

201420017A

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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

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26年度 総括・分担研究報告書

平成27 (2015) 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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

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26年度 総括・分担研究報告書

平成27 (2015) 年 3 月

研究代表者 安 藤 秀 二
(国立感染症研究所)

平成 26 年度 新型インフルエンザ等 新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

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（平成 26 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

1. 北海道における新規新興回帰熱群ボレリアの発見と
その保菌動物・媒介マダニに関する疫学研究 ---- 21
研究分担者：川端 寛樹（国立感染症研究所・細菌第一部）
2. 新興回帰熱の分子疫学調査研究 ----- 29
研究分担者：高野 愛（山口大学共同獣医学部）
3. 北海道におけるマダニ刺咬の現状に関する調査 ----- 37
研究分担者：川端 寛樹（国立感染症研究所・細菌第一部）
4. 新興回帰熱病原体 *Borrelia miyamotoi* の薬剤感受性 ----- 43
研究分担者：川端 寛樹（国立感染症研究所・細菌第一部）
5. 実験マウスを用いた新興回帰熱の感染病態解析 ----- 49
研究分担者：高野 愛（山口大学共同獣医学部）
6. ダニ媒介性病原体の伝播機序の解明と制御法の開発 ----- 57
研究分担者：今内 寛（北海道大学大学院獣医学研究科）
7. アナプラズマ症の血清検査による実態調査 ----- 67
研究分担者：大橋 典男（静岡県立大学食品栄養科学部）
8. リケッチア等の分離株に関するゲノム解析 ----- 75
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）
9. 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 ----- 81
研究分担者：岩崎 博道（福井大学医学部）
10. 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日本海側の紅斑熱～ ----- 93
研究分担者：高田 伸弘（福井大学医学部）
11. 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 2014 ---- 105
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）
12. リケッチア症を主体としたダニ媒介性感染症における病原診断法の
改良・開発 2014 ---- 113
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）

13. マダニ起因性疾患の検査診断 ～フィールド視点での Dot-ELISA および刺し口紅斑の検討～ -----	123
研究分担者：高田 伸弘（福井大学医学部）	
14. ダニ媒介感染症の調査研究における共通ツールの検討 ～マダニ形態同定用アーカイブ作成の試み～ -----	131
研究代表者：安藤 秀二（国立感染症研究所・ウイルス第一部）	
15. 国内リケッチア症の実験室診断に関する全国状況調査 -----	137
研究分担者：岸本 壽男（岡山県環境保健センター）	
16. 全国地方衛生研究所における節足動物媒介感染症の実験室診断状況 -----	149
研究代表者：安藤 秀二（国立感染症研究所・ウイルス第一部）	
17. ラボネットワークの構築と課題に関する検討(平成 26 年度) -----	159
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リケッチア症検査技術の 向上・維持および啓発について ---	163
佐藤 寛子 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 ―第 3 報― -----	169
山本 徳栄 ほか	
3. PCR-RFLP 法を中心とした分子生物学的マダニ同定法の検討 -----	173
赤地 重宏 ほか	
4. 近畿ブロックにおけるマダニ類のフィールド調査に関する 研修会について -----	179
寺杣 文男 ほか	
5. 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 -----	183
寺杣 文男 ほか	
6. 中国四国地域におけるリケッチア症を含むダニ媒介性感染症の 実験室診断に関する状況調査 ---	189
濱野 雅子 ほか	
7. 鹿児島県薩南諸島のリケッチア症について -----	195
御供田 睦代 ほか	
8. 宮崎県におけるリケッチア症及び SFTS の現状 -----	201
野町 太朗 ほか	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	207

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

病原体、媒介ダニ、動物による複雑な感染環の疾患群に対応する恒久的体制構築を目指し、リケッチア、ボレリア、アナプラズマ、各疾患の共通課題についてさらに調査、研究を進めた。

ボレリア症では、*Borrelia lonstari/B. thaileri*-complex の生態学的調査から、北海道のエゾシカが保菌していることを初めて明らかにした。また本州及びモンゴルのマダニの分子疫学調査から、東海以北に *B. miyamotoi* が浸潤し、モンゴル北部にも分布していた。医療機関の協力のもと北海道のマダニ人刺咬情報を収集、新興回帰熱病原体等の感染リスクを検討。さらに実際に治療に使われる可能性がある抗菌薬への薬剤感受性を調べた。同時に、病態動物モデル開発で *B. miyamotoi* 株間でもマウス感染性が異なる可能性が示された。また、ダニ媒介感染症共通予防策となる抗ダニワクチン開発のためのダニ因子解析を進めた。

アナプラズマ症では、2 種の細胞で培養した *Anaplasma phagocytophilum* を抗原とした免疫蛍光抗体法(IFA)と 3 種の組換え蛋白質抗原による Western blotting の結果、新たに陽性を示す血清を発見した。IFA と組換え蛋白質抗原 Western blotting 法の血清診断の組み合わせは有効で、より詳細なエピトープ解析が必要である。

