

201420051A

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)

## SFTS の制圧に向けた総合的研究

(H25－新興－指定－009)

平成26年度 総括・分担研究報告書

平成27年3月

研究代表者 倉 田 毅

(国立感染症研究所、国際医療福祉大学塩谷病院)

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)

# SFTS の制圧に向けた総合的研究

(H25－新興－指定－009)

平成26年度 総括・分担研究報告書

平成27年3月

研究代表者 倉 田 毅

(国立感染症研究所、国際医療福祉大学塩谷病院)

平成 26 年度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)]

SFTS の制圧に向けた総合的研究

平成 26年度 研究組織

研究代表者

倉田 毅 国立感染症研究所・名誉所員(国際医療福祉大学塩谷病院・教授)

研究分担者

氏名	所属
西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部・部長
森川茂	国立感染症研究所獣医科学部・部長
有川二郎	北海道大学大学院医学研究科・教授
森田公一	長崎大学熱帯医学研究所・教授
調恒明	山口県環境保健センター・所長
加藤康幸	国立国際医療研究センター・医長

研究協力者(順不同)

氏名	所属
下島昌幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
谷英樹	国立感染症研究所ウイルス第一部
福士秀悦	国立感染症研究所ウイルス第一部
吉河智城	国立感染症研究所ウイルス第一部
福間藍子	国立感染症研究所ウイルス第一部
緒方もも子	国立感染症研究所ウイルス第一部
谷口怜	国立感染症研究所ウイルス第一部
安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部
高橋徹	山口県立総合医療センター血液内科
東大地	愛媛大学医学部附属病院第一内科
坂口翔太	宮崎県立日南病院内科
泉川公一	長崎大学医歯薬学総合研究科
馬原文彦	馬原医院
長谷川秀樹	国立感染症研究所感染病理部
鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
片野晴隆	国立感染症研究所感染病理部
中島典子	国立感染症研究所感染病理部
永田典代	国立感染症研究所感染病理部
佐多徹太郎	富山衛生研究所
西園晃	大分大医学部
山田健太郎	大分大医学部
網康至	国立感染症研究所動物管理室
新倉綾	国立感染症研究所動物管理室
大石和徳	国立感染症研究所疫学センター
山岸拓也	国立感染症研究所疫学センター
加藤博史	国立感染症研究所疫学センター
新井智	国立感染症研究所疫学センター
澤邊京子	国立感染症研究所昆虫医科学
安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部
川端寛樹	国立感染症研究所細菌第二部
今岡浩一	国立感染症研究所獣医科学部
宇田晶彦	国立感染症研究所獣医科学部
加来義浩	国立感染症研究所獣医科学部

木村昌伸	国立感染症研究所獣医科学部
藤田修	国立感染症研究所獣医科学部
野口章	国立感染症研究所獣医科学部
新井智	国立感染症研究所疫学センター
前田健	山口大学共同獣医学部
高野愛	山口大学共同獣医学部
下田宙	山口大学共同獣医学部
鍬田龍星	山口大学共同獣医学部
濱崎千菜美	山口大学共同獣医学部
苅和宏明	北海道大学獣医学部
吉松組子	北海道大学医学部
澤洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
瀬戸順次	山形県衛生研究所 微生物部
門馬直太	福島県衛生研究所 微生物課
千葉一樹	福島県衛生研究所 微生物課
山本正悟	宮崎大学医学部
海老原秀喜	米国 NIH 国立アレルギー・感染症研究所
中尾亮	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
梶原将大	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
邱永晋	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
森亜紀奈	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
直亨則	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
高田礼人	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
村松美笑子	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
加藤里美	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
五十嵐学	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
山内聡子	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
小林進太郎	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
佐々木道仁	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
大場靖子	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
徐慶霖	國立中興大學 獸醫教學醫院
Bernard Hang'ombe	ザンビア大学 獣医学部
水谷哲也	東京農工大学農学部
高田伸弘	福井大学医学部
藤田博己	馬原アカリ研究所
岸本壽男	岡山県環境保健センター

