

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)
研究分担報告書

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、タカサゴキラマ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, 岸本寿男, 安藤秀二: Whole Genome Sequencing of the Spotted Fever Disease Agent *Rickettsia japonica*, 第8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 africana</i>	African tick bite fever (1934)
<i>Rickettsia honei</i>	Flinders Island spotted fever (1991)
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>mongolitimona</i>	Lymphangitis associated rickettsiosis (1996)
<i>Rickettsia slovacica</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 Cooley	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 distributiona	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 marmorii	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
	North Africa	No human cases; detected in <i>Rhipicephalus</i> spp.
	Europe	Spotted fever (first clinical description 2007)
<i>R. monacensis</i>	North Africa	No human cases; identified in <i>Ixodes</i> spp.
	Europe	Spotted fever (first clinical description 2007)
<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>mongolitimonae</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 aeschlimannii</i> -like	South America	Very similar to Old World <i>R. aeschlimannii</i>
Strain AL	South America	Reported in bird ticks in Brazil; could be <i>R. amblyommii</i>
" <i>Candidatus Rickettsia amblyommii</i> "	North and Central America	Very common and widely distributed in <i>A. americanum</i> ticks in the U.S.; pathogenic potential unknown
	South America	Possibly associated with animal infection
" <i>Candidatus Rickettsia andesnae</i> "	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. amblyommii</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 derrickii</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 IXL1	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 morel</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
	South America	Infects ticks from the Brazilian Amazon and Atlantic rainforests
" <i>Candidatus Rickettsia rioja</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. imoniae</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	
Rickettsia sp. from A. tuberculatum (148)	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