リケッチア症では、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、ラボと臨床の迅速連携を可能とする試みを継続させ、啓発の科学的根拠となる新たな知見を全国で蓄積、報告した。また、検査系の改良・開発では、血清診断における Dot-ELISA の現場への導入や既法の改良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臨床分離株の収集、整理、解析を積極的に進め、*Rickettsia japonica* と他の紅斑熱群リケッチアの全ゲノム解析や *Orientia tsutsugamushi* の多様性の MLS 情報を一段と蓄積した。

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なるマダニ類のカラー同定アーカイブの作成を行った。

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、国内で報告された様々なダニ媒介感染症個々の症例の臨床相互評価を行った。一方、疑い症例の実験室診断の対応調査において、およそ 80%が原因不明に終わっていることから、ダニ媒介感染症の総合的対策のより効果的な構築が必要であることが示された。

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, 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ていた。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っている。リケッチア症の重症化や死亡例が毎年報告され, 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, 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, 等の検討を目的に, 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) 北海道における新規回帰熱群ボレリア発見と保菌動物・媒介マダニに関する疫学研究: 2011年7月から2013年8月, エゾシカより採血, マダニは2012年, 2013年の5月から9月に採取した材料を用いてPCRによりボレリア DNA の検出とその塩基配列決定, 系統解析を行い, また qPCR により genome copy 数を推定した。

2) 本州と海外での新興回帰熱分子疫学調査: 本州各地およびモンゴル国北部においてマダニを採取し, 分離・検出後, MLST 解析を行った。

3) 北海道におけるマダニ刺咬の現状に関する調査: 北海道 A 病院を受診したマダニ刺咬症に吸着していた虫体の同定と病原体検出を行った。

4) 新興回帰熱 *B. miyamotoi* の薬剤感受性: AMPC, CXM-AX, CTRX, DOXY, MINO, EM, CAM について, *B. miyamotoi* 5 株, 対照となるライム病群ボレリア *B. bavariensis* に対する Minimal Inhibition concentrate (MIC) と Minimal borreliacidal concentration (MBC) を測定した。

5) 実験マウスを用いた新興回帰熱の感染病態解析: C3H/HeNCrj マウス, C57BL/6j マウスに *B. miyamotoi* を接種, 接種 6 日目に安楽殺, 全採血と臓器採取を行ない, 遺伝子と抗体検出に供した。

6) ダニ媒介性病原体の伝播機序の解明と制御法の開発: Schneider 2 (S2) 細胞を用いた組換え Salp15 Iper を作製し, Solid-phase overlay assay によりボレリア菌 OspC との結合を検討した。また, 抗ボレリア菌血清存在下における組換え Salp15 Iper によるボレリア菌保護作用, ボレリア菌伝播促進機能についてマウス感染実験により評価した。

2. アナプラズマ症に関する研究(大橋)

1) アナプラズマ症の血清検査による実態調査: *A. phagocytophilum* の HL60 と THP-1 感染細胞を IFA 抗原とし, P44-47E と P44-60, P44-18ES 外膜蛋白質を昆虫由

来無細胞系のインビトロ発現システムを利用して発現, Western blot 法の抗原とし, 不明熱患者血清について解析した。

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, MZ08014 株), *R. heilongjiangensis* (Sendai-29 株), *R. sp* LON 株のゲノム解析: 各参考株の全ゲノム解析のブラッシュアップを行った。

2) 日本各地で分離された *R. japonica* 株のゲノム解析: 国内の協力機関により, *R. japonica* 分離株のゲノム DNA を準備いただき, 全ゲノム解析を実施した。

3) オリエンチア分離株の解析: 国内の多様な分離株に関し, 11 種類の house-keeping 遺伝子の Multi locus sequencing analysis (MLSA) をさらに進めた。

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) 2014 年に経験されたリケッチア感染症例の解析(岩崎): 学会, 研究会等で発表された症例を中心に, ダニ媒介感染症の症例情報を集積, 相互検討した。

2) リケッチア症における高サイトカイン血症(岩崎): リケッチア症重症化の背景に SIRS を誘導する過剰な高サイトカイン血症が推測される。つつが虫病, 日本紅斑熱, SFTS の急性期, 回復期を含む経時的な血中サイトカイン・ケモカイン濃度をマルチプレックスサスペンションアレイ, ELISA を用いて測定した。

3) MINO のオートファジー活性への影響(岩崎): 近年, 病原体除去に宿主細胞のオートファジー関与の報告もある。Western blot 法

でLC3-IとLC3-IIをマーカーとし、テトラサイクリン系薬のオートファジー制御を評価した。

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): 福井大学の2014年度について解析した。

5) マダニ刺し口紅斑の検討(高田): *Amblyomma testudinarium* (At), *Ixodes persulcatus* (Ip), *Dermacentor taiwanensis* (Dt)から摘出した唾液腺抽出液をBALB/cマウスに皮下注射して感作誘導し、5日後に左耳介に各抽出液を皮内注射して反応惹起、耳介の厚さ、注射前後の差(耳介腫脹)を炎症反応の指標とした。さらに、マウス頸部リンパ節を摘出し、RPMI1640(抗原刺激用抽出液添加)で単細胞浮遊液として培養、終了24時間前に³H-Thymidineを添加して細胞増殖反応を測定した。

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)

全国での調査ならびに支援を行った。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、*O. tsutsugamushi* Shimokoshi型の広がりを受け、より広い地域の保存サンプルについて再検討した。

