

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)
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リケッチア病原体の解析とリスク分類に関する研究

研究分担者 安藤秀二 国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
研究協力者 佐藤正明 国立感染症研究所ウイルス第一部・研究員
小川基彦 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

研究要旨:感染症法の病原体管理規定からリケッチア研究に大きな制限がかかり、国内のリケッチア研究に停滞を招いている。一方、リケッチアの多様性が国内外で広がり、報告される個々のリケッチアに関してリスク分類を見直す必要性にも迫られている。本年度は、現在、国内外で報告、確認されるリケッチアの多様性を確認するとともに、それぞれの特性を把握する試みを行い、リケッチアのより適切な管理と研究環境を改善する試案を試みた。その結果、リケッチアは従来から知られる極めて病原性が強いものから、分子生物学的解析では同じグループに分類されるものの、病原性はなくマダニの共生体にすぎないものまで報告されている。このことから、単に分子生物学的情報による分類ではなく、リケッチアそれぞれの病原性、感染経路、自然界での生存様式等を総合的に考慮し、適切な取り扱い、必要以上の制限で研究等の停滞のマイナス面が過度にすぎないようにするルールが必要である。

A. 研究目的

リケッチアの多様性が広がる中、非病原性、弱病原性と考えられるものも増え、一律なリスク評価が、リケッチア症の診断・治療のための適切な研究を進めることを遅らせている。

研究分担として、リケッチアと類似病原体の性状を文献学的に整理、網羅的にその情報を整理、適切なリスク評価・分類により、ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析と研究が進展するよう、

また、新興感染症病原体として新たに出現するリケッチア病原体の性状解析を適切に行う上で必要な基盤整備のため、リスク評価を迅速にすることを目的としている。

本研究班において、リケッチアに関するリスク評価の試みには平成 25 年度から参加し、現在の国内外の Select Agent としてのリケッチアの取り扱いについて検討した。本年度は、国内外で報告されているリケッチアの多様性について確認し、

国内でのリケッチアの適切な取り扱いについて考察することを目的とした。

B. 研究方法

1) 国内外のリケッチアの多様性情報の収集

国内で分離解析された各種リケッチアに関する情報、患者情報とともに、海外の各種リケッチアに関する情報を文献収集等により集積し、それぞれの病原性、感染経路、致死率、治療法の有無、疫学等の情報を集積、整理した。

2) リケッチア等による実験室感染情報の収集

学術文献、著述等からリケッチアが原因となった実験室感染情報を集め、その発生状況や転帰、背景を検討し、多様性情報と総合して各種リケッチアの取り扱いについて考察した。

(倫理面からの配慮について) なし

C. 研究結果

1) リケッチアの多様性に関する情報整理

狭義のリケッチア(リケッチア科)は、大きく分けて、つつが虫病オリエンチア属 *O. tsutsugamushi*, *R. prowazekii* と *R. typhi* 等が病原性として知られる発疹チフス群リケッチア属、日本紅斑熱の *R. japonica* や *R. rickettsii*(ロッキー山紅斑熱), *R. conorii*(地中海紅斑熱)等の多様な種からなる紅斑熱群リケッチア属、そして、発疹チフス群と紅斑熱群の中間に位置する Ancient group *Rickettsia* がある。特に、紅斑熱群リケッチアは、今日の微生物学分類の基本となっている分子系統解析から年々多くの種、また新種候補が増え続け

ている。表1~4に2005年と2013年に Parola らによりまとめられた情報を基本に示すと、2005年時点でも17種あった病原性紅斑熱群リケッチアは2013年には20種になり、病原性不明に至っては20数種の種(または株)から50を超える。

2) リケッチア関連の実験室感染ならびにデュアルユースに関する情報の整理

国内で現在、過去に発生したリケッチア週を中心に主なリケッチアの特性を整理した(表5)。現在、実験室感染事故は、学術誌等での記録としては表に出ることはほとんどなく、リケッチア関連でも研究者自身の著述等に頼る事になる。微生物学的分類から、現在はリケッチアから別に分類されたため本表には記載していない Q 熱 *Coxiella burnetii* は、デュアルユースの面からも注目され、近年までも実験室感染が発生しているとされている。

D. 考察

20世紀初頭のリケッチア症の研究黎明期、実験室感染による多数の犠牲者がでていた。しかしながら、*O. tsutsugamushi* や *R. prowazekii* による実験室感染による死亡例は、有効な抗菌薬がなく、実験環境も安全キャビネットがない時代のものである。実験室感染という事故は表に出にくい傾向があるが、有効な治療法があり、国内に常在、また細胞外での物理的抵抗性が極めて弱い特性をみても、米国をはじめ諸外国がリケッチアの取り扱いに関し柔軟に対応していることに比べ、国内状況は旧態然としたままで、基礎研究ばかりか、医療、公衆衛生的の面からも大きなマイナスとなっていることを前年度報告した。今年度は、増

え続けるリケッチア種の状況を把握し、その現実的な取り扱いについて考察を試みた。

国内外で多様性がますます明らかになっている紅斑熱群リケッチアにおいて、古くから知られる *R. rickettsii* 等と異なり、1990年代に新たに確認され、日本での輸入症例を含み多くの患者発生がある *R. africae* は、臨床的には軽度とされ、死亡例は報告されていない。また、国内で1例のみ患者報告がある *R. tamurae* も臨床的には軽度であったうえ、タカサゴキラムマダは高率に本リケッチアを有し、ヒトへの嗜好性(刺咬例が多い)も強いにもかかわらず、他に患者が見つからない事は、日本紅斑熱 *R. japonica* が患者の多くから検出される事と比較しても、ヒトへの感染性、病原性が弱いと考えられる。さらに、表4で示すように、マダニからは多く検出されるがヒトへの病原性は不明(患者が見つからない)、共生体で病原性もないと考えられるリケッチアが分子系統解析上は紅斑熱群に含まれる事から、これらの病原体は、取り扱いにおいて旧来の病原性が強いリケッチア(*R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. japonica* 等)とは分けて行う事が妥当と考える。感染研の病原体クラス分類では、紅斑熱群リケッチア、発疹チフス群リケッチアと個々のリケッチア種を一括して分類する体系を見直す時期にある。加えて、日本の感染症法における特定病原体指定の参考とされた米国の Select Agent 法は、科学的エビデンスに基づく柔軟な変更がなされ、*R. rickettsii* などすでに指定から除外されており、日本の国内法においても参考となると考えられる。

E. 結論

リケッチア関係の病原体においても、他の病原

体と同様、微生物学的特性(病原性、毒性、感染効率、安定性)、自然界の状況、治療法等の正確なリスク評価、生物兵器の可能性、社会的影響等についてエビデンスに基づいた病原体管理を行わない場合、基礎研究のみならず、医療、公衆衛生的な面(診断・治療)での後退をきたす。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Satoh M, Ogawa M, Saijo S, Ando S:

Multilocus VNTR analysis-ompA typing of venereal isolates of *Chlamydia trachomatis* in Japan. J Infect Chemother, 20: 656-659, 2014

2) 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. Microb Infect 16: 962-966, 2014

2. 学会発表

1) 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安藤: 第7
回日本リケッチア臨床研究会, 大津, (2015. 1)

2) 白井睦訓, 小川基彦, 花岡希, 大津山賢一郎,
岸本壽男, 安藤秀二: Whole Genome
Sequencing of the Spotted Fever Disease
Agent *Rickettsia japonica*, 第88回日本感染症
学会, 福岡, (2014.6)

3) 佐藤正明, 小川基彦, 西條政幸, 安藤秀二:

MLVA(Multi-Locus-VNTRs-Analysis)-ompA

タイピング法を用いた *C. trachomatis* のタイピン

グ, 第 87 回日本細菌学会, 東京, (2014.3)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし.

