

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)  
分担総合研究報告書

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により、リケッチアの取り扱いに大きな制限がかかり、国内のリケッチア研究の停滞を招いている。一方、リケッチアの多様性は広がり、国内外の情報の収集整理、適切な病原体研究の実施に必要なリスク分類の再検討が求められている。平成 25 年度、日本の感染症法の特定病原体指定に参考とされた米国 Select Agent 法の変遷をたどり、科学的エビデンスに基づく柔軟な変更が行われていることを確認した。日本でも参考となると考えられる。平成 26 年度、国内外のリケッチアの多様性を確認、それぞれの特性把握を試みた結果、既知の極めて強病原性のものから、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、マダニ共生体にすぎないものまで報告されていた。このことから、他の病原体と同様、リケッチア関係の病原体も、それぞれの病原性、感染経路、自然界の生存様式等を総合的に考慮し、適切な取り扱いで必要以上の制限で研究等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。エビデンスと適切なリスク評価に基づく検討を実施した上での病原体管理を行わない場合、国際協調とともに、基礎研究ばかりでなく、医療、公衆衛生的な面(診断・治療・予防対策)での後退をきたすと考えられる。

A. 研究目的

リケッチアの多様性が深まる中、非病原性、

弱病原性と考えられるものも増え、画一的な取

り扱い管理が、リケッチア症の診断・治療のた

めの研究の進展を遅らせている。

研究分担として、研究班 2 年次より参画した。リケッチアと類似病原体の情報を文献的、網羅的に整理、適切なリスク評価・分類により、ヒトに病原性のケッチアの研究が進展するよう、また、新興感染症として出現するリケッチアの性状解析を適切に行う上で必要な迅速にリスク評価する基盤整備を目的とする。

## B. 研究方法

### 1) リケッチア等の管理に関する海外情報の収集と整理

感染症法の特定病原体指定の参考とされた米国の法令等の状況とセレクトエージェント法施行以降の米国での取り扱い制限に関する経緯を確認した。米国での法的管理状況は、Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002, Federal Register / Vol. 70, No. 52 / Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations, Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations 等を参考とした。

### 2) 国内外のリケッチアの多様性情報の収集

現在、感染症法の指定を確認するとともに、既知の国内外のリケッチア種のリスク評価に関する情報を整理、患者情報とともに新規登録されるリケッチア種の情報を集積、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。

### 3) 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起因の実験室感染情報を集め、その発生状況や転帰、背

景を検討、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) 該当なし

## C. 研究結果

### 1) 海外(特に米国での取り扱い)

炭疽菌事件を機に、米国ではバイオテロ使用の恐れのある病原体等を、Select agents and toxin として厳しい罰則を伴う取り扱いの法律を定めた。当初の Federal Register / Vol. 70, No. 52/Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations では、リケッチア等で *Rickettsia prowazekii* と *R. rickettsii* がヒトを害する(HHS select agent)、*Coxiella burnetii* がヒトと動物(家畜)両方を害する(Overlap select agent)に指定された。その後 2008 年、*C. burnetii* が家畜の select agent から外された。2012 年、Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations では、*R. rickettsii* が HHS select agents から外された。

### 2) 国内外のリケッチアの状況と多様性

現在、感染症法特定病原体に *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. japonica*, *C. burnetii*, が指定。感染症法改正により特定病原体の管理が厳しく法的規制された平成 19 年から変更がない。また、多くの国内施設が参考とする国立感染症研究所レベル分類では、リケッチアは大きく紅斑熱群と発疹チフス群で一括されている。