6. 実験室診断系の開発、改良、評価

1) リケッチア症を主体としたダニ媒介性感染症における病原診断法の改良・開発(藤田ほか): 改良と開発を続けてきた実験室診断法としての間接免疫ペルオキシダーゼ(IP)反応、間接赤血球凝集(HA)反応、Weil-Felix(WF)反応について、2014年度診断依頼症例での適用実績から総括的に評価した。

2) Dot-ELISAの検討(高田): 紅斑熱菌体から抽出した常温安定な多糖抗原を用いた

Dot-ELISAについて、専門家レベルに加えて地域医療機関にも既知検査法との比較を依頼した。

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、藤田、高野)

1) 日本産マダニ類のカラー同定アーカイブの作成: 未経験者にはハードルが高かった形態同定を目的に、可能な限り各種マダニのステージごとに標本となる個体を収集、画像アーカイブ作成を行った。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. 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: 地方衛生研究所が地域毎の課題について検討した。

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、近畿ブロックの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の調査、検査に関する技術研修を行い、技術の継承を試みた。

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: 検査体制の情報を更新、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) 地域発信情報の整理: 各自治体の相談窓口ならびに独自の広報活動に関する情報を収集した。

5) 全国地方衛生研究所における節足動物媒介感染症の実験室診断状況: 近年多様で新規のダニ媒介感染症について注目が集まっていることから、各疾患の受け入れ態勢を調査した。

(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) 北海道における新規回帰熱群ボレリアの発見と保菌動物・媒介マダニに関する疫学研究: 235 頭のエゾシカ血液検体のうち 10.6% から *Borrelia* DNA が検出された。採取地間で有意の差が見られた。また幼獣群でその陽性率が高かった。検出された DNA の塩基配列は全て *B. lonstari* に近縁な未知の *Borrelia* 種であった。旗ずり法で採取したマダニの検討では、エゾシカ血液より検出された *B. lonstari* 近縁種であった。qPCR の結果、エゾシカは本ボレリアによる菌血症を呈していたと推定された。

2) 本州と海外での新興回帰熱分子疫学調査: 本州でもシュルツエマダニが生息している東海以北には *B. miyamotoi* が浸潤し、さらに、モンゴル北部にも分布しており、その陽性率は北海道よりも優位に高かった。

3) 北海道におけるマダニ刺咬の現状に関する調査: ライム病群ボレリアの保有率はシュルツエマダニ 40.9%、ヤマトマダニ 50.0%、またシュルツエマダニ1個体より回帰熱群ボレリア DNA が検出された。

4) 新興回帰熱 *B. miyamotoi* の薬剤感受性: DOXY, MINO に対する MICs は試験したボレリア株全てで、0.0313 - 0.25 $\mu\text{g/ml}$, CXM-AX, CTRX においても 0.0313 - 0.5 $\mu\text{g/ml}$, EM, CAM は 0.002-0.0625 $\mu\text{g/ml}$ であった。他方、AMPC 感受性は、*B. miyamotoi* と *B. bavariensis* で異なる

MICs であった。*B. miyamotoi* の各抗生物質 MBCs は *B. bavariensis* とほぼ同一の値を示したが、AMPC による MBCs は全ボレリア株で 16 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

5) 実験マウスを用いた新興回帰熱の感染病態解析: 親株を接種したマウスからは DNA が検出された一方、段階希釈法にてクローン化した株を接種したマウスからは検出されなかった。また、本州のマダニ由来株についても検出されなかった。抗体反応も低下していた。

6) ダニ媒介性病原体の伝播機序の解明と制御法の開発: 組換え Salp15 Iper は *B. burgdorferi*, *B. garinii* 及び *B. afzelii* の OspC と結合した。また、抗血清を用いて組換え Salp15 Iper のボレリア菌保護機能を評価したところ、有意に生存ボレリア菌数が上昇した。また、マウス実験から、感染局所では組換え Salp15 Iper-2 と反応させた群においてボレリア菌感染量が増加し、ボレリア菌が血行性に播種する組織では Salp15 Iper-1 反応群でボレリア菌感染量が増加する傾向がみられた。

2. アナプラズマ症に関する研究(大橋)

1) アナプラズマ症の血清検査による実態調査: アナプラズマ症検査の依頼があった、和歌山県、岡山県、長野県、鹿児島県の不明熱について、THP-1 および HL60 感染細胞抗原による IFA を行った。続いて、組換え蛋白質抗原とこれらの患者血清との反応性を調べた結果、IFA で THP-1 感染細胞に反応した血清はそのほとんどが P44-47E あるいは P44-60 (THP-1 で発現) に反応、IFA で HL60 感染細胞と反応した血清は P44-18ES (HL60 で発現) と結合することが明らかとなり、IFA の結果とほぼ一致した。

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, MZ08014 株), *R. heilongjiangensis* (Sendai-29 株), LON 株のゲノム解析: PacBio による解析の結果等から, MZ08014 株の配列が間違っている可能性が示唆されたため現在再確認を行っている。rOmpA 遺伝子に関しても, 両株が同一の配列を有する可能性が高い。Sendai-29 株の環状染色体は 1,279,159 bp であり, プラスミドは存在しない。アノテーションは完全に終了していないが, 中国株(054 株)の染色体との DNA 配列比較では, 78 SNPs と 10 の small InDel が検出されている。従って, 両株の類似性は非常に高いものの, *R. japonica* 株間ほどのレベルではない。LON-90 株の環状染色体 1,325,627 bp であり, やはりプラスミドが存在しない。

2) 日本各地で分離された *R. japonica* 株のゲノム解析: 現在, 24 株のゲノム解析を進めている途中である。これらの 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り, *R. japonica* の驚くべき遺伝的均一性が最終確認できるものと期待される。

3) オリエンチア分離株の解析: 以前に収集済みの本土株・台湾株を新たに培養し, 順次 DNA を調整して MLS 解析を進めた。一部は現在配列取得中であるが, 最終的には, 45 株のデータが揃う予定である。最終的な解析は, 全てのデータが揃った段階で実施することになるが, これまでのデータから, 池間島分離株(3 系統)のいずれもが, 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ほぼ確認できた。

4. 臨床面からの課題検討

1) 2014 年に経験されたリケッチア感染症例の解析(岩崎): 2014 年に各地で経験されたリケッチア症およびダニ媒介感染症の情報から, 非特異的臨床症状, 新規検査法の適用, 一般病院での対応, 院内感染対策が示された。

2) 血中サイトカインの変動(岩崎): SFTS 症例と過去に検討したつつが虫病と, 日本紅斑熱血清中各種サイトカイン濃度の変動, 臨床所見を比較解析した。各疾患群の最高体温は日本紅斑熱, SFTS, つつが虫の順に高値を呈した。TNF- α は急性期に日本紅斑熱がつつが虫病より有意に高値を示し, SFTS はその中間であった。

3) MINO のオートファジー活性への影響(岩崎): LPS 刺激の実験系で, MINO 添加では 6 時間後に LC3-II の顕著な増強を認め, オートファジー誘導が示された。

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): 2014 年 1 年間の 1,055 件のコンサルテーションの内, リケッチア, リケッチア症関連は 15.5%を占め, 昨年の 11.4%より, 件数で 42%上昇した。

5) マダニ刺し口紅斑の検討(高田): 検討したいずれのマダニ唾液腺物質によってマウスに遅延型アレルギー反応を誘導することができ, 唾液腺物質に対する感作が成立したマウスでは, 皮膚所属リンパ節細胞が特異抗原刺激によって増殖反応を示した。At と Dt の唾液腺物質には高い免疫学的交差反応性が認められたが, Ip とは交差性が低かった。

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。

①福井県の多発地の住民と地域野鼠類の抗体検査から、Shimokoshi 型 *O. tsutsugamushi* 感染は、確認された症例に倍の潜在が示唆された。その分布は少なくとも近畿北半まで広がることが示唆された。②宮古島の東南アジア系つつが虫病は続発、重症化も目立つことから対策が続けられている。③日本紅斑熱の発生は従来の認識以上に日本海側に潜在することを示した。④極東紅斑熱媒介種に係るマダニ調査では、媒介種のイスカチマダニが宮城県から再確認された。病原体の *R. heilongjiangensis* は検出されなかったが、同地域で採集されたキチマダニから紅斑熱群の不明リケッチア種が分離された。⑤かつての夏季四国型つつが虫病の一つ馬宿病の発生記録のあった香川県東かがわ市で媒介種(トサツツガムシ)の生息を再確認した。⑥鹿児島県では、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。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) リケッチア症を主体としたダニ媒介性感染症における病原診断法の改良・開発(藤田): つつが虫病 6 血清型, 紅斑熱, 発疹熱の同時対応においては、鑑別と同時に迅速な診断が可能ながら、紅斑熱と発疹熱に同時に陽性反応が見られた症例についての鑑別は IP 反応では限界もあることが分かってきた。
2) Dot-ELISA の検討(高田): ペア血清を用いた IgG 測定なら有用と分かった。

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, 藤田, 高野)

1) 日本産マダニ類のカラー同定アーカイブの作成: およそ 10 種について成虫(雌雄), 若虫, 幼虫の全ての画像を記録できた。他にも一部ステージの個体が得られなかったものの、相当数の画像アーカイブが作成できた。

8. 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等を行った。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た。

2) 地域ラボネットワーク構築に向けた活動: ダニ媒介性感染症に関する研修会(佐藤寛子・秋田県健康環境センター, 寺杣文男・和歌山県環境衛生研究センターほか)を実施した。

近畿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, マダニ媒介性新興感染症の知識の共有, マダニ採取, マダニの形態同定に関する技術研修を行い, ブロック内協同を進めた。また, 東北地域で, 分離培養技術継承のための研修を行った。

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: 平成 24 年度に比較し, つつが虫病において新型を抗原として追加した施設が 2 施設, 標準型追加施設が 1 施設あった。遺伝子診断は, 40 施設(50.6%)で実施され, 前回調査より 4 施設増えた。日本紅斑熱は遺伝診断を実施施設が 38 施設から 42 施設になった。

