24 年 6 月 27 日)

課題名:リケッチア感染症における病態解析ならびに重症化機序解明に関する研究

(申請者:岩崎博道)

C. 研究結果

1. 当院近隣で確認された 4 血清型のつつが虫病 (表 2)

第 1 例～第 3 例は昨年の報告書にて詳細を報告した。第 4 例について以下述べる。64 歳男性で、金沢市在住、なめこ採りの際に感染したと考えられる。本症例は 2013 年 11 月に発熱、発疹を主訴として来院し、当初は蕁麻疹や IgM 抗体価が上昇していたことより麻疹が疑われた(後に麻疹の届け出は取り下げた)。エンピリックに投与された levofloxacin (LVFX) が無効であったため、リケッチア感染症を疑い MINO が投与され速やかに解熱した(図 2)。後に商業検査機関の検査結果よりつつが虫病的確定診断に至った。しかし商業機関からの報告は Karp および Kato 優位の抗体価上昇を示した。後に当方にて、標準 3 型も含め新規 3 型(Shimokoshi, Kawasaki, Kuroki)の血清型を確認したところ、Kuroki 型つつが虫病であることが判明した(表 3)。重症度スコアは 5 ポイントで、今回対象とした 4 例中 2 番目の重症例であった。昨年報告した 3 例(福井県鯖江市、永平寺町、大野市の事例)を含めて重症化の指標になり得るものを検討したところ、血小板数(PLT)、FDP、経過日数がそれぞれ強い重症度との相関を示した。AST(GOT)および、IFN- γ がそれぞれ次に高い相関係数を示した(表 4)。

2. 2013 年に確認された国内重症リケッチア感染症

2013 年度の第 6 回リケッチア症臨床研究会・第 20 回リケッチア研究会合同研究発表会(2014 年 1 月 12 日開催)において、重症あるいは死亡リケッチア感染症の報告がなされた。熊本県上天草市立上天草総合病院から、熊本県で初の日本紅斑熱死亡例が報告された。

その他、市立宇和島病院からは DIC を呈した夫婦発症の日本紅斑熱例、伊勢赤十字病院から感音性難聴を合併した日本紅斑熱重症例が報告された。つつが虫病では、金沢医療センターから、前項で示した Kuroki 型の症例の他、白河厚生総合病院および太田西ノ内病院から多数の症例を対象とした福島県発症のつつが虫の臨床的特徴が紹介された。その他、確定診断には至らなかったもののリケッチア感染症が強く疑われた多くの事例も紹介された。本年度はさらに、リケッチア感染症が鑑別診断に含まれた SFTS 症例も 4 件紹介された。以上の様な重症例や死亡例を発掘するために、本研究会は臨床医にとって、極めて重要な情報確認の場となっている。

3. Tigecycline によるサイトカイン産生修飾

Pseudomonas aeruginosa の LPS 刺激による実験系において、MINO または DOXY に比較し、TIGE において 1 時間後に TNF- α 産生抑制効果が認められた(図3)。今後、TNF- α 産生に参与するシグナル伝達系において TIGE の与える影響について MINO や DOXY との差異を明らかにしたい。

4. リケッチア感染症に関するコンサルテーション

福井大学医学部附属病院では、感染症診療および感染対策等の病院横断的な感染症に係わる諸問題点を効率的に解決することを目的として、感染制御部が設置されている。感染制御部では感染症に関連する様々な問題点、疑問点に対してコンサルテーションを受け、即時に対応している。

2013 年 1 年間(1 月～12 月)において、882 件のコンサルテーションを受けた。その内訳は

病原体やその診断関連が 593 件(67.2%)と最も多く、そのうちリケッチア感染症および SFTS 関連の問い合わせが 83 件(全体の 9.4%)を占めた(図4)。

D. 考察

臨床医はリケッチア感染症を疑った場合、診断するためには、標準化した診断方法が確立していないため苦悩を伴うものである。これらのリケッチア感染症はいずれも 4 類感染症に分類されるが、確定診断ができない限り報告することができない。しかし、つつが虫病では商業検査機関で外注検査に依頼した場合、Gilliam, Karp, Kato の標準 3 型しか確認できない。本報告でもあるように、最近では Shimokoshi 型が広く本州に分布することが確認される現状を踏まえると、標準 3 型に加えて Shimokoshi, Kawasaki, および Kuroki 型を加えた 6 型のスクリーニングを行う必要があると考えられる。さらに日本紅斑熱においては、商業検査機関での対応は現在できていない。都道府県によっては、保健所が適切な対応を取っているところもあるが、診断体制が整っていないところも存在する。そのような地域では適切な診断や治療が行われな可能性もある。毎年多くの症例を経験している地域(三重県、熊本県等)では、日本紅斑熱の診断体制はすでに確立していると考えられる。しかし、確定例が少ない、またはまだ報告例のない都道府県では、適切に診断できず埋没してしまうことが多いと考えられる。日本リケッチア症臨床研究会やリケッチア研究会の報告でもみられるように、重症の症例は毎年経験されているが、確定には至らない多くの症例が潜在することも推測された。この様な事態に鑑み、診断体制を確立するために本研究では、リケッチア感染症

(つつが虫病、日本紅斑熱)の発掘作業を続けている。

更に、2013年度は新興感染症であるSFTSが鑑別に加わった。リケッチア感染症同様、ダニ類の媒介する感染症であるため、本研究においてもSFTSは極めて重要な位置を占めているものと考ええる。

E. 結論

リケッチア感染症の診断体制はまだ我が国では十分に確立されてはいない。未だにリケッチア感染症に罹患して死亡する患者が存在することを考えると、臨床現場の医師が適切にアクセス可能なレファレンス体制を作ることが、直近の大きな課題である。

リケッチア感染症およびSFTSが含まれるダニ媒介性感染症は、現在感染患者発掘が極めて重要な時期である。診断されずに既に亡くなった症例も多数潜在していることが推測されることより、今後、適切に本疾患が治療されるために、本研究班を通して、早期診断体制の確立を目指したい。

F. 健康危険情報

あり(総括研究報告書に記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 161: 99-109, 2013.

- 2) 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.
- 3) 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. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第2版), 症候群から感染性単一疾患までを含めて. 上巻 病原体別感染症編. 日本臨牀社(大阪), pp 288-291, 2013.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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).
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
2. 学会・研究会発表
- 1) 岩崎博道. 日常診療でよく診る感染症について考える. ～中等症・重症感染症の治療を中心に～ 不明熱. 第17回適正抗菌化学療法研究会シンポジウム, 2013, 1.
- 2) 岩崎博道. 血液疾患領域における発熱性好中球減少症のマネジメント. 第7回長崎難治性感染症研究会 特別講演, 2013, 2.
- 3) 嶋田章弘, 飛田征男, 山下政宣, 木村秀樹, 塚本 仁, 室井洋子, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道. 黄色ブドウ球菌分子疫学キットの使用経験－複数回測定の意味について－. 第28回日本環境感染学会総会, 2013, 2.
- 4) 高田伸弘, 矢野泰弘, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 山本正悟, 藤田博己, 石畝 史. 西日本域としての福井県で初確認されたシモコシ型つつが虫病の感染環調査 2012 年. 第 65 回日本衛生動物学会大会, 2013, 4.
- 5) 田居克則, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 岸 慎治, 山内高弘, 浦崎芳正, 吉田 明, 上田孝典. 日本紅斑熱およびつつが虫病患者における血清サイトカイン・ケモカイン濃度の比較. 第 110 回日本内科学会総会, 2013, 4.
- 6) 池ヶ谷諭史, 細野奈穂子, 岩崎博道, 津谷 寛. 気道病変を伴い生物学製剤を用いた再発性多発軟骨炎. 第 57 回日本リウマチ学会総会, 2013, 4.
- 7) 岩崎博道. 関節リウマチ診療における生物学的製剤の位置づけ. 福井県薬剤師会学術講演会 特別講演 ～新薬の適正使用のために～, 2013, 5.
- 8) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 田居克則, 重見博子, 上田孝典, 高田伸弘. 福井県内で確認された 3 型(Gilliam, Shimokoshi, Kawasaki)のつつが虫病の臨床的特徴. 第 87 回日本感染症学会総会学術講演会, 第 61 回日本化学療法学会総会, 2013, 6.
- 9) 池ヶ谷諭史, 田居克則, 大岩加奈, 岩崎博道, 上田孝典. Febrile neutropenia に対する TAZ/PIPC の成績. 第 87 回日本感染症学会総会学術講演会, 第 61 回日本化学療法学会総会, 2013, 6.
- 10) 飛田征男, 嶋田章弘, 山下政宣, 木村秀樹, 岩崎博道. 肺炎クラミジア迅速遺伝子検査の基礎的検討. 第 87 回日本感染症学会総会学術講演会, 第 61 回日本化学療法学会総会, 2013, 6.