濱野雅子	岡山県環境保健センター
吾郷昌信	長崎県環境保健研究センター
安田二郎	長崎大学熱帯医学研究所
堀尾政博	長崎大学熱帯医学研究所ミュージアム
早坂大輔	長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学分野
四宮博人	愛媛県衛生研究所
菅美樹	愛媛県衛生研究所
竹井正行	宮崎県衛生環境研究所
町野太朗	宮崎県衛生環境研究所
福盛順子	鹿児島県環境保健センター
御供田睦代	鹿児島県環境保健センター
柳井徳麿	岐阜大学獣医学部
戸田昌一	山口県環境保健センター
岡本玲子	山口県環境保健センター
村田祥子	山口県環境保健センター
本永恭子	山口県環境保健センター
富尾淳	東京大学医学部附属病院災害医療マネジメント部
忽那賢志	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
福井康雄	高知医療センター感染症科

---

## 目次

### I. 総括研究報告書

- SFTS の制圧に向けた総合的研究…………… 1  
倉田毅

### II. 分担研究報告書

1. SFTS の診断・治療・予防法に関する研究:中和抗体測定法の開発…………… 13  
西條政幸, 下島昌幸
2. SFTS の診断・治療・予防法の開発に関する研究:重症熱性血小板減少症候群剖検症例の病理学的解析…………… 17  
西條政幸, 長谷川秀樹, 片野晴隆, 永田典代, 中島典子, 鈴木忠樹
3. SFTS の診断・治療・予防法の開発に関する研究: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との相関についての研究…………… 23  
西條政幸, 吉河智城, 下島昌幸
4. SFTS の診断・治療・予防法に関する研究:SFTS ウイルス抗原検出法の開発…………… 27  
西條政幸, 福間藍子, 谷口怜, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 下島昌幸, 森川茂, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹
5. SFTS の診断・治療・予防法に関する研究:重症熱性血小板減少症候群(SFTS)報告症例の臨床像と感染リスク因子の推定…………… 31  
西條政幸, 山岸拓也, 加藤博史, 大石和徳
6. 日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明…………… 39  
森川茂, 澤邊京子, 安藤秀二, 川端寛樹, 新倉綾, 木村昌伸, 藤田修, 今岡浩一, 宇田晶彦, 加来義浩, 野口章, 新井智, 高田伸弘, 藤田博巳, 高野愛, 前田健, 岸本壽男, 四宮博人, 荻和宏明, 有川二郎, 澤洋文, 水谷哲也, 柳井徳麿, 西園晃
7. 日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明:特定地域における動物の SFTSV の疫学とリスク評価の研究…………… 49  
森川茂, 前田健, 高野愛, 下田宙, 鎌田龍星, 濱崎千菜美
8. 日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明:国内外において採集したダニを対象とした SFTSV ゲノムの検出…………… 55  
森川茂, 澤洋文
9. SFTS 流行地における感染リスクの解明と感染予防のあり方に関する研究…………… 59  
森田公一, 泉川公一, 吾郷昌信, 吉川亮, 堀尾政博, 奥村順子, 早坂大輔
10. SFTS ウイルスの感染機構・増殖機構・病原性の解明研究…………… 69  
有川二郎, 谷英樹, 福士秀悦, 下島昌幸, 安田二郎, 西園晃, 山田健太郎, 吉松組子

11. SFTS の調査研究における国内ネットワークのあり方に関する研究:リアルタイム PCR による SFTS 診断法の開発.....	83
調恒明, 岸本壽男, 濱野雅子, 四宮博人, 菅美樹, 竹井正行, 町野太朗, 福盛順子, 御供田睦代, 戸田昌一, 岡本玲子, 村田祥子, 本永恭子, 福士秀悦, 下島昌幸, 吉河智城, 谷英樹, 福間藍子, 西條政幸	
12. SFTS の臨床対応とガイドライン.....	91
加藤康幸, 忽那賢志, 高橋徹, 東太地, 山中篤志	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	95

# I. 総括研究報告書

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)]

総括研究報告書

SFTS の制圧に向けた総合的研究  
(H25-新興-指定-009)

研究代表者	倉田毅	国立感染症研究所(国際医療福祉大学塩谷病院)
研究分担者	西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者	森川茂	国立感染症研究所獣医科学部
研究分担者	有川二郎	北海道大学大学院医学研究科
研究分担者	森田公一	長崎大学熱帯医学研究所
研究分担者	調恒明	山口県環境保健センター
研究分担者	加藤康幸	独)国立国際医療研究センター