4) 全国地方衛生研究所における節足動物媒介感染症の実験室診断状況: SFTS 検査依頼時、条件なしに常に他のリケッチア等のダニ関連感染症の検査を実施する施設は、調査した 79 施設中 4 か所(5%)にとどまり、実施しないとした施設は 34 施設(43%)であった。その他の施設は患者情報に基づいて判断、依頼により他の検査も実施していた。調査対象期間、SFTS 検査(635 症例)と同時にリケッチア他の検査も実施した 41 施設において、25 例のリケッチア症(日本紅斑熱、つつが虫病等)のほか、ライム病やデング熱の症例も確認されていた。同期間 NESID 登録の SFTS103 例を参考値とすると、ダニ関連で SFTS が疑われた 635 症例のうち、約 8 割の症例が原因不明となっている。

5) 地域発信情報の収集と整理: 相談窓口は保健所が最も多く(31 自治体)、次に保健所と地方衛生研究所の両方(20 自治体)、地方衛生研究所(14 自治体)、ついで本庁担当課などとなった。自治体独自のホームページは 48 自治体にあった。

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。本研究班を中心とした関連病原体の調査研究から、新規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明らかになってきた。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。

本年度、新興回帰熱 *B. miyamotoi* が北海道のみならず、本州やモンゴルでも分布していることがその系統的特徴とともに明らかになったことから、より広範に本ボレリアによる疾患に注意を促すことが必要であろう。また、マダニ刺口のリスク評価から、保有率等から推定されたライム病等の報告実数が少ないことから、その原因を明らかにする必要がある。さらに、米国の南部ダニ紅斑病(Southern tick associated rash illness: STARI)の推定病原体とされた *B. lonstari* やアフリカのウシボレリア症起因菌 *B. thaileri* に近縁の未知のボレリアをエゾジカが保有していることが確認された。ヒトの健康被害に結びつくか否か現時点で不明だが、近年のジビエブームもあり、他感染症対策同様、シカ肉加工時の作業者の安全確保などは推奨されるべきであろう。また、新興回帰熱に関し、*B. miyamotoi* 株を世界に先駆けて分離し、その薬剤感受性を示した本研究成果は、今後のガイドライン作成のための礎となると考えられる。

アナプラズマ症では、菌体表面に発現している抗原性状の違いが明らかになったことにより、さらに新規の患者の確認につながっている。血清診断では、抗原として利用できる国内の分離株が存在しないため、IFA による血清診断が困難であった。実際、IFA の血清診断には反応性が乏しい HL60 細胞に感染させた *A. phagocytophilum* 米国株を抗原として使用する以外に方法はなかった。しかし、我々の研究で、THP-1 細胞に感染させた米国株を抗原として用いることが比較的有効であることが判明し、この新たな知見は国内のアナプラズマ症の実態解明のために極めて重要と考えられる。国内患者の抗体検出に適切

なエピトープをより詳細に決定することにより、より効率の良い診断系の開発と患者対応に有効な知見が広がることが期待できる。

リケッチア症では、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がさらに進んだ。パイオリソースの基本情報となるゲノム解析から、日本紅斑熱の *R. japonica* の高い均一性、つつが虫病 *O. tsutsugamushi* の多様性についてもゲノム情報がさらに蓄積され、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てきており、より効率的診断技術につながることを期待された。

2014 年は臨床現場でリケッチア症を診断する際の背景が大きく変化した。リケッチア症を疑った場合、SFTS やデング熱の可能性も考慮し、鑑別を行うことが求められる時代となった。広く節足動物媒介性感染症として一連の疾患を考える必要が生じてきたと考えられる。つつが虫病と日本紅斑熱は現在我が国では最も患者数の多いリケッチア症であるが、いずれも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の検査では標準 3 型しか確認できない。近年は Shimokoshi 型が広く本州に分布することが指摘され、Kawasaki 型と Kuroki 型を加えた 6 型のスクリーニングが求められる。さらに日本紅斑熱では、商業検査機関での検査体制が現在まだできていないため、報告例が無いが、少ない都道府県では、適切に診断できず埋没してしまう症例も多い。しかし、この領域の感染症に多くの医師が興味を示し始め、さらには国民も深い関心を寄せている。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が限られるが、現行法では自治体を超えての検査依頼は、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。自治体に大きな格差があるため、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。その地道な継続と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、柔軟な人材の育成が急務である。

ダニ媒介性感染症について考える際、ダニという感染媒介形態全体を考え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、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。近年の多くの知見が報告され、一見、対策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。ダニ関連で SFTS が疑われた症例のうち、約 8 割の症例が原因不明となっており、同時に検討すべき日本紅斑熱なども検討されている症例は限られている。また、夏季の熱性疾患としてデング熱の国内感染も明らかになったことから、特定の疾患にとらわれすぎず、適切な判断が臨床現場、検査室相互の連携によって実施される必要性が示されたが、その対応が可能な現

場の人員が不足している状況は変わらず、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。

感染症の研究基盤となるゲノム情報の蓄積の他、病態動物モデル、マダニ因子による病原体の伝播機序やワクチンによる制御法などの基礎的研究においても本研究班により着実に進みつつある。それらも踏まえながら、国内のリケッチア症をはじめとしたダニ媒介性感染症、新興回帰熱やアナプラズマ症の実態も明らかにされつつあり、本研究班の成果がより広範な疾患群としての対策につながることを期待できる。