表1. Characteristics of known and potential tick-borne rickettsiae, 2005

<i>Rickettsia</i> sp.	Disease (yr of first clinical description)
Confirmed pathogens	
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Rocky Mountain spotted fever (1899)
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	Mediterranean spotted fever (1910)
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>	Israeli spotted fever (1940)
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>sibirica</i>	Siberian tick typhus (1934)
	North Asian Tick typhus (1977)
<i>Rickettsia australis</i>	Queensland tick typhus (1946)
<i>Rickettsia japonica</i>	Oriental or Japanese spotted fever (1984)
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>caspia</i>	Astrakhan fever (1970s)
<i>Rickettsia africae</i>	African tick bite fever (1934)
<i>Rickettsia honei</i>	Flinders Island spotted fever (1991)
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>mongolitimonae</i>	Lymphangitis associated rickettsiosis (1996)
<i>Rickettsia slovaca</i>	Tick-borne lymphadenopathy (1997), <i>Dermacentor</i> -borne necrosis and lymphadenopathy (1997)
<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	Far Eastern spotted fever (1992)
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	Unnamed (2002)
<i>Rickettsia parkeri</i>	Unnamed (2004)
<i>Rickettsia massiliae</i>	Unnamed (2005)
" <i>Rickettsia marmionii</i> "	Australian spotted fever (2005)
Potential pathogens	
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>indica</i>	Indian tick typhus
<i>Rickettsia canadensis</i>	
<i>Rickettsia amblyommii</i>	Unnamed (1993)
<i>Rickettsia texiana</i>	Bullis fever (1942)
<i>Rickettsia helvetica</i>	Unnamed (1999)

表2. SFG rickettsiae of unknown pathogenicity isolated or detected in ticks

<i>Rickettsia</i> sp. or strain(s)	Locations
Available strains	
<i>R. peacockii</i>	United States
<i>R. montanensis</i> (formerly <i>R. montana</i>)	United States
<i>R. bellii</i>	United States, Brazil
<i>R. rhipicephali</i>	United States, Europe, Africa
<i>R. monacensis</i>	Europe
" <i>R. tamurae</i> "	Western Japan
" <i>R. asiatica</i> "	Central Japan
Strain S	Armenia
Nonclassified, incompletely characterized, or uncultivated rickettsiae awaiting further characterization	
Strain Cooleyi	United States
Strain 364-D	United States
Strain Parumapertus	
Strain Tillamook	United States
Unnamed	
Unnamed	Brazil
Strain COOPER1	Brazil
" <i>Candidatus Rickettsia andeanae</i> "	Peru
Strain RD1a420	Thailand
Strain RD1a440	Thailand
Strain ATT	Thailand
Strains HOT 1 and HOT 2	Thailand
Strain RpA4	Europe
Strains DnS14 and DnS28	Siberia, Kazakhstan
" <i>Candidatus Rickettsia tarasevichiae</i> "	Russia
Strain R300	Brazil
<i>Rickettsia midichlorii</i>	United States
Strain AaR/SoCarolina	United States
" <i>R. morelii</i> "	Spain
" <i>Candidatus Rickettsia principis</i> "	Far Eastern Russia
<i>Rickettsia</i> sp.	Barrow Island, northwest coast of western Australia

Philippe Parola P et al, Clin Microbiol Rev. 2005 Oct; 18(4): 719- 756より改変

表3. Tick-borne spotted fever group rickettsial agents of human diseases, 2013

<i>Rickettsia</i> species or strain	Geographical distribution ^a	Comment(s) (including related disease[s])
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	Sub-Saharan Africa	Spotted fever
	Europe	Spotted fever
	Asia	No human cases; identified in ticks
	North Africa	Detected in humans
<i>Rickettsia africana</i>	Sub-Saharan Africa, Pacific Islands	African tick bite fever
	North and Central America	Imported from Africa to the West Indies during the early 1800s; causes eschar-associated illness
	Asia	No human cases reported from Asia; identified in ticks in Turkey
	North Africa	No human cases; detected in dromedary ticks
<i>Rickettsia australis</i>	Australia	Queensland tick typhus
<i>Rickettsia</i> sp. strain Atlantic rainforest or Bahia	South America	Genetically related to <i>R. parkeri</i> , <i>R. africana</i> , and <i>R. sibirica</i> ; 2 nonfatal cases reported
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>caspia</i>	Europe, Sub-Saharan Africa	Astrakhan fever
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	Europe, North and Sub-Saharan Africa	Mediterranean spotted fever
	Asia	Asiatic part of Turkey
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>indica</i>	Europe, Asia	Indian tick typhus
<i>R. conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>	Europe, Asia, North Africa	Israeli tick typhus
<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	Asia (including in Japan)	Far-Eastern spotted fever
<i>Rickettsia helvetica</i>	Europe	
	North Africa	No human cases; detected in <i>Ixodes</i> spp.
	Asia	Serologically confirmed cases only in Laos and Thailand; in <i>Ixodes</i> ticks in Japan and Turkey
<i>Rickettsia honei</i>	Asia, Australia, and Pacific	Flinders Island spotted fever
<i>Rickettsia honei</i> strain marmionii	Australia	Australian spotted fever
<i>Rickettsia japonica</i>	Asia	Japanese spotted fever
" <i>Candidatus Rickettsia kellyi</i> "	Asia	A single case reported from India
<i>Rickettsia massiliae</i>	North and Central America	Recognized pathogen in other countries and detected in brown dog ticks in Arizona and California; no confirmed human cases in the U.S.
	South America	1 case reported
	Europe and Sub-Saharan Africa	Spotted fever
	Asia	Identified in ticks in Israel
<i>R. monacensis</i>	North Africa	No human cases; detected in <i>Rhipicephalus</i> spp.
	Europe	Spotted fever (first clinical description 2007)
	North Africa	No human cases; identified in <i>Ixodes</i> spp.
<i>Rickettsia parkeri</i>	North, Central and South America	Spotted fever
<i>Rickettsia philipii</i> (364D)	North and Central America	
<i>Rickettsia raoultii</i>	Europe	SENLAT (old TIBOLA/DEBONEL)
	Asia	No human cases; identified in ticks
	North Africa	No human cases; identified in <i>Dermacentor</i> spp.
<i>Rickettsia rickettsii</i>	North and Central America	Rocky Mountain spotted fever
	South America	Rocky Mountain spotted fever or Brazilian spotted fever
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>mongolitimona</i>	Europe, Sub-Saharan Africa	LAR
	Asia	Type strain isolated in China; no cases
	North Africa	1 human case
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>sibirica</i>	Asia	Siberian tick typhus in Russia, China, and Mongolia
<i>Rickettsia slovaca</i>	Europe	SENLAT (TIBOLA/DEBONEL)
	Asia	No human cases
	North Africa	SENELAT (TIBOLA/DEBONEL); no human cases; detected in <i>Dermacentor</i> ticks
<i>Rickettsia tamurae</i>	Asia	Case was reported from Japan and Laos

Parola P et al, Clin Microbiol Rev. 2013 Oct; 26(4): 657- 702. より一部改変

表4. Tick-borne spotted fever group rickettsiae of unknown pathogenicity and nonvalidated, incompletely described, or uncultivated species isolated or detected in ticks

<i>Rickettsia</i> species or strain	Geographical distribution	Comment(s)
<i>Rickettsia aeschlimanni</i> -like	South America	Very similar to Old World <i>R. aeschlimanni</i>
Strain AL	South America	Reported in bird ticks in Brazil; could be <i>R. amblyomii</i>
" <i>Candidatus Rickettsia amblyomii</i> "	North and Central America	Very common and widely distributed in <i>A. americanum</i> ticks in the U.S.; pathogenic potential unknown
" <i>Candidatus Rickettsia andeanae</i> "	South America	Possibly associated with animal infection
	North and Central America	Isolate from ticks, but pathogenic potential is unknown
	South America	Reported in ticks
Strain ApPR	South America	Reported in bird ticks; genetically related to <i>R. parkeri</i> , <i>R. africae</i> , and <i>R. sibirica</i>
<i>Rickettsia antechini</i>	Australia	Australia
Strain Aranha	South America	Reported in bird ticks in Brazil; could be <i>R. amblyomii</i>
<i>Rickettsia argasii</i>	Australia	Australia
<i>Rickettsia asiatica</i>	Asia	Found in the blood of sika deer in Japan
<i>Rickettsia</i> sp. AvBat	Europe	
" <i>Candidatus Rickettsia barbariae</i> "	Europe	
<i>Rickettsia bellii</i>	North and Central America	Sporadically distributed; rabbits and guinea pigs develop eschars, no known cases of illness in humans
	South America	a distinct basal group within the rickettsiae
<i>Rickettsia canadensis</i>	North and Central America	suspected to cause illness in humans, but no confirmed cases
Strain Colombianensi	South America	genetically related to <i>R. tamurae</i> and <i>R. monacensis</i>
" <i>Candidatus Rickettsia cooley</i> "	North and Central America	Occurs at very high frequencies and broadly distributed in <i>I. scapularis</i> ticks; may represent an endosymbiont
Strain COOPERI	South America	Reported in capybara ticks; genetically related to <i>R. parkeri</i> , <i>R. africae</i> , and <i>R. sibirica</i>
<i>Rickettsia</i> sp. strain Davousti	Europe	Ticks from migratory birds
<i>Rickettsia</i> sp. strain Davousti	Sub-Saharan Africa	Closely related to <i>R. heilongjiangensis</i>
<i>Rickettsia demickii</i>	Australia	
<i>Rickettsia</i> sp. strain DmS1	Europe	
<i>Rickettsia gravesii</i> sp. nov.	Australia	
<i>Rickettsia</i> sp. strains G021 and G022	North and Central America	pathogenic potential is unknown
" <i>Candidatus Rickettsia goldwasserii</i> "	Asia	Israel
<i>Rickettsia guntherii</i>	Australia	Australia
<i>Rickettsia hoogstraalii</i>	Asia(Japan), Europe, Sub-Saharan Africa	
<i>Rickettsia</i> sp. strain IG-1	Asia	Taiwan, Japan
<i>Rickettsia</i> sp. strain IXL11	Europe	Closely related to <i>R. japonica</i>
Koala rickettsia	Australia	Australia
" <i>Candidatus Rickettsia kotlanii</i> "	Europe	
" <i>Candidatus Rickettsia kulagini</i> "	Europe	
<i>Rickettsia</i> sp. clone KvH-02-3H7	Europe	
" <i>Candidatus Rickettsia liberiensis</i> "	Sub-Saharan Africa	Closely related to <i>R. raoultii</i>
<i>Rickettsia montanensis</i>	North and Central America	U.S. and Canada; no known cases of illness in humans
<i>Rickettsia monteiroi</i>	South America	Joined to <i>R. bellii</i> and <i>R. canadensis</i> in the most basal group of tick-associated rickettsiae
" <i>Candidatus Rickettsia moreli</i> "	Europe	
Strain NOD	South America	genetically related to <i>R. parkeri</i> , <i>R. africae</i> , <i>R. sibirica</i>
Strain Pampulha	South America	genetically related to <i>R. tamurae</i> and <i>R. monacensis</i>
<i>Rickettsia</i> sp. strain Parumapertus	North and Central America	mild to moderately severe disease in guinea pigs
<i>Rickettsia peacockii</i>	North and Central America	closely related to <i>R. rickettsii</i> but considered a nonpathogenic endosymbiont
" <i>Candidatus Rickettsia principis</i> "	Asia	Russian Far East, northeastern China
<i>Rickettsia</i> sp. RD1a440 and RD1a420	Asia(Thailand)	
<i>Rickettsia rhipicephali</i>	Asia(Taiwan), Sub-Saharan Africa	
	North and Central America	U.S.; Moderately severe illness when inoculated into meadow voles; no known human cases
" <i>Candidatus Rickettsia rioja</i> "	South America	Infects ticks from the Brazilian Amazon and Atlantic rainforests
<i>Rickettsia sauri</i>	Europe	
<i>Rickettsia sauri</i>	Australia	Australia
" <i>Candidatus Rickettsia siciliensis</i> "	Europe	
" <i>Candidatus Rickettsia tarasevichiae</i> "	Asia	Russia and Japan
<i>Rickettsia tasmanensis</i>	Australia and Pacific	Australia
<i>Rickettsia</i> sp. strain Uilenbergi	Sub-Saharan Africa	Closely related to the <i>R. massiliae</i> group
" <i>Candidatus Rickettsia vini</i> "	Europe	
<i>Rickettsia</i> sp.	Asia	Laos
<i>Rickettsia</i> sp.	Asia	Northern China
<i>Rickettsia</i> sp.	Europe	Closely related to but distinct from the <i>R. rhipicephali</i> - <i>R. massiliae</i> lineage
<i>Rickettsia</i> sp.	Europe	Sister taxon of <i>R. bellii</i>
<i>Rickettsia</i> sp.	Europe	High homology with <i>R. limoniae</i>
<i>Rickettsia</i> sp.	Europe	Sister taxon of <i>R. bellii</i>
<i>Rickettsia</i> sp.	Sub-Saharan Africa	Closely related to the <i>R. rickettsii</i> group
<i>Rickettsia</i> sp.	North Africa	
<i>Rickettsia</i> sp. from <i>A. tuberculatum</i> (149)	North and Central America	genetically similar to <i>R. parkeri</i> , <i>R. africae</i> , and <i>R. sibirica</i> ; pathogenic potential unknown