研究要旨：2011年に報告された中国で流行している致死率の高い、ブニヤウイルス科フラビウイルス属に分離される新規ウイルスによる全身感染症，severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS, 重症熱性血小板減少症候群)が，2013年1月に日本でも流行していることが確認された。2013年には40人の，2014年には61人のSFTS患者が報告され，その30%の患者が死亡している。日本におけるSFTSの流行状況，ヒトのSFTSV感染経路・感染リスク，診断・治療・予防法の開発，基礎的研究，予防啓発に関する研究，診療の手引き，等の研究がなされる必要がある。H26年度の本研究班において，日本におけるSFTS対策目的に以下の研究がなされた。1) SFTSの診断・疫学・予防・治療法の開発，2) 日本の自然界におけるSFTSウイルス(SFTSV)の存在様式の解明，3) SFTS流行地における感染リスクの解明と感染予防のあり方に関する研究，4) SFTSウイルスの感染機構・増殖機構・病原性の解明，5) SFTSの調査研究における国内ネットワークのあり方に関する研究，6) SFTSの臨床対応とガイドラインの作成，等である。SFTSVに対する抗ウイルス薬の探索，新規SFTS抗原検出法の開発，SFTS患者の病理学的特徴の解明，日本で分離されたSFVSVの分子疫学，SFTS患者の臨床的特徴と感染リスク因子の解明，に関する新規知見が得られた。また，自然界におけるSFTSVの存在様式解明と感染リスクを明らかにするために，各種動物の血清疫学を実施し，国内のSFTSVの宿主・媒介マダニ種の同定とその分布を調査した。またSFTSVに関する基礎研究として，SFTSVの細胞への侵入機構，中和活性のある単クローン抗体の作出，等の研究がなされた。さらに厚労省からの通知，病原微生物検出情報の速報，国内外の論文等を参照し，医療関係者向けに重症熱性血小板減少症候群(SFTS)診療の手引きを改訂した。

## A. 研究目的

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は 2011 年に報告されたダニ媒介性新興ブニヤウイルス (SFTS ウイルス, SFTSV) による新興ウイルス感染症である。SFTS は致死率が高く、重篤な新興ウイルス感染症である。SFTS が国内に存在することが明らかにされた。日本において生活している限り SFTSV に感染する危険性から逃れることはできない。そこで、日本における SFTS の疫学、SFTSV への感染リスクを明らかにすることは、重要でかつ緊急を要する課題である。早急な SFTS 対策の整備・構築が求められる。2013 年度に本研究班が立ち上げられた。H25 年度(1 年目)には、1)重症熱性血小板減少症候群の疫学的特徴の解明と診断および治療法の開発(特に後方視的研究を通じた SFTS の流行および臨床的特徴の解明)、2)日本の自然界における SFTSV の存在様式の解明(マダニおよび哺乳動物における SFTSV 感染の実態解明)、3) SFTSV の感染機構・増殖機構・病原性の解明研究(病理学的特徴の解析、C 型レクチンの感染増強効果、感受性のある細胞の探索、等)、4) SFTS 流行地における感染リスクの解明と感染予防のあり方に関する研究、5) SFTS の調査研究における国内ネットワークのあり方に関する研究、6) SFTS の診療の手引き」作成に関する研究、が実施された。

H27 年度においても引き続き、SFTS の臨床的・疫学的特徴を前向きに調査し、診断・治療・予防法の開発や日本国内での SFTSV 感染リスク因子を明らかにし、1 人でも患者が減るような対策を講じるため、予後の改善にむけ

た研究が継続された。また、SFTSV に関する基礎的研究がなされた。

## B. 研究方法

### 1) SFTSV に対する中和抗体測定法の開発

Vero 細胞等で明瞭な細胞変性効果 (cytopathic effect, CPE) を示さない SFTSV を多数回にわたり継代して、Vero 細胞に SFTSV を順化させ、明瞭な CPE を誘導する SPL030 p50-2 株を得た。これを用いて中和抗体測定法を開発した。