E. 結論

新興回帰熱、アナプラズマ症の国内発生が明らかにされるとともに、ゲノム情報やマダニの感染制御因子など基礎的な成果、また、リケッチア症をはじめとする既知の感染症の新たな情報を加え、ダニ媒介感染症を総合的に解析することにつながる多くの知見が、本研究班によって蓄積された。リケッチア症、ボレリア症、アナプラズマ症のみならず、ダニ媒介性感染症の対応には、病原体、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。多様な人材の協力によって総合的な対応を進め、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育成のためにも、ダニ媒介性感染症に関する研究活動を活発に継続する必要がある。

F. 健康危険情報

回帰熱、アナプラズマ症に関し、本年度も新たな患者が確認された。両疾患においても、リケッチア症と同様に多様性が示され、より広く、より多くの患者が潜在していることが危惧される。リケッチア症でも、古くから周知されたはずのつつが虫病の中に潜在した型が頻度高く見つかってきた事実、またわが国の東南アジア要素としての南西諸島西端に新たな型のつつが虫病、さらに日本海側にも潜在し得る紅斑熱など、従来とは異なった認識を要する点は危険回避に向けた情報である。

ダニ媒介感染症の国内での多様化により、より総合的な対応が必要である。リケッチア症の診断に至るまでは、SFTS やデング熱等の鑑別を必要とする現状、SFTS 疑いの患者の約 80%が原因不明であることも踏まえ、不幸な転帰に陥る患者が増加する可能性がある。特定の病原体に固執せず、国民に対し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。国民に本班研究の結果を広く広報することは重要と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamaguchi S, Cuong NC, Tra DT, Yen DH, Shimizu K, Tuan NQ, Yoshida L, Quynh LM, Anh DD, Ando S, Arikawa J, Parry CM, Ariyoshi K, Thuy PT: Clinical and Epidemiological Characteristics of Scrub Typhus and Murine Typhus among Hospitalized Patients with Acute Undifferentiated Fever in Northern Vietnam.

- Amer J Trop Med Hyg (in press)
- Murase Y, Konnai S, Yamada S, Githaka N, Isezaki M, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, Murata S, Ohashi K: An investigation of binding ability of *Ixodes persulcatus* Schulze Salp15 with Lyme disease spirochetes. **Insect Biochemistry and Molecular Biology** (in press)
- Kutsuna S, Kawabata H, Ohmagari N. Imported Lyme disease: **Internal Medicine**. (in press)
- Ogawa M, Fukasawa M, Satoh M, Hanada K, Saijo M, Uchiyama T, Ando S: The intracellular pathogen *Orientia tsutsugamushi* responsible for scrub typhus induces lipid droplet formation in mouse fibroblasts. **Microbes and Infection** 16(11): 962-966, 2014
- Takano A, Toyomane K, Konnai S, Ohashi K, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H: Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. **PLoS One** 9(8): e104532, 2014
- Lee K, Takano A, Taylor K, Sasika M, Shimozuru M, Konnai S, Kawabata H, Tsubota T: A Relapsing fever group *Borrelia* sp. similar to *Borrelia lonestari* found among wild sika deer (*Cervus nippon yesoensis*) and *Haemaphysalis* spp. ticks in Hokkaido, Japan. **Ticks and Tick-borne Diseases** 5: 841-847, 2014
- Andoh M, Ogasawara Y, Sakata A, Ito T, Fujita H, Kawabata H, Ando S: Isolation of spotted fever group Rickettsia, *R. tamurae* and *Candidatus R. kotlanii*, from *Haemaphysalis megasinosa* in Japan. **Vector Borne and Zoonotic Diseases** 14(9): 681-684, 2014
- Natsuaki M, Takada N, Kawabata H, Ando S, Yamanishi K: A case of tick-associated rash illness caused by *Amblyomma testudinarium*. **Journal of Dermatology** 41(9): 834-836, 2014
- Sato K, Takano A, Konnai S, Nakao M, Ito T, Kaneko M, Koyama K, Ohnishi M, Kawabata H: Human *Borrelia miyamotoi* infection in Japan. **Emerging Infectious Diseases** 20(8): 1391-1393, 2014
- Hidano A, Konnai S, Yamada S, Githaka N, Isezaki M, Higuchi H, Nagahata H, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, Murata S, Ohashi K: Suppressive effects of nutrophil by Salp16 Iper, a salivary gland protein, from *Ixodes persulcatus* Schulze tick. **Insect Molecular Biology** 23(4): 466-474, 2014
- Githaka N, Konnai S, Bishop R, Odongo D, Lekolool I, Kariuki E, Gakuya F, Kamau L, Isezaki M, Murata S, Ohashi K: Identification and sequence characterization of novel *Theileria* genotypes from the waterbuck (*Kobus defassa*) in a *Theileria parva* endemic area in Kenya. **Veterinary Parasitology** 202(3-4): 180-193, 2014
- Takano A, Fujita H, Kadosaka T, Takahashi T, 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. **Medical Entomology**

and *Zoology* 65(1): 13-21, 2014

Ali A, Tirloni L, Isezaki M, Seixas A, Konnai S, Ohashi K, da Silva Vaz Junior I, Termignoni C: Reprolysin metalloproteases from *Ixodes persulcatus*, *Rhipicephalus sanguineus* and *Rhipicephalus microplus* ticks. **Experimental and Applied Acarology** 63(4): 559-578, 2014