国内のリケッチア症として、*Orientia tsutsugamushi* によるつつが虫病と *R. japonica* による日本紅斑熱患者が毎年数百

例報告される。また、*R. heilongjiangensis*, *R. tamurae*の患者が、*R. helvetica*が原因と強く疑われた患者が各一名報告されている。これらのリケッチアが国内に常在する一方、病原性不明の多様なリケッチアがマダニを中心に存在している。海外では *R. rickettsii* によるロッキー山紅斑熱、*R. conorii* による地中海紅斑熱がいまだ常在地で多数発生しているとともに、つつが虫病はアジア・オセアニア全域で発生、ノミ媒介の *R. typhi* による発疹熱も熱帯、亜熱帯沿岸部を中心に発生する。さらに近年、サハラ以南のアフリカ大陸で発生する *R. africae* による African tick bite fever が米国でも輸入症例として大きく取り上げられる。狭義のリケッチア(リケッチア科)は、大きく、つつが虫病 *Orientia* 属、発疹チフス群 *Rickettsia* 属、紅斑熱群 *Rickettsia* 属、そして、発疹チフス群と紅斑熱群の中間の Ancient group *Rickettsia* に分かれる。特に、紅斑熱群は、今日の微生物学分類の基本の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、2005 年と 2013 年に Parola らによりまとめられた情報を見ると、2005 年時点でも 17 種あった病原性紅斑熱群は 2013 年には 20 種に、病原性不明に至っては 20 数種から 50 種をこえた。

### 3) リケッチア関連実験室感染とデュアルユースに関する情報の整理

現在、実験室感染事故は、学術誌等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 Q 熱 *C.*

*burnetii* は、デュアルユース面からも注目され、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

リケッチア症研究黎明期 20 世紀初頭から半世紀、実験室感染による多数の犠牲者が発生している。しかしながら、欧米の *R. prowazekii*、日本の *O. tsutsugamushi* や *R. prowazekii* による実験室感染、死亡は、有効な抗菌薬がまだなく、実験環境も安全キャビネットがない時代であった。実験室感染事故は表に出にくい傾向があるかもしれないが、有効な治療法があり、国内に常在、また細胞外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ルールを柔軟に変更していることに対し、国内状況は旧態然のまま、基礎研究のみならず、医療、公衆衛生的の面でも大きなマイナスとなっていると考えられる。

各種リケッチアに関し、米国の Select Agent 法からの適用範囲の変更または除外理由では、次の点が指摘されている。すなわちリケッチアは、自然界のベクターから容易に分離される。

感染力が弱い。ヒトヒト感染がない。有効な治療法がある。培養条件の面倒な偏性細胞内寄生細菌である。環境中の安定性が低い。などである。一方、除外されなかった *R. prowazekii* に関し、生物兵器の可能性、現行、有効なワクチンがないなどが挙げられているが、加えて、病原性が極めて強く、致死率が高いことやリケッチアとして唯一ヒトが健康キャリアーになりうる事が除外されなかった理由と考えられる。また、*C. burnetii* も HHS の Select

Agent から除外されていない。環境中の安定性、易感染性(少量で感染成立)、高い罹患率とその理由に挙げられ、社会的感染拡大の可能性とその影響の大きさ、生物兵器としての歴史的背景が考えられる。しかし、*C. burnetii*はバルク乳の90%以上から検出されるため、家畜における Select Agent からは外されている。

感染研の病原体クラス分類において、紅斑熱群、発疹チフス群と個々のリケッチア種を一括分類するには、リケッチアの多様性拡大、マダニ等と共生体として非病原性と考えられるものも多いことから、あらためて分類体系を見直す時期にあると考えられる。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患者発生が多い *R. africae*は、臨床的には軽度とされ、死亡例の報告はない。また、国内で1例のみ患者報告がある *R. tamurae*も臨床的に軽度であったうえ、マダニが高率に有し、ヒトへのマダニ嗜好性が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*が多くの患者から検出される事実と比べ、ヒトへの感染性、病原性が弱いと考えられる。さらに、マダニから多く検出されるがヒトへの病原性不明(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 *R. rickettsii*, *R. japonica*等リケッチアと分ける事が妥当と考える。

#### 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、感染効

率、安定性)、自然界の状況、治療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, Fukazawa 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 Infect 16: 962-966, 2014
- 3) Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M. Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. PLOSone, 8(9), e71861, 2013
- 4) 安藤秀二. 発疹チフス・発疹熱, 感染症予防必携第3版, 日本公衆衛生協会, 印刷中

##### 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. 第7  
回日本リキチア臨床研究会, 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)
- 4) 佐藤正明, 小川基彦, 安藤秀二: 臨床分離  
株を用いたクラミジアの ompA-MLTR 解析.  
第31回日本クラミジア研究会, 札幌, (2013. 9)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