### 2) 重症熱性血小板減少症候群剖検症例の病理学的解析

SFTS で亡くなられた 15 人の病理解剖標本を用いて病理解析を行い、SFTS の病理学的特徴と発症病理を明らかにした。

### 3) 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との相関についての研究

より詳細な知見を得るために更に最近までの国内発生患者由来の SFTSV ゲノム塩基配列の決定を行い、分子系統学的解析を行った。

### 4) SFTS ウイルス抗原検出法の開発

SFTSV の組換え核蛋白質(に対するモノクローナル抗体を作出し、それを用いた抗原検出 ELISA 法(サンドイッチ ELISA)を開発した。

### 5) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 報告症例の臨床像と感染リスク因子の推定

2013 年 1 月 1 日以降に SFTS と診断され、感染症発生動向調査 (National Epidemiological Surveillance of

Infectious Disease : NESID)に届出をされた患者を対象として、臨床的・疫学的情報に関する情報を調査票にて郵送回収した。

6) 日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明

各種動物の血清疫学を実施し、国内の SFTSV の宿主・媒介マダニ種の同定とその分布を調査した。

7) 特定地域における動物の SFTSV の疫学とリスク評価の研究

特定地域の各種野生動物と伴侶動物の SFTSV の感染状況を調査するとともに、その地域で捕集されるマダニ種を調査した。

8) 国内外において採集したダニを対象とした SFTSV ゲノムの検出

SFTSV のダニにおける疫学調査を実施した。ザンビアで採集した 361 検体、台湾で採集した 369 検体、国内 12 道県で採集した 1352 検体のダニを対象として、real-time RT-PCR 法を用いて、SFTSV のゲノムを検索した。

9) SFTS 流行地における感染リスクの解明と感染予防のあり方に関する研究

H26 年度の本研究事業において開発された抗体検出系を中国の SFTS 患者血清を用いて評価し、患者発生地域におけるヒトの血清疫学調査、動物の血清疫学調査での非特異反応の対策、ダニ調査、リスクコミュニケーションに資する地域住民の意識調査を実施した。

10) SFTSV の感染機構・増殖機構・病原性の解明研究

リバビリン、インターフェロン- $\alpha$ 、

S1P/SKI-1 阻害剤の抗 SFTSV 効果を複数のヒト由来培養細胞を用いて解析した。SFTSV 感染マクロファージ細胞系細胞株を用いて、感染による貪食能の亢進および抗体依存性感染増強(ADE)の解析を行った。

11) リアルタイム PCR による SFTS 診断法の開発

岡山県環境保健センター、愛媛県立衛生環境研究所、宮崎県衛生環境研究所、鹿児島県環境保健センター、山口県環境保健センターの各研究施設において、リアルタイム PCR による SFTSV 検出法の感度および、従来のコンベンショナル PCR との比較検討を行った。

12) SFTS の臨床対応とガイドラインの作成

厚労省からの通知、病原微生物検出情報の速報、国内外の論文等を参照し、医療関係者向けに重症熱性血小板減少症候群(SFTS)診療の手引きを改訂した。

C. 研究結果

1) SFTSV に対する中和抗体測定法の開発

順化前の SFTSV を用いて測定する中和抗体価と順化 SFTSV を用いて測定されたそれとは正の相関が認められた。

2) 重症熱性血小板減少症候群剖検症例の病理学的解析

①大型リンパ球の浸潤が目立つ壊死性リンパ節炎、②節外臓器への大型リンパ球浸潤、③著しい血球貪食が SFTS の病理学的特徴であることを明らかにした。

3) 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との相関についての研究

SFTSVはその系統樹の根から大きく2つのクレードに分けることが出来た。この分類は日本で確認された株と中国/韓国で確認された株という地理的な分布と一致した。ウイルスは8つの遺伝子型に分類可能であり、中国/韓国のクレードに5種類、日本のクレードに3種類存在していた。更に日本で確認された、いくつかの株については中国のクレードに分類されること、一方中国で確認された、いくつかの株については日本のクレードに分類されることが明らかとなった。

#### 4) SFTS ウイルス抗原検出法の開発

SFTSV-rN を特異的に認識するモノクローナル抗体が得られた。また本研究で開発された抗原検出 ELISA は、定量 RT-PCR と比較し感度は低いものの、ウイルス RNA 量の高い検体( $10^5$ copies/ml 以上)中のウイルス検出が可能であった。SFTS 患者の血中ウイルス RNA 量は、発症後  $10^{5-6}$ copies/ml に達し、死亡患者では  $10^7$ copies/ml 以上に増加することが報告されている。本研究で開発された抗原検出 ELISA は、SFTS の急性期診断法の一つとして有用である。

#### 5) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)報告症例の臨床像と感染リスク因子の推定

対象は97名で、うち40名から回答が得られ(回収率:41%)、致命率は約30%であった。農業従事者(特に田畑での活動)、自宅周囲環境が山林であることが罹患の高リ

スクであると推測され、死亡のリスクとして加齢、神経症状、高度な血小板減少、腎機能障害、AST 高値、凝固障害が挙げられた。

#### 6) 日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明

最も広範囲に調査したニホンジカでは、青森県、岩手県、宮城県、栃木県、群馬県、静岡県、山梨県、長野県、岐阜県、三重県、滋賀県、京都府、兵庫県、鳥取県、島根県の15自治体を調査し、全体で18.6%が抗体陽性であった。昨年度までの調査結果(2007年からの保管血清及び2013/2014年狩猟期の捕獲されたニホンジカ血清)と併せると、少なくとも2007年には抗体陽性シカが存在し患者発生自治体では高い抗体陽性率であること、患者発生自治体ではシカの抗体陽性率は有意に高いこと、患者非発生自治体でもシカの抗体陽性率がこの2年間で上昇している自治体、2年間比較的高い陽性率である自治体が存在した。また、イノシシやウサギでは2005年には抗体陽性動物がいた。調査したほとんどの自治体で SFTSV 遺伝子陽性マダニが見つかった。

#### 7) 特定地域における動物の SFTSV の疫学とリスク評価の研究

SFTSV 感染が拡大している地域があること、飼育犬の血液中にウイルスが存在すること、地区により SFTSV 感染のリスクが異なることが判明したこれらの地域で捕集される主なダニは、フタトゲチマダニやキチマダニであった

8) 国内外において採集したダニを対象とした SFTSV ゲノムの検出

国内で採集した 1352 検体のダニの内、北海道で採集されたヤマトチマダニ (*Haemaphysalis japonica*) から抽出した RNA から陽性所見が得られなかった。

9) SFTS 流行地における感染リスクの解明と感染予防のあり方に関する研究

SFTSV-rN を大腸菌で発現させた診断抗原は安価で大量生産に適しており、開発した診断系は中国の患者血清でも高い感度特異を示した。また H26 年度の調査でも患者周辺のハイリスクグループの調査では不顕性感染者は 1 例も発見できなかった。動物の血清疫学調査で問題となる非特異的反応について抗原のクロマト精製によりほとんど解決されることが分かったが、それでもなお稀に非特異反応を示すものがあった。ダニの調査では今年も、ウイルスは分離できておらずダニのウイルス保有率は極めて低いと思われる。一般市民の意識調査では、SFTS 及びその他のダニ媒介性疾患の危険性に関する認識の低い者が少なからず存在し、目下の住民啓発方法では不十分であることが示唆された。

10) SFTS ウイルスの感染機構・増殖機構・病原性の解明研究

リバビリン、インターフェロン- $\alpha$ 、S1P/SKI-1 阻害剤の 3 剤とも SFTSV の増殖を抑制することがわかった。しかし、マウス個体レベルではリバビリン投与は SFTSV の増殖に影響を与えなかった。

SFTSV 感染マクロファージ細胞系細胞で

は貪食能亢進は認められなかったものの抗体依存性感染増強効果が確認され、SFTS の病態形成に関与している可能性が考えられた。

SFTSV のエンベロープ糖蛋白(GP)によって誘導される細胞侵入に関わる現象として、感染細胞の pH 依存性細胞融合能を解析した。SFTSV の GP は、細胞表面にほとんど局在していないにも関わらず、低 pH 条件下では容易に細胞膜融合を引き起こすことが明らかとなった。また、25-HC は SFTSV の細胞侵入時、特にウイルス膜融合の段階に作用して抗ウイルス効果を示すことが明らかとなった。

11)リアルタイム PCR による SFTS 診断法の開発

スタンダード RNA を用いた検討では、いずれの研究施設においても  $10^1$  コピー/reaction 以上の RNA を検出し、高感度に SFTSV を検出できた。また、リアルタイム PCR 法によりコンベンショナル PCR と同等あるいは、それ以上の高い感度でウイルス RNA を検出可能であった。臨床検体を用いた比較検討では、尿検体等、RNA コピー数の少ない検体を用いた場合に、コンベンショナル PCR の結果との相違がみられたが、血清を用いた場合は結果がほぼ一致した。

12) SFTS の臨床対応とガイドラインの作成

SFTS はまれに患者血液・体液との接触により感染することがあるため、感染防止手順に重点を置くとともに、疫学、検査、治療が概観できるガイドラインを作成した。血

球貧食症候群に対するステロイド薬等の補助療法の評価などが今後の課題と考えられた。

#### D. 考察

SFTS が日本で流行していることが明らかにされてから、約 2 年が経過した。SFTS の日本における流行状況を前向きに調査研究する体制が整備されるつある。本研究班が立ち上がり、研究が開始されて 2 年目を迎えた。

H25 年度に行われた SFTS の日本における流行状況の後方視的研究により得られた成績をさらに詳細で、そして、より深い研究成績が得られた。後方視的分子疫学的解析によると、日本の患者から分離された SFTSV は、系統樹解析上中国株とは独立したクラスターを形成した。しかし、分離株を増やして詳細に解析したところ、日本株の中には中国株に分類されるものがあり、逆に中国株の中に日本株と考えられるものが存在していた。

15 名の亡くなられた患者の病理学的解析がなされた。日本国内で発症した SFTS 致死例の 15 症例について病理学的解析を行った結果、壊死性リンパ節炎と血球貪食像が SFTS の病理学的特徴であると考えられた。臨床的には同様の経過をたどった致死症例ではあるが、ウイルス感染細胞分布にいくつかのパターンが存在しており、SFTS 病態形成に複数の機構が関与していることが考えられた。SFTS の病理学的解析は、日本のみで実施されている。世界的にも貴重な研

究成績と考えられる。

新規診断システムが開発された。SFTSV-rNP に対するモノクローナル抗体を用いた抗原検出 ELISA 法、それを抗原とした抗体検出法である。これらの診断法の有用性が示された。抗体検出法が広く行われる体制整備が求められる。

農業従事者(特に田畑での活動)、自宅周囲環境が山林であることが罹患の高リスクであると推測され、死亡のリスクとして加齢、神経症状、高度な血小板減少、腎機能障害、AST 高値、凝固障害が挙げられた。臨床的・疫学的研究に関する考察では、死亡のリスクは中国からの報告と同様であったが、罹患リスクは評価が十分ではなく、中国でのリスクとは違う可能性があることから、罹患リスクを評価する研究が望まれる。また、国内報告例は重症例に偏っており、軽症例の診断報告の推進が重要である。

マダニにおける SFTSV ゲノム陽性率や日本におけるいくつかの哺乳動物における抗体保有状況を前向き、かつ、経時的な調査を継続した。特記すべき研究成果として、ある患者発生地域におけるアライグマ等の動物における抗体保有率が年々上昇していたり、陽性動物個体の存在地域が拡大する傾向が証明されたことである。動物における SFTSV 感染状況を継続的に調査することは、患者発生リスクをモニターすることに繋がる、重要な研究成果である。

SFTS の治療法の開発の一端として、抗ウイルス剤による治療法の開発が望まれる。In vitro の系で評価した限りにおいて、インター

フェロン  $\alpha$ , リバビリンには抗 SFTSV 活性が認められた。しかし、臨床効果については未知数である。今後、これらの薬剤だけでなく、その他の候補薬品の抗 SFTSV 活性は、in vivo における効果についても評価される必要がある。

SFTS 感染予防にはワクチン開発も重要な研究課題となる。診断・治療・予防法の開発には基礎研究が欠かせない。SFTSV 感染において抗体依存性感染増強効果が誘導されることが in vitro で確認された。この抗体依存性感染現象は、患者で確認されている B 細胞へのウイルス感染に関連し、それが SFTS の病態形成に関与する可能性が考えられた。

SFTSV の GP は、細胞表面にほとんど局在していないにも関わらず、低 pH 条件下では容易に細胞膜融合を引き起こすことが明らかとなった。また、25-HC は SFTSV の細胞侵入時、特にウイルス膜融合の段階に作用して抗ウイルス効果を示すことが明らかとなり、今後、創薬開発への応用にも繋がる可能性が示唆された。

SFTS の調査研究、感染症対策には行政、国立感染症研究所、地方衛生研究所との診断や情報ネットワークの強化・維持がのぞまれる。今年度は選ばれたいくつかの地方衛生研究所間で診断システムの正確性に関する評価が国立感染症研究所ウイルス第一部との連携の上で実施された。このような活動はこれからも継続的に実施していく必要がある。

SFTS はヒトからヒトへ感染する。その経路

は接触感染考えられているが、SFTS 患者の気管内挿管を実施した医師が患者から SFTSV に感染した事例が報告されている。SFTS 患者の診察・診療・治療に関わる医療従事者に対する診療手引きを開発して、それを多くの医療従事者に提供することが重要である。これまで本研究班で開発された「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の診療の手引き (英語版)」を H25 年度に作成した日本語版とともに国立国際医療研究センターのホームページ (<http://www.dcc-ncgm.info/topic-sfts/>) でダウンロードできるようにした。

SFTS に対する感染症対策、基礎研究、疫学的臨床的研究は開始されたばかりである。今後も継続した研究を続け、より詳細に SFTS の特徴を明らかにする必要がある。

## E. 結論

SFTS 感染症対策に関する研究が開始された。SFTS の疫学、臨床的、病理学的特徴が明らかにされつつある。また、日本における SFTSV の自然界における存在様式、分布について知見が蓄積されつつある。SFTS に関する継続した調査研究を前向きに実施し、少しでも患者数を減らし、予後を改善させることが望まれる。

## F. 健康危険情報

中国で困動物をおいた成績や、動物への感染実験から、動物は感染しても発症しない可能性が強い。ただし 1 型インターフェロンレセプター KO マウスでは致死性的

感染を起こすことから、生後間もない動物などではより感受性が高い可能性がある。ただし、動物や動物の血液などとの接触で感染し発症した例は報告されていない。

SFTSV 感染の拡大の懸念される研究成績が得られた。飼育動物を含む動物の体液の取り扱いに注意する必要がある。

SFTS 及びその他のダニ媒介性疾患の危険性に関する認識の低い者が少なからず存在し、より有効な注意喚起・住民啓発の必要性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

- 1) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan.

J Infect Dis 209:816-827, 2014

- 2) 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 detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains and prediction of patient survival based on viral load. J Clin Microbiol 52:3325-3333, 2014
- 3) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Suda Y, Maeda K, Takahashi T, Morikawa S, Saijo M. Effects of ribavirin on severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. Jpn J Infect Dis. 67: 423-427, 2014
- 4) Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, Goto Y, Higashi M, Yokoyama S, Tabuchi T, Futatsuki T, Nakamura K, Hasegawa H, Saijo M, Kakihana Y, Arima N, Yonezawa S. Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: A pathognomonic histological feature and

- unique complication of SFTS. *Pathol Int* 64(11):569-75, 2014
- 5) Ohagi Y, Tamura S, Nakamoto C, Nakamoto H, Saijo M, Shimojima M, Nakano Y, Fujimoto T. Mild clinical course of severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in an elderly Japanese patient. *Case Rep Infect Dis.* 2014:918135, 2014
- 6) 谷英樹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス: バイオセーフティと家族内感染および院内感染に対する対応. *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 35: 37-38, 2014
- 7) 谷英樹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS). *血液フロンティア* 24: 80-83, 2014
- 8) 福士秀悦, 吉河智城, 谷英樹, 福間藍子, 下島昌幸, 西條政幸: 重症熱性血小板減少症候群の検査法. *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 35: 40-41, 2014
- 9) 下島昌幸, 西條政幸: 中国での重症熱性血小板減少症候群の発生状況, *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* 35: 33-34, 2014
- 10) 谷英樹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. *臨床検査* 58(4):467-473, 2014
- 11) 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS ウイルス感染症). *日本医師会雑誌 感染症診療 update* 143 特別号(2): S398-399, 2014
- 12) 西條政幸. 日本におけるマダニ媒介性ウイルス感染症の発見 -TBE と SFTS-. *小児科臨床* 67:1245-1249, 2014
- 13) 西條政幸. 新興ウイルス感染症と重症熱性血小板減少症候群. *日本臨床内科医会誌* 29:69-76, 2014
- 14) 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群と今後の課題. *日本内科学会雑誌* 103:2581-2586, 2014
- 15) 石堂亜希, 重岡徹, 富永貴元, 末広泰子, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸, 高橋徹. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)様の症状を呈した患者における抗 SFTS ウイルス抗体の検討. *山口医学* 63:257-261, 2014
- 16) 森川茂. 重症熱性血小板減少症候群. *獣疫学雑誌* 17(2):142-143, 2014
- 17) 森川茂. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の概要. *獣医畜産新報* 67(3):167-170, 2014
- 18) 泉川公一, 宮村拓人, 原信太郎, 住吉誠, 高園貴弘, 中村茂樹, 今村圭文, 宮崎泰可, 河野茂, 早坂大輔, 余福勲, 森田公一. リケッチア感染症と臨床的鑑別が困難であった軽症の重症熱性血小板減少症候群の1例. *IASR Vol.* 35:9-40, 2014
- 19) 加藤康幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. *内科* 2014;113:1288-1289.
- 2) 学会発表

- 1) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷 英樹, 谷口 怜, 西條政幸. プラークを形成する SFTS ウィ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)
- 2) 西條政幸, 高橋 徹, 前田健, 金行祥造, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 水谷哲也, 長谷川秀樹, 森川茂. 日本で流行が確認された重症熱性血小板減少症候群: 発見までの経緯と今後の対策. 第 88 回日本感染症学会講演会, 福岡(2014, 6)
- 3) 長谷川秀樹, 亀井敏昭, 高橋徹, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 中島典子, 森川茂, 西條政幸, 倉田毅. 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の病理解析. 第 103 回日本病理学会総会, 広島 (2014. 4)
- 4) 西條政幸, 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, Harpal Singh, 須田遊人, 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との相関. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜(2014.11)
- 5) Fukuma A, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Ogata M, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M. Development of IFA and ELISA to detect antibodies against SFTSV. XVI<sup>th</sup> International Congress of Virology, Montréal, Canada.(2014.7)
- 6) 福間藍子, 福士秀悦, 吉河智城, 谷英樹, 谷口怜, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 長谷川秀樹, 下島昌幸, 西條政幸. SFTS ウィ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)
- 7) 山岸拓也, 他. 2013 年に発症した重症熱性血小板減少症候群 40 例のまとめ. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, (2014. 6)
- 8) 堀田明豊, 木村昌伸, 坪田敏男, 中村幸子, 片山敦司, 中下留美子, 猪島康雄, 鈴木道雄, 今岡浩一, 棚林清, 藤田修, 山本美江, 宇田晶彦, 森川茂. 2007 年以前の国内野生動物における重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)に対する抗体調査. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌 (2014. 9)
- 9) 藤田修, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田博己, 今岡浩一, 森川茂. ニホンジカから採取したマダニ類のウイルス遺伝子保有状況からみた自然界における SFTS ウィルス維持様式の検討. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌(2014. 9)
- 10) 森川茂, 木村昌伸, 堀田明豊, 加来義浩, 朴ウンシル, 鈴木道雄, 野口章, 井上智, 今岡浩一, 前田健. 野生のシカにおける SFTS ウィルス抗体調査. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌(2014. 9)
- 11) 浜崎千菜美, 鎌田龍星, 野口慧多, 寺田豊, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂, 前田健. 野生動物における SFTS ウィルス感染の疫学調査. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌(2014. 9)
- 12) 森川茂, 朴ウンシル, 今岡浩一, 前田健, 宇田晶彦. SFTS ウィルスの生活環にお

- ける野生のシカの役割. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜(2014.11)
- 13) 前田健, 濱崎千菜美, 下田宙, 鎌田龍星, 野口慧多, 米満研三, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂. SFTS ウイルスの生活環における動物の重要性. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜(2014.11)
- 14) 谷英樹, 谷口怜, 福間藍子, 福士秀悦, 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 による感染阻害効果. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜(2014.11)
- 15) Morikawa S, Kimura M, Fukushi S, Fukuma A, Kaku Y, Paku U, Tani H, Yoshikawa T, Imaoka K, Shimojima M, Saijo M, Maeda K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in domestic and wild animals in Japan. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), (July-August, 2014)
- 16) Fukuma A, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Ogata M, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M. Development of IFA and ELISA to detect antibodies against SFTSV. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), (July-August, 2014)
- 17) Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Ogata M, Morikawa S, Saijo M. Analyses of cell entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus using pseudotype vesicular stomatitis virus system. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), (July-August, 2014)
- 18) Uda A, Kawabata H, Fukushi S, Kaku Y, Shimojima M, Ando S, Maeda K, Fujita H, Saijo M, Morikawa S, Yoshikawa T, Niikura A, Kyoko S. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks in Japan. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), (July-August, 2014)
- 19) Morikawa S, Uda A, Kimura M, Kawabata H, Fukushi S, