

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)

ダニ媒介性の病原ウイルスのリスク解析

研究分担者 福士秀悦 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
研究協力者 福間藍子 国立感染症研究所ウイルス第一部・研究員

研究要旨:2011 年以降,ダニ媒介性のウイルスによる新興感染症が次々と報告されている。本研究では,ダニ媒介性のフレボウイルスでヒトに熱性疾患を起こすウイルスに関するウイルス学,血清学,分子系統学的な特徴に関する情報収集を行い,これらのウイルスのリスク解析を行ってきた。平成 26 年度は,日本における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の疫学,流行状況等に関する特徴についてまとめた。SFTS ウイルスは日本国内の広い地域に分布していると考えられ,保有するダニは複数種確認されている。ほとんどの SFTS 患者は 50 歳以上であることから,高齢がリスク因子と考えられた。また,SFTS とは近縁ではないが,ヒトに熱性疾患を起こすウーケニエミウイルスに関するリスク解析を行った。本研究により,ダニ媒介性の病原ウイルスのリスク管理システムの確立に有用な知見を提供できると考えられる。

A. 研究目的

2011 年以降,ダニ媒介性のウイルスによる新興感染症が次々と報告されている。ダニ媒介性ウイルスの性状,ヒトへの感染経路,臨床症状等について情報を収集し,ウイルスの侵入に対するバイオセーフティ,バイオセキュリティシステムを整備しておく必要がある。本研究では,ダニ媒介性のフレボウイルスでヒトに熱性疾患を起こすウイルスに関するウイルス学,血清学,分子系統学的な特徴に関する情報収集を行い,これらのウイルスのリスク解析

を行ってきた。平成 26 年度は,日本における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の疫学,流行状況等に関する特徴についてまとめた。さらに,SFTS ウイルス(SFTSV)とは近縁ではないが,ヒトに熱性疾患を起こすウーケニエミウイルスのヒトへの感染性,感染経路,臨床像,自然宿主の解明の有無などについて情報収集を行った。

B. 研究方法

文献検索,学会,国際会議等に参加し,

SFTSV および、ウークニエミウイルスに関しウイルスの性状と感染リスクに関する情報収集を行った。

(倫理面からの配慮について)

C. 研究結果

1) 日本における SFTS の疫学、流行状況について

患者の発生状況

後方視的研究から日本ではすくなくとも2005年から SFTS が存在していたことが明らかになっている。2014年12月9日現在、111例の SFTS 患者(うち、死亡37例)が報告されている。すべて西日本で発生している。中国の報告と同様、ほとんどの患者は50歳以上であることから、高齢がリスク因子と考えられる。これまで、国内で SFTSV の二次感染例の報告はない。

ダニ、野生動物の調査

九州から北海道の26自治体で捕獲された植生マダニおよびシカに付着しているマダニ(18種4,000匹以上)について検査を行われ、複数種の植生マダニ(タカサゴキララマダニ、キチマダニ、オオトゲチマダニ、ヒゲナガチマダニ等)から SFTSV が検出されている。ウイルス保有率は5-20%程度と、マダニの種類により違いがある。シカ等に付着しているマダニでは、植生ダニよりも陽性率が高い。日本では SFTS 患者は西日本のみで報告されているが、SFTSV 陽性マダニは西日本以外の患者が報告されていない地域でも見ついている。シカ、イノシシ、イヌ等の血清を用いた抗体保有調査

では、東北から九州まで広い地域で抗体陽性動物が見ついている。これらのことから SFTSV は日本国内の広い地域に分布していると考えられる。

ヒトへの感染経路

SFTSV が流行している地域ではマダニとマダニに吸血される動物との間で SFTSV が循環・保持されるサイクルが成立し、ヒトは SFTSV を有するマダニにかまれることにより SFTSV に感染する。また、SFTS 患者の血液と接触することによるヒト-ヒト感染事例が中国で報告されている。

2) ウークニエミウイルスの性状と感染リスクについて

最初の報告

ウークニエミウイルスは1959年にフィンランド南東部でマダニ *Ixodes ricinus* から最初に分離された。1961年から1970年にかけて、フィンランド南部の野鳥774羽の血液、臓器について調査したところ、6種のウークニエミウイルスがサックリングマウスへの接種により、分離された。それらはすべて6-7月にスズメ目から分離された。

その後、スカンジナビア、ヨーロッパ中西部、中央アジアでもウイルスが分離されている。

ウイルスの性状

ウークニエミウイルスは他のフレボウイルスと同様、S,M,Lの3分節ゲノムRNAを有する。ウイルスは有機溶媒(エーテル、デオキシコール酸ナトリウム)に感受性であるが、RNA合成阻害剤フルオロデオキシウリジンには抵抗性を示す。56℃1時間でウイルスタイターは0.8 log

減少する。BHK21 細胞がウイルスの感染価測定に適している。

血清疫学

1960 年代にフィンランドで行われた血清疫学の報告によると、ウシ 2,566 頭中 373 頭がウークニエミウイルス中和抗体陽性で、そのほとんどがマダニの生息地で飼われていた。一方、トナカイ(648 頭)及びヒト(282 人)の血清はすべて中和抗体陰性であった。ハンガリー、ノルウェーで行われたヒト血清調査では、ウークニエミウイルス抗体陽性がいくつか確認されている。南ロシアではウークニエミウイルス感染によると考えられる熱性の疾患が 3 例報告されているが、いずれも軽症である。

ウークニエミウイルスに関する参考文献

- Palacios G. et al, J. Virol. 87 (6) 3187-3195, 2013.
- Saikku P. Arboviruses in Finland. Am. J. Trop. Med. Hygiene 22 (3) 400-403, 1973.
- Saikku P., Brummer-Korvenkontio M. Am. J. Trop. Med. Hygiene 22 (3) 390-399, 1973.
- Hubalek Z, Halouzka J. Acta Sci. Nat. Brno 30:1-95. 1996.
- Molnar E, et al, J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. 17: 1-10. 1973.
- Traavik T, Mehl R. Arch. Virol. 54:317-331, 1977.