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 humans, Japan, 2010–2011. **Emerg. Infect. Dis** 20: 508-509, 2014

Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Takada N, Tamaki Y, Tabara K, Ueda T: Significantly higher cytokine and chemokine levels in patients with Japanese spotted fever than in those with tsutsugamushi disease. **J Clin Microbiol** 52: 1938-1946, 2014

Takahashi M, Misumi H, Gokuden M, Kadosaka T, Sato H, Fujita H, Yamamoto S, Takada N: Absorption of host hemolytic fluid by trombiculid mites (Acari:Trombiculidae). **Ann Rep Ohara Gen Hosp** 53: 21-32, 2014

Inai K, Noriki S, Iwasaki H: Risk factor analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: an autopsy study. **Virchows Arch** 465: 109-118, 2014

Takai M, Yamauchi T, Fujita K, Lee S, Ookura M, Kishi S, Urasaki Y, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T: Controlling serum uric acid using febuxostat in cancer patients at risk of tumor

lysis syndrome. **Oncol Let** 8: 1523-1527, 2014

Tsukamoto H, Higashi T, Nakamura T, Tano R, Hida Y, Muroi Y, Ikegaya S, Iwasaki H, Masada M: Clinical impact of a multidisciplinary team approach to the initial treatment of patients with hospital-acquired bloodstream infections at a Japanese university hospital. **Am J Infect Control** 42: 970-975, 2014

Tasaki T, Yamauchi T, Matsuda Y, Takai M, Ookura M, Lee S, Tai K, Ikegaya S, Kishi S, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T: The response to induction therapy is crucial for the treatment outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia. single-institution experience. **Anticancer Res** 34: 5631-5636, 2014

Inai K, Noriki S, Iwasaki H: Should prophylactic thrombolysis be routine in clinical practice? Evidence from an autopsy case of septicemia. **BMC Clin Pathol** 14: 6 doi: 10.1186/1472-6890-14-6, 2014

Yamauchi T, Tasaki T, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Negoro E, Kishi S, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T: Prognostic effect of peripheral blood cell counts in advanced diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-like chemotherapy: A single institution analysis. **Oncol Let** (in press)

Harasawa R, Fujita H, Kadosaka T, Ando S, Rikihisa Y: Proposal for 'Candidatus Mycoplasma haemomuris subsp. musculi' in mice, and 'Candidatus Mycoplasma haemomuris subsp. ratti' in rats. **International**

**Journal of Systematic and Evolutionary
Microbiology** (in press)

Oda S, Kabeya H, Sato S, Shimonagane A,
Inoue K, Hayashidani H, Takada N, Fujita H,
Kawabata H, Maruyama S: Isolation of
pathogenic *Yersinia enterocolitica* 1B/O:8 in
from *Apodemus* mice in Japan. **Journal of
Wildlife Diseases** 51(1): 260-264, 2015

da Silva RM, Della Noce B, Waltero CF, Costa
EP, de Abreu LA, Githaka NW, Moraes J,
Gomes HF, Konnai S, da Silva Vaz I, Ohashi K,
Logullo C: Non-Classical
Gluconeogenesis-Dependent Glucose
Metabolism in *Rhipicephalus microplus*
Embryonic Cell Line BME26. **International
Journal of Molecular Sciences and Hygiene**
16(1): 1821-1839, 2015

Parizi L, Sabadin G, Alzugaray M, Seixas A,
Logullo C, Konnai S, Ohashi K, Masuda A,
Itabajara da S: Vaz Jr. *Rhipicephalus
microplus* and *Ixodes ovatus* cystatins in tick
blood digestion and evasion of host immune
response. **Parasite and Vectors** : (in press)

Wu D, Wuritu, Yoshikawa Y, Gaowa,
Kawamori F, Ikegaya A, Ohtake M, Ohashi M,
Shimada M, Takada A, Iwai K, Ohashi N:
Molecular and serological survey of
Rickettsiales bacteria in wild sika deer (*Cervus
nippon nippon*) in Shizuoka prefecture, Japan:
High prevalence of Anaplasma species. **Jpn. J.
Infect. Dis**: (in press)

大蔵美幸, 山内高弘, 根来英樹, 細野菜穂子, 岸
慎治, 稲井邦博, 和野雅治, 松本加奈, 岩崎博道,
森田邦彦, 上田孝典: 同種骨髓移植後再発しドナ

ーリンパ球輸注療法により再寛解を得て13年後に
sudden blast crisis で再発した慢性骨髄性白血病.
癌と化学療法 41: 265-268, 2014.

岩崎博道: 診断の見逃しの多いつつが虫病.
Medical Tribune 47 (28): 10, 2014.

高田伸弘: つつが虫病. 小児疾患診療のための病
態生理1. 小児内科 46(増): 1059-1061, 2014.

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, 2014.

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.

藤田博己: 国内のマダニ相とマダニ感染症の現状.
殺虫剤研究班のしおり, 85: 3-8, 2014.

竹之下秀雄, 門馬直太, 藤田博己: 両手掌に紅斑
を呈した Kawasaki 型 *Orientia tsutsugamushi*
感染によるツツガムシ病の1例. 皮膚臨床, 56:
471-475, 2014.

竹之下秀雄, 門馬直太, 藤田博己: 2012年に当科
で経験したツツガムシ病. 加齢皮膚医学セミナー
2014年, 9: 25-31, 2014.

岸本壽男: 小児の治療指針3. 感染症リケッチア感
染症(つつが虫病, 日本紅斑熱) 小児科診, 診断と
治療社 2014年増刊号 77: 153-154, 2014

岸本壽男: グラム陰性細菌 リケッチア目, クラミジ
ア目 病原微生物学 基礎と臨床 荒川宜親ほか編
東京科学同人 p105-107, 2014

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12版 p307-315. 医

学書院, 2015

2. 学会発表

小川基彦, 佐藤正明, 西條政幸, 安藤秀二: つつが虫病リケッチア感染細胞を用いた ELISA 法のための抗原調整方法の検討, 第 88 回日本細菌学会, 岐阜(2015.03.26-28)

安藤秀二: 国内における病原体リケッチアの取り扱いの課題と診断への影響の考察. 第 7 日本リケッチア臨床研究会. 大津市(2015.01.10-11)

藤田博己, 藤田信子: リケッチア症との鑑別を要する類似疾患としての野兔病の現状. 第 7 回日本リケッチア症臨床研究会. 大津市(2015.01.10-11)

成田 雅, 千葉一樹, 門馬直太, 藤田博己: 福島県のつつが虫病 時期と場所から診断へ. 第 7 回日本リケッチア症臨床研究会. 大津市 (2015.01.10-11)

岸本寿男, 濱野雅子, 木田浩司, 磯田美穂子, 藤原香代子, 松岡保博, 藤井理律志: 岡山県におけるダニ媒介感染症に関連するマダニ調査について. 第 7 回日本リケッチア症臨床研究会, 滋賀 (2015.01.10-11)

御供田睦代, 岩元由佳, 中堂園文子, 岩切忠文, 福盛順子, 藤田博己, 山本正悟, 角坂照貴, 高橋 守, 川端寛樹, 本田俊郎, 坂元修治, 蔵元 強, 北野智一, 矢野浩二, 藤田信子, 島崎裕子, 門馬直太, 安藤匡子, 高野 愛, 矢野泰弘, 糸川健太郎, 田原研司, 及川陽三郎, 川森文彦, 大橋典男, 高田伸弘, 安藤秀二: 薩南諸島のリケッチア症について. 第 21 回リケッチア研究会. 東京(2014.12.21)

山本徳栄, 近真理奈, 伊佐拓也, 杉山 郁, 根岸 努, 新井陽子, 小山雅也, 三田和正, 岸本寿男, 安藤秀

二: 埼玉県内のイヌ, ネコにおける *Coxiella* 属および *Rickettsia* 属に対する血清抗体価—第 3 報—, 第 21 回リケッチア研究会. 東京 (2014.12.21)

小川基彦, 佐藤正明, 西條政幸, 安藤秀二: つつが虫病リケッチア感染細胞を用いた ELISA 法のための抗原調整方法の検討, 第 21 回リケッチア研究会. 東京 (2014.12.21)

濱口杉大, Ngo Chi Cuong, Doan Thu Tra, Yen Hai Doan, 清水健太, Nguyen Quang Tuan, 吉田レイミント, Le Quynh Mai, Dang Duc Anh, 安藤秀二, 有川二郎, Christopher M. Parry, 有吉紅也, Pham Thanh Thuy: 北ベトナムにおけるツツガムシ病とネズミ発疹熱の臨床疫学像の検討, 第 21 回リケッチア研究会. 東京 (2014.12.20-21)

池ヶ谷朝香, 小柳純子, 佐原啓二, 川森文彦, 大橋典男: 静岡県におけるつつが虫の動向. 第 21 回リケッチア研究会. 東京 (2014.12.21)

竹之下秀雄, 本庄 浩, 岡本裕正, 千葉一樹, 藤田博己: 2014 年当科で経験したツツガムシ病. 第 21 回リケッチア研究会. 東京(2014.12.20-21)

山藤栄一郎, 平良雅克, 藤田博己: ツツガムシ病と日本紅斑熱の重感染を来した 1 例. 第 21 回リケッチア研究会. 東京 (2014.12.20-21)

藤田博己, 鈴木和男, 森田裕司, 藤田信子: 和歌山県の野生哺乳類におけるダニ媒介性リケッチア類の抗体保有状況調査. 第 21 回リケッチア研究会. 東京 (2014.12.20-21)

佐藤寛子, 村井博宣, 藤田博己, 柴田ちひろ, 安藤匡子, 秋野和華子, 齊藤志保子: 秋田県における *Rickettsia helvetica* 保有マダニ刺咬例初確認と感染推定地調査. 第 21 回リケッチア研究会. 東京 (2014.12.20-21)