Parola P et al, Clin Microbiol Rev. 2013 Oct; 26(4): 657-702. より一部改変

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)
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)

新規寄生虫性食中毒の病因物質の管理および評価に関する研究

研究分担者	野崎 智義	国立感染症研究所寄生動物部
研究協力者	八木田健司	国立感染症研究所寄生動物部

研究要旨:近年,新規の寄生虫による食中毒の病因物質としてクドア属の1種, *Kudoa septempunctata* が特定された。さらに,他のクドア種に関しても,食中毒リスクの可能性が指摘されている。また,同じく新規の寄生虫性食中毒の病因物質として住肉孢子虫サルコシステイス属の1種 *Sarcocystis fayeri* が特定されており,本属原虫においても他種による健康被害が報告されている。本研究では,これらの寄生虫による健康被害のリスクを判断するに資する情報として,病原体としての現状とその管理のあり方を整理した。

A. 研究目的

2000年頃より生鮮食品の生食によりこれまでになかった新規の寄生虫による食中毒問題が発生した。その病因物質としてヒラメに寄生する *Kudoa septempunctata*, 馬肉に寄生する *Sarcocystis fayeri* が病因物質として特定された。しかし,実際にはさらに別の種類も健康被害に関与していることが最近明らかとなっており,これらのクドア属およびサルコシステイス属に関しては,より広範な食中毒リスク管理の考え方が必要となっている。本研究では,今後の食中毒対策および研究において,これらの新規寄生虫の取り扱いに関する病原体管理に必要な情報を収集,整理した。

B. 研究方法

クドア属ならびにサルコシステイス属に関するヒト健康影響,またこれらの全般的な生物学的情報に関する文献等,情報収集を行い,項目別に内容を整理した。なお,クドア属に関しては平成24年度に報告している *K. septempunctata* 以外のクドア種についてまとめている。

(倫理面からの配慮について)

ヒトの個人情報等に関する情報は取り扱わないことから,倫理面からの配慮は行われていない。

C. 研究結果

1) 病原体名

クドア属: *K. hexapunctata* 和名ムツホシクドアならびに *K. iwatai*

サルコシステイス属：*S. fayeri*, *S. sybillensis*, *S. wapipi*, ならびに *S. hafmanni*

2)分類(科, 属等)

クドア属:ミクソゾア門 Mixozoa, 粘液胞子虫綱 Mixosporea, 多殻目 Multivalvulida, クドア属 *Kudoa* に分類される。クドア属は孢子内に4個以上の極囊をもつことを特徴とするが, *K. hexapunctata* は極囊数が6, *K. iwatai* のそれは4であることが形態的特徴である。

サルコシステイス属:アピコンプレックス門 Apicomplexa, コクシジウム目 Eucoccidiorida, 住肉胞子虫科 Sarcocystidae, 肉胞子虫属 *Sarcocystis* に分類される。

3)ヒトへの感染性

クドア属はヒトへの感染を示唆する証拠がえられていない。サルコシステイス属は, *S. hominis* ならびに *S. sui hominis* がヒト感染性であることが従来より知られているが, 新規寄生虫として問題となっている *S. fayeri*, *S. sybillensis*, *S. wapipi*, および *S. hafmanni* に関しては, 感染の証拠は明らかではない。

4)宿主

クドア属は海産魚類の寄生虫として一般的で, 粘液胞子虫類は魚類とさらに魚類以外の水生生物(環形動物が知られる)の2つの宿主生物がその生活環に関わる。*K. hexapunctata* はメジマグロ, *K. iwatai* はクロダイ, スズキ, プリなどに筋肉寄生する。いずれも本種の自然海域における宿主範囲は不明である。

サルコシステイス属は, 主に草食動物(中間宿

主)とその捕食動物(終宿主)の2つの宿主を必要とし, 終宿主は主にイヌ科あるいはネコ科動物である。*S. fayeri*の中間宿主はウマ, *S. sybillensis*, *S. wapipi*, および *S. hafmanni* ではジカが中間宿主である。

5)ヒトへの感染経路

クドア属の場合, 魚の生食により筋肉内に形成されたクドア孢子を取込むこと, また, サルコシステイス属の場合は, 馬肉, シカ肉内のサルコシストを取込むことにより, 消化管内で孢子あるいはブラディゾイトが放出され, 消化管細胞に対しなんらかの機能障害を引き起こすものと考えられている

6)分布

K. hexapunctata ならび *K. iwatai* は, 世界的に分布し, その宿主となる魚種が国内近海, および沿岸に生息する。*S. fayeri* は国産馬に感染が認められるが, 感染率は低い。カナダ等馬肉生産国では同種に感染が知られ, カナダ産輸入馬において同種の高い感染率が認められる。*S. sybillensis*, *S. wapipi*, および *S. hafmanni* は国内外の野生シカ類に感染が知られる。

7)臨床像

一過性の激しい消化器症状で予後は良い。

8)致死率

死亡例なし

9)ワクチンの有無

ワクチンなし

10) 有効な薬剤の有無

薬剤による治療は基本的に行われない。

11) 実験室感染の有無

なし

12) 院内感染の有無

なし

13) 培養の可否

培養は不能

14) 培養方法

なし

15) 病原体の保管方法

実験室内で病原体のみを生きのまま保管することはできない。宿主に寄生させた形で維持することは可能と考えられる。

16) 感染実験を実施する場合に用いられ動物

嘔吐モデル動物としてスンクス (*Suncus murinus*, 食虫目トガリネズミ科ジネズミ亜科ジャコウネズミ属), 下痢症モデル動物として乳のみマウスが用いられる。

17) 感受性動物間における感染リスク

動物間の感染は起こらないのでリスクはない。

D. 考 察

クドア属では、現在ヒラメに感染する *K. septempunctata* のみ病因物質であるとしており、その病原体としての管理は、経口摂取が疾患の

要因となることを踏まえ、クリプトスポリジウム等現行のBSL2管理対象となっている原虫類と同等の取り扱いが適当とした(平成24年度報告)。一方、クドア属は海産魚種に一般的に見られ、*K. septempunctata* 以外のクドア種も健康被害の原因となる可能性は以前より指摘されていた。最近になり *K. hexapunctata* および *K. iwatai* の食中毒との関連性が明らかとなっている。これらのクドア種は、*K. septempunctata* よりも毒性は低いと想定されている。しかしながら宿主魚種での感染率の高さ、また宿主魚種の多様性から、*K. septempunctata* に準じた取扱いを考える必要があるものと思われる。クドア属全体の取扱いに関しては、食中毒発症量、毒性に関する情報が少ないため、今後の問題と思われる。