D. 考察

日本における SFTSV の疫学研究は 2013 年以降、前方視的および、後方視的に行われてきた。また、ベクターとなるダニの調査も全国

的におこなわれるようになり、SFTSV を有するダニの生息域、保有率、野生動物との相互関係等、実態が明らかにされつつある。SFTSV を保有するダニの種類は複数種あることが明らかとなり、SFTSV は日本全国に分布する可能性が指摘されている。日本国内の幅広い地域においてマダニの媒介による SFTSV 感染のリスクがあると考えられる。

ウークニエミウイルスは 1960 年代分離された当初はヒトに感染しないと考えられていたが、その後の調査でヒトから抗体が検出されていること、症例数は少ないがウークニエミウイルス感染による熱性疾患が報告されている。マダニを介した感染症には病原体不明のものが依然として少なくない。ウークニエミウイルス感染症の実態は不明であるが、ダニのウイルス保有調査等により、感染リスクを明らかにする必要がある。

E. 結論

- 1) SFTSV, ウークニエミウイルスの疫学調査に関する情報を収集した。
- 2) 日本国内の幅広い地域においてマダニの媒介による SFTSV 感染のリスクがある。
- 3) ウークニエミウイルス感染症の実態は不明であるが、ダニのウイルス保有調査等により、感染リスクを明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

日本に生息しているマダニから、ヒトに病原性があるウークニエミウイルスが分離された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tani H, Iha K, Shimojima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S. Analysis of Lujo Virus Cell Entry using Pseudotype Vesicular Stomatitis Virus. *J Virol.* 88(13):7317-7330,2014.
- 2) Bukbuk DN, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Iha K, Fukuma A, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M, Kasolo F, Baba SS. Development and validation of serological assays for viral hemorrhagic fevers and determination of the prevalence of Rift Valley fever in Borno State, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 108(12):768-773, 2014.
- 3) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, Shimazu Y, Yano K, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Kato N, Motoya T, Kuzuguchi T, Nishino Y, Osako H, Yumisashi T, Kida K, Suzuki F, Takimoto H, Kitamoto H, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M, Shimojima M. Sensitive and specific PCR systems for the detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains, and the prediction of the patient survival based on the viral load. *J Clin Microbiol.* 52(9):3325-3333, 2014.

2. 学会発表

- 1) 福土秀悦, 永田典代, 岩田奈織子, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 下島昌幸, 西條政幸. 高齢マウスにおける重症熱性血小板減少症候群ウイルスの感染感受性の解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11).
- 2) 福間藍子, 福土秀悦, 吉河智城, 鈴木忠樹, 谷英樹, 谷口怜, 下島昌幸, 西條政幸. SFTSウイルスの核蛋白質に対するモノクローナル抗体の作製と抗原検出ELISAへの応用. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11).
- 3) 西條政幸, 吉河智城, 福土秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 須田遊人, Harpal Singh, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分子系統学的特徴とその地理的分布. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11).
- 4) 下島昌幸, 福土秀悦, 谷英樹, 谷口怜, 西條政幸. プラークを形成するSFTSウイルスによる中和抗体価測定. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11).
- 5) 谷英樹, 谷口怜, 福間藍子, 福土秀悦, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスGPの細胞融合能と25-hydroxycholesterolによる細胞障害効果. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11).
- 6) 谷口怜, 堀本泰介, Joseph Masangkay, Puentepina Roberto Jr., 大松勉, 永田典代, 江川和孝, 福間藍子, Harpal Singh, 福土秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 下島昌幸, 吉河泰弘, 西條政幸, 久和茂, 前田健. フィリピンのコウモリ

- からのプテロパインオルソレオウイルスの分離.
第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜,
(2014. 11).
- 7) 吉河智城, 福土秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷
口怜, 須田遊人, Harpal Singh, 江川和孝, 下
島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ワクシニアウイル
スLC16m8株を土台とした組換えワクシニアウ
イルス作出システムの確立. 第62回日本ウイ
ルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11).
- 8) 岩田奈織子, 福土秀悦, 福間藍子, 鈴木忠樹,
竹田誠, 田代真人, 長谷川秀樹, 永田典代.
中東呼吸器症候群コロナウイルスに対するマ
ウスおよびラットの感受性について. 第62回日
本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014. 11).
- 9) Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Tani H,
Yoshikawa T, Suzuki T, Hasegawa H, Saijo M,
Shimojima M. Development of antigen-capture
ELISA for the detection of severe fever with
thrombocytopenia syndrome virus
nucleoprotein. The 10th China-Japan
International Conference of Virology.
Changchun, China. (2014. 08).
- 10) Taniguchi S, Fukushi S, Masangkay JS,
Puentespina RP, Omatsu T, Maeda K, Fukuma
A, Yoshikawa T, Tani H, Shimojima M, Kyuwa S,
Saijo M, Morikawa S. Seroepidemiological study
of SFTS in wild bats in the Philippines. The
10th China-Japan International Conference of
Virology. Changchun, China. (2014. 08).
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