- 11) Miyamoto K, Mahara F, Fujita H, Tai K, Iwasaki H. The combination treatment for Japanese spotted fever patient with tetracycline and newquinolone. 28th International congress of chemotherapy and infection, 2013, 6.
- 12) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Ueda T. Minocycline reduces cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibition of I κ B kinase α/β . 28th International congress of chemotherapy and infection, 2013, 6.
- 13) 岩崎博道. SFTS の臨床について. 特別シンポジウム. 第 31 回北陸病害動物研究会, 2013, 7.
- 14) 岩崎博道. 動物由来感染症への対応～マダニ、ツツガムシなど～. 奥越地域保健・福祉・環境関係職員研修会 特別講演, 2013, 7.
- 15) 岩崎博道. 感染制御は病院に何をもちますか?. 第 13 回福井大学医学部同窓会白翁会学術講演会 特別講演, 2013, 8.
- 16) 大槻希美, 津谷 寛, 岩崎博道, 上田孝典. 好中球 CD64 測定により速やかに間質性肺炎の治療を計画できた RA. 第 25 回中部リウマチ学会, 2013, 9.
- 17) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史. 発熱性好中球減少症のマネジメント. 第 75 回日本血液学会学術集会コーポレートセミナー, 2013, 10.
- 18) Inai K, Noriki S, Iwasaki H, Ueda T, Naiki H. Clinicopathological analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis. 第 75 回日本血液学会, 2013, 10.
- 19) Ikegaya S, Oiwa K, Okura M, Matsuda Y, Takai M, Tai K, Kishi S, Yamauchi T, Urasaki Y, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T. Clinical efficacy of doripenem for the treatment of febrile neutropenia. 第 75 回日本血液学会, 2013, 10.
- 20) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Ueda T. Corynebacterium sepsis and transfusion related acute lung injury during induction therapy for AML. 第 75 回日本血液学会, 2013, 10.
- 21) Oiwa K, Okura M, Matsuda Y, Takai M, Tai K, Ikegaya S, Kishi S, Yamauchi T, Urasaki Y, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T. Assessment of procalcitonin and CRP in patients with hematological disease and fever. 第 75 回日本血液学会, 2013, 10.
- 22) 岩崎博道. 総合病院における感染管理の多様性. 第 7 回京滋感染管理 UP to DATE 特別講演, 2013, 9.
- 23) 岩崎博道. 感染対策地域連携の 2 年目を迎えて—感染防止対策加算の解釈と今後の展望—. 第 53 回日臨技近畿支部医学検査学会シンポジウム, 2013, 10.
- 24) 岩崎博道. コンプロマイズドホストの感染制御. 第 11 回滋賀耐性菌研究会 特別講演, 2013, 10.
- 25) 田居克則, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田