サルコシステイス属は、ヒトのサルコシステイス症の原因となる *S. hominis* (中間宿主ウシ) *S. sui hominis* (中間宿主ブタ) が寄生虫学的に重要で、これらは病原体の感染を想定してBSL2管理対象とされる。一方近年、食中毒の病因物質に特定された *S. fayeri* は感染性病原体であることを示す証拠はないが、有毒物質という点を考慮し、上記2種に準じた取扱いを考える必要があるものと思われる。また、*S. sybillensis*, *S. wapipi*, および *S. hafmanni* は、国内で食肉としての利用が増大すると想定されるシカに高率に感染しているデータもあり、毒性のデータが少ないが、安全な取扱いの面で *S. fayeri* と同様な対応が適当と考えられる。サルコシステイス属に関しては、さらに他種のヒトに対する健康影響の可能性はあるが、現状では包括的にBSL2の管理が妥当と考えられる。

E. 結 論

これまでヒトの健康面で問題とならなかったクドア属, ならびにサルコシステイス属が, 食中毒リスク要因になることが明らかとなっている。これらの新興寄生虫は, 毒性, 病原性の面で不明な点も多く, 現状では感染性病原体としての取扱いに基づき, 実験, その他の面で安全管理をすることが適切と考えられる。

F. 健康危険情報

S. fayeri は食中毒の病因物質に特定されている。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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

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)
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真菌の解析とリスク分類

研究分担者	田辺公一	国立感染症研究所真菌部・室長
研究協力者	名木 稔	国立感染症研究所真菌部
	梅山 隆	国立感染症研究所真菌部
	山越 智	国立感染症研究所真菌部
	宮崎義継	国立感染症研究所真菌部・部長

研究要旨:北米で流行している高病原性*Cryptococcus gattii*によるクリプトコックス症の現状とそのリスク評価について文献的考察をもとに行った。*C. gattii*は従来その生息がオーストラリアを中心とする熱帯・亜熱帯地域に限定されており、ヒトへの感染発病は稀とされてきた。症状等は*C. neoformans*によるクリプトコックス症と類似するが、近年、カナダ・バンクーバー島周辺から北米西海岸で集団発生がみられるガッティ型クリプトコックス症では、発病率、死亡率が高いとされている。近年、*C. gattii*感染症は日本国内でも報告されるようになり、疫学情報の収集と病原性の評価が急務であると考えられる。

A. 研究目的

分子遺伝学の発達に伴い、真菌学の領域では、新興感染症としての病原真菌の新たな菌種の発見、ならびに分類変更、菌名変更がほぼ毎年のように行われている。一方、これに伴い、従来の病原真菌のリスク分類やバイオセーフティレベル分類が現状にそぐわない面も散見されるようになってきている。このような状況を鑑み、近年新しく発見、もしくは分類変更された病原真菌について、そのヒトに対する感染発病リスクや、バイオセーフティレベルの評価を行う事を目的とした。

B. 研究方法

2013年現在、菌種としての評価が定まっている病原真菌を対象に、「国立感染症研究

所病原体等安全管理規定」で定められている「病原体等のBSL分類等」に定められているBLS分類について検証、再評価を行った。昨年度は地域流行型真菌症の原因真菌であり、旅行者に感染者が多く認められるコクシジオイデス症、ならびにその原因真菌である*Coccidioides*真菌について、文献的検証をもとに評価を行った。今年度は、H24年度に検討した、*Cryptococcus gattii*による高病原性クリプトコックス症について再検証を行った。

(倫理面からの配慮について)

本研究は文献的考察を中心とするため倫理指針適応外である。

C. 研究結果

1) *Cryptococcus*属真菌

ヒトに感染する*Cryptococcus*属真菌として、かつては*C. neoformans*が主要な原因菌であると考えられてきた。一方、*C. gattii*は、主にオーストラリアを中心とした熱帯・亜熱帯地区に分布し、ユーカリの樹に生息し、コアラの病原体として知られ、ヒトへの感染はまれとされてきた。しかしながら、1999年以降、カナダ・バンクーバー島東海岸地方での集団発生をはじめとして、*C. gattii*によるヒトへの感染が報告されるようになった。その後、流行地域はバンクーバー市を含むブリティッシュコロンビア州の各地、および近接する米国ワシントン州やオレゴン州にも拡大している。

*C. gattii*は、遺伝子型として、大きく4つに分類され(VGI~IV)る。熱帯・亜熱帯地域での分離株はVGIが多く、北米で流行している遺伝子型はVGIIである。2010年には、日本国内においてヒトへの感染例が報告されたが、この分離株の遺伝子型はVGIIaであり、北米流行株が何らかの形で日本に運び込まれた可能性も考えられる。また、米国オレゴン州を中心に新たな遺伝子パターンVGIIc型の*C. gattii*によるクリプトコックス症の発生も確認され、今後の動向が注目されている。

2) 感染経路

*C. gattii*は主にユーカリ属の樹木や樹木の周囲の土壤中で発育すると考えられている。空气中に舞い上がった*C. gattii*菌体あるいは胞子を吸い込むことでヒトに感染すると考えられているが、その感染源や感染経路に関しては完全には明らかとなっていない。

3) 症状

発熱などの感染症状に加え、呼吸器病変を反映した呼吸器症状(咳、呼吸困難、胸痛など)、および、中枢神経病変(脳髄

膜炎)を反映した神経症状(頭痛、食思不振、項部硬直、嘔吐、記憶障害、性格の変化など)や体重減少、盗汗等が見られる。

4) 診断

血清あるいは脳脊髄液中のクリプトコックスグルクロノキシロマンタン抗原陽性で、臨床経過が適合する場合はクリプトコックス症と臨床診断するが、*C. neoformans*あるいは*C. gattii*のどちらが原因かは判断できない。組織あるいは脳脊髄液などの無菌的検体、あるいは、病変部位の洗浄液(肺胞、あるいは気管支洗浄液)などから原因真菌を分離培養し、*C. gattii*と同定する。菌が分離された場合、CGB培地による発育試験とリボソーム遺伝子の塩基配列から菌種同定が可能である。原因真菌の分離が不可能な場合、病理組織あるいは脳脊髄液において病理組織学的にクリプトコックスと判断される酵母が確認し、かつ特異遺伝子をPCRで検出できれば*C. gattii*感染の可能性が高いと判断できる。

潜伏期は、2~11ヶ月(中央値6~7ヶ月)と長いため、1年以上遡って鳥糞や樹木などの感染源への暴露や流行地への渡航歴の聴取が必要である。ただし、明らかな渡航歴のない患者が日本国内で複数報告されていることから、渡航歴は感染を疑う根拠にならない可能性がある。

5) リスク因子

*C. neoformans*感染においてはAIDS患者、ステロイド投与などの免疫抑制患者がハイリスクであるが、健常人でも感染例は報告されている。*C. gattii*感染についてはアウトブレイク当初の疫学情報から免疫状態は感染リスクと相関しないと考えられていたが、近年の疫学情報からは免疫不全と感染率との相関が認められるとの報告もある。

6) 日本での発生状況

2010年以降、日本では5例のヒトへの感染確定例が報告されており、検体から*C. gattii*が分離培養されている。診断1年前以内の流行地への渡航歴がある症例は2例、その他の海外渡航歴がある例が2例、渡航歴がない例が2例である。全6例とも患者には重篤な基礎疾患がなく、感染が疑われるような自然環境への密接な暴露も認められない。

7) 治療・予防

*C. neoformans*感染症と同様に第一選択薬はアムホテリシンB (AMPH-B) とフルシトシン (5-FC) で行い、維持療法にはフルコナゾール (FLCZ) を用いる。

8) 感染症法での扱い

播種性クリプトコックス症が2014年9月から5類感染症に指定され、今後は今まで以上に正確な診断がなされ、膨大な量の疫学情報が蓄積されていくものと期待される。日本国内の原因菌種の大半は*C. neoformans*であると推測されるが、渡航歴のない*C. gattii*感染患者の報告があることから、これまで見過ごされてきたかもしれない*C. gattii*感染症の報告例が増加するものと予想される。

D. 考察

北米大陸西岸における*C. gattii*の集団感染においては、高い発病率と致死率および流行地の拡大が懸念されている。しかし、ヒト間感染はほとんどないと考えられており、また流行地の拡大や感染者数の急激な拡大は認められていない。一方、オーストラリアおよび日本を含むアジア諸国においては*C. gattii*感染症は散発的にしか報告されていない。このことから、北米流行型すなわち遺伝子型VGIIの*C. gattii*については今後も感染性、病原性、伝播性について継続的に注視しつつ評価する必要がある。一方、北

米型以外の*C. gattii*株については病原性と伝搬性に関して*C. neoformans*と同等であるとみなすことができ、クラスII分類が妥当であると考えられる。*C. gattii*感染症については起因菌の性状が刻々と変化しているため、感染症法による適応に関して柔軟な改訂、運用が求められる。

E. 結論

*C. gattii*のバイオセーフティーレベルは*C. neoformans*と同様にクラスIIが妥当であると考えられるが、北米流行型の*C. gattii*については流行地の拡大や強毒株の出現について注視する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Urai M, Kaneko Y, Niki M, Inoue M, Tanabe K, Umeyama T, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Potent drugs that attenuate anti-*Candida albicans* activity of fluconazole and their possible mechanisms of action. *J Infect Chemother.* 20(10):612-615, 2014.

2) 田辺公一, 宮崎義継. 耐性病原体 up-to-date ~ 耐性メカニズムから治療戦略まで ~, 1 抗微生物薬に対する耐性メカニズム, 2 抗真菌薬耐性. 化学療法の領域. 30(S-1):20-5, 2014年.

2. 学会発表

1) 梅山隆, 山越 智, 田辺公一, 名木稔, 大野秀明, 宮崎義継. アスペルギルススの抗真菌薬耐性. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.

2) 壇辻百合香, 大野秀明, 梅山隆, 上野圭

- 吾, 大久保陽一郎, 田辺公一, 名木 稔, 山越 智, 金城雄樹, 杉田 隆, 澁谷和利, 宮崎義継. マクロファージの貪食を指標としたCryptococcus gattii感染病態の評価. 第58回日本医真菌学会総会・学術集会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.
- 3) 浦井誠, 金子幸弘, 上野圭吾, 田辺公一, 梅山隆, 山越智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田隆, 宮崎義継. 高病原性Cryptococcus gattiiの莢膜多糖成分が免疫細胞に及ぼす影響. 第58回日本医真菌学会総会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.
- 4) 田辺公一, 宮崎義継. カンジダ症における薬剤耐性. 第97回日本細菌学会関東支部総会. 10月30-31日, 2014年, 東京.
- 5) 名木稔, 田辺公一, 石野敬子, 梅山隆, 山越智, 大野秀明, 宮崎義継. 真菌の薬剤耐性の現状と課題. 第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 10月29-31日, 2014年, 東京.
- 6) 田辺公一, 大野秀明, 名木稔, 浦井誠, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬耐性. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
- 7) 田辺公一, 大野秀明, 名木稔, 浦井誠, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 荒木光二, 皿谷健, 宮崎義継. ミカファンギン耐性Candida glabrata株のin vitro性状解析. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
- 8) 浦井誠, 金子幸弘, 稲垣浩司, 狩谷哲芳, 政本大二郎, 水谷 真, 名木稔, 上野圭吾, 山越智, 田辺公一, 梅山隆, 大川原明子, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 腹膜透析中に発症したCryptococcus laurentiiによる腹膜炎の一例. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
- 9) 梅山隆, 大野秀明, 田辺公一, 山越智, 名木稔, 宮崎義継. 症例から学ぶ感染症セミナー—ムーコル症の真菌同定検査. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
- 10) 梅山隆, 山越智, 田辺公一, 名木稔, 金子幸弘, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 病原糸状菌 Aspergillus fumigatus のPolo-likeキナーゼ遺伝子破壊株の菌糸成長・分生子形成・抗真菌薬感受性への影響. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
- 11) 田辺公一, 大野秀明, 名木稔, 浦井 誠, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越智, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬感受性の変貌. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 博多.
- 12) 浦井誠, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 山越智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田隆, 宮崎義継. 高病原性Cryptococcus gattii由来莢膜多糖の免疫細胞に及ぼす影響. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 博多.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
 特許取得:なし
 実用新案登録:なし
 その他:特記事項なし

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)

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抗酸菌等の解析とリスク分類に関する研究

研究分担者 向井 徹 国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部・室長

研究要旨:国立感染症研究所病原体等取扱規定や感染症法に指定されていないヒトに感染する抗酸菌のリスク評価法を整備することを目的とし、資料整備を進めた。2013年10月から2014年10月の期間、PubMedより *Mycobacterium* を Key word とし英文報告の検索を行った。その結果、2,854 報がリストされ、その中から結核およびハンセン病関連、さらに全塩基配列以外の基礎的文献を除き 235 報を選択し検討した。非結核性抗酸菌症として、47 菌種にわたり報告があった。感染研の病原体 BSL 分類レベル 2 の非結核性抗酸菌 23 菌種以外に 24 菌種が報告された。報告数の多い菌種としては、*M. avium* 群、*M. abscessus* 群、*M. ulcerans* 群であり、我が国における非結核性抗酸菌症の起原因菌と大きく変わらない傾向であった。報告の診療科は、肺炎等による呼吸器科が多く、次いで移植や AIDS の免疫抑制、環境、内科、皮膚科等の順であった。本年度の文献的検索では、感染研病原体リストに掲載されていない非結核性抗酸菌感染において、病原性の強い新規菌種の報告はなかった。

A. 研究目的

バイオセーフティおよびバイオセキュリティ強化のため、感染研病原体等取扱規定や感染症法に指定されていないヒトに感染する抗酸菌のリスク分類のための資料整備、新規抗酸菌属細菌の性状解析研究を通じ、抗酸菌に関するリスク評価法を整備することを目的とした。

抗酸菌属の細菌は、桿菌であり、Ziehl-Neelsen 染色法において酸性アルコール脱色がされ難い(抗酸性)ため、赤く染色する特徴を有する。また、芽胞非形成、非運動性で、乾燥や凍結に

抵抗性であることが知られている。 *Int J Syst Evol Microbiol* では 2014 年 12 月 4 日現在、169 species, 13 subspecies が抗酸菌属細菌として登録され、昨年度より 4 菌種増加した。

ヒトにおける抗酸菌感染症は、結核菌群による結核、*Mycobacterium leprae* によるハンセン病、そして非結核性抗酸菌によるブルーリ潰瘍や非結核性抗酸菌症がある。ヒトに病原性のある結核菌群の細菌として *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. orygis*, *M. caprae* 等が現在知られている。いずれも、非常に近縁の菌種であり、ヒトで

の感染は、結核として診断され治療される。また、ハンセン病でも、これまでハンセン病として診断されていた中に、近年 *M. leprae* と異なるが遺伝子配列上非常に近縁な *M. lepromatosis* が、新しく起因菌として提唱されている。

国立感染症研究所病原体等安全管理規定の病原体等の BSL 分類レベル 2 の抗酸菌属は、25 菌種が分類されている。そのうち、*M. leprae* および *M. lepraemurium* を除く非結核性抗酸菌 23 菌種は、環境の土壌や水圏に多く常在し、健常者に病原性は少なく、おもに日和見感染症を引き起こし、ヒトからヒトへの感染はないとされている。我が国では、抗酸菌陽性患者の約 20% が、非結核性抗酸菌症患者と考えられている。臨床像は肺感染症、リンパ節炎、皮膚感染症、播種性感染（免疫不全時）と多彩である。特に、これまでアフリカの限定された地域で報告されていたルーリ潰瘍の原因菌 *M. ulcerans* 群は、世界的疫学調査により、アフリカに限らず全世界的に水圏と関連する皮膚科感染症として認識されることとなった。以上のことより、新規リスク評価を必要とする抗酸菌感染症は、結核菌及びらい菌以外の非結核性抗酸菌が重要と考え、非結核性抗酸菌につき文献的検索解析を行った。

B. 研究方法

2013 年 10 月から 2014 年 10 月の期間、PubMed より *Mycobacterium* を Key word とし英文報告の検索を行った。その結果、2,854 報がリストされ、その中から、結核およびハンセン病関連、さらに全塩基配列以外の基礎的研究文献を除き 235 報を選択し、菌種、報告診療科を検討した。

（倫理面からの配慮について）

本研究は、発表された文献の検索およびその解析のため該当しない。

C. 研究結果, D. 考察

非結核性抗酸菌症として、46 菌種の報告があった。感染研の BSL2 レベル病原体リストの非結核性抗酸菌 23 菌種以外に 23 菌種が報告されたことになる。報告の多い菌種は、非結核性抗酸菌総合的に扱ったものが 49 報、*M. avium* と *M. intracellulare* が 41 報、*M. abscessus* 34 報、*M. ulcerans* 31 報、*M. chelonae* 9 報、*M. marinum* 8 報、*M. fortuitum* 7 報であった（図 1）。*M. avium* と *M. intracellulare* は、細菌学的に非常に近縁であり、臨床症状、治療法も同じため MAC (*M. avium* complex) 症として扱われる。昨年度、ほくこの多かった *M. massiliense* は、基本的な報告が一段落し、本年度の報告数は、非常に少なくなった。*M. marinum* と *M. ulcerans* も近縁であり、ともに水圏の近傍でヒトに潰瘍を起こすまれな皮膚科疾患として報告がなされていた。報告の多い菌種としては、*M. avium* 群、*M. abscessus* 群、*M. fortuitum*、*M. chelonae* であり我が国における非結核性抗酸菌症の起因菌の同定頻度と大きく変わらない傾向であった。

報告の診療科等による分類では、肺炎等による呼吸器科が多く、次いで移植や AIDS 等の免疫抑制時の日和見感染、環境、内科、皮膚科、等の順であった（図 2）。非結核性抗酸菌は、広く土壌・水圏等に分布するため、日和見感染の起因菌として知られ、呼吸器系や免疫抑制時は、その結果と考えられた。皮膚科の報告も、水圏の近辺に起因する傾向、また、皮膚外傷からの感染が

多いと考えられた。また、整形外科・外科系では、カテーテル使用時の感染報告では、不適切な器具消毒の例が昨年同様散見された。

E. 結論

本年度の文献的検索では、感染研病原体リストに掲載されていない抗酸菌種感染症において、病原性の強い新規菌種は報告されていなかった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 向井徹, 松岡正典, 宮本友司, 前田百美, 牧野正彦. ハンセン病ワクチンのための組換え BCG 株の構築. 第 87 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 所沢 (2014.9)

2) 宮本友司, 向井徹, 牧野正彦. *Mycobacterium leprae* のアミノ酸代謝解析. 第 87 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 所沢 (2014 9)

3) 前田百美, 田村敏生, 向井徹, 福富康夫, 牧野正彦. らい菌感染樹状細胞が細胞外放出するエキソソームの miRNA 解析. 第 87 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 所沢市 (2014 9)

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

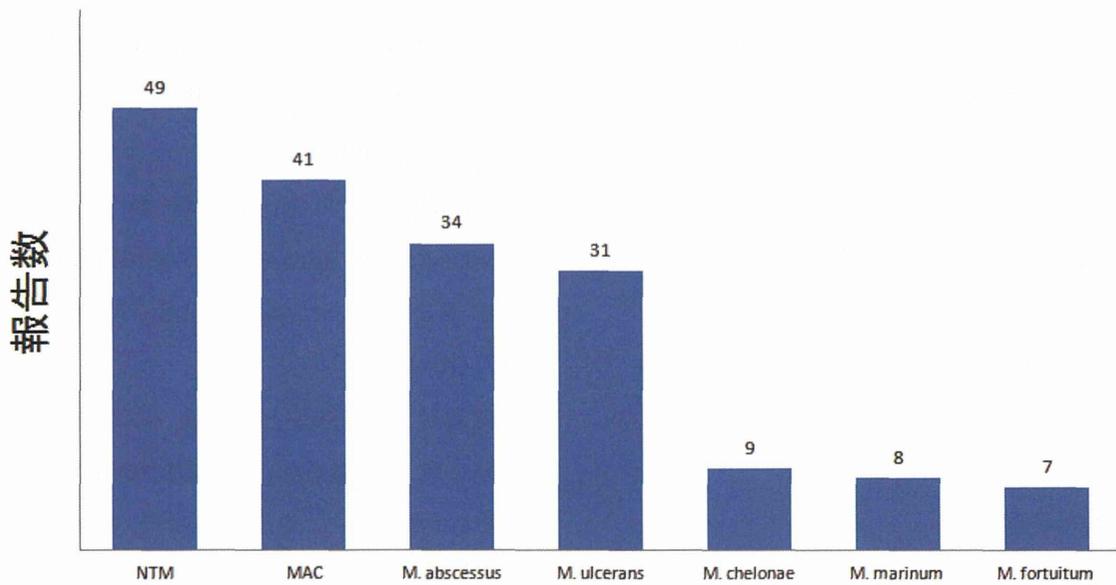


図 1. 抗酸菌種別報告数

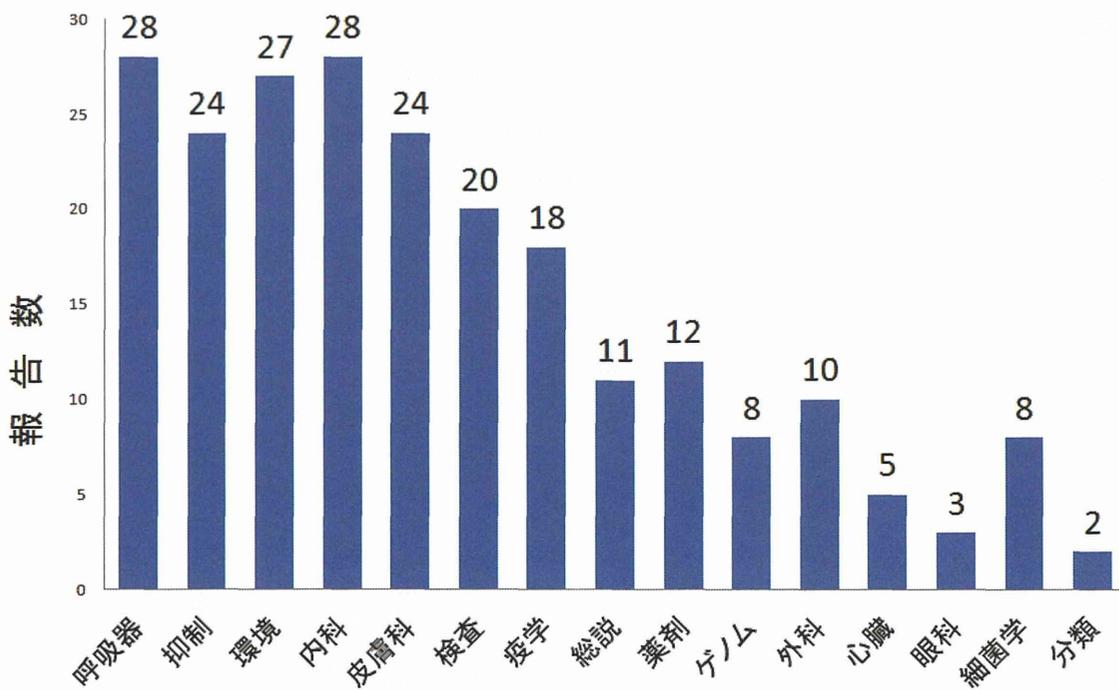


図 2. 診療科別報告数

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)
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神経感染症原因病原体の解析とリスク分類

研究分担者	林 昌宏	国立感染症研究所ウイルス第一部・第三室長
研究協力者	伊藤睦代	国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
	西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部・部長

研究要旨:これまでに新興・再興感染症やパンデミック感染症対応並びに特定病原体等管理におけるバイオセーフティおよびセキュリティの体制整備が行われた。より高いレベルの体制整備を構築するためには、ヒトに病原性を有する病原体の管理を安全面から評価するシステムの整備が必要である。本研究では「各研究・教育機関で実施される微生物研究における病原体および毒素の安全な取扱い及び管理のための指針」において「病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関等が整備しなければならない事項」のうち特に「バイオセーフティ関連委員会の設置」について検討した。その結果バイオセキュリティ関連委員会として「バイオセーフティ委員会」と「安全監視委員会」が必要であることが示された。

A. 研究目的

我が国ではこれまでに新興・再興感染症やパンデミック感染症対応並びに特定病原体等管理におけるバイオセーフティおよびセキュリティの体制整備が行われている。本研究班では、これまでに報告されている神経系ウイルスの管理を安全面から評価するシステムを整備するために、国立感染症研究所病原体安全管理規程(以下、病原体管理規程)に規定されている病原体(ヒトに病原性があるもの、ヒトに病原性を示さないがヒトの感染症研究目的に用いられる可能性の高いもの)のうち特に神経系ウイルスの解析とリスク分類を行った。また、より高いレベルの体制整

備を構築するために、ヒトに病原性を有する病原体で未だリスク分類されていない病原体あるいは新規に発見された病原体について調査を行ってきた。

ところで我が国においては、病原体の管理等においてこれまでにバイオセーフティおよびバイオセキュリティの観点から体制整備がおこなわれてきたが、病原体や毒素に関する研究が実際に実施される研究機関・教育機関等においては、バイオセーフティおよびバイオセキュリティに対する体制整備および理解が必ずしも十分とは言えない。そこで本研究においては病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関

等において整備しなければならない事項のうち特にバイオセーフティ関連委員会の設置について必要事項を調査した。

B. 研究方法

病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関等が整備しなければならない事項の調査：病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関等が整備しなければならない事項のうち特にバイオセーフティ関連委員会の設置について必要事項を文献学的に調査・整理した。

C. 研究結果

病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関等が整備しなければならない事項の調査：病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関等が整備しなければならない事項のうち特にバイオセーフティ関連委員会の設置について必要事項を調査した結果、病原体や毒素に関する研究が実施される研究機関・教育機関等（機関等）には各種業務規定を策定する委員会（バイオセーフティ委員会）等と、その委員会により策定された各種業務規定を検証する機能を持つ委員会（安全監視委員会）等を設置する必要があることが確認された。バイオセーフティ関連委員会の機能の内、特に安全性に関わる査察を行う安全監視委員会は、その運用において透明性を確保する必要があることが示された。以上の結果を踏まえて、別紙1「各研究・教育機関で実施される微生物研究における病原体および毒素の安全な取扱い及び管理のための指針」を作成した。

D. 考察

病原体や毒素に関する研究が実施される研究

機関・教育機関等が整備しなければならない事項のうち特にバイオセーフティ関連委員会の設置について必要事項を調査した結果、バイオセーフティ関連委員会には、①病原体等及び特定病原体等の安全管理に関し調査審議し、病原体安全管理規定等及び運用規則等に定める事項を策定及び取扱うことを目的とするバイオセーフティ委員会と②機関等において病原体等が規則等に従い適正に取扱われているかを検証する機能を持つ委員会である安全監視委員会を設置する必要があることが示された。これら両委員会は互いに補完することによって機関等におけるバイオセーフティの向上、維持・管理を行うことが求められる。

E. 結論

病原体を取り扱う機関においてはバイオセーフティ関連委員会としてバイオセーフティ委員会と安全監視委員会を設置し、特にバイオセーフティ委員会では機関等のバイオセーフティポリシーと各種業務規範を策定し、病原体等を取扱う作業計画の審査を行わなければならない。また、バイオセーフティの観点から病原体等のリスク評価を行い、安全ポリシーを策定し、そして安全に対する論議の調停を実施しなければならない。また、安全監視委員会においては機関における病原体等の取扱いの実施状況を査察・監視し、病原体等の安全な取扱いを確認しなければならない。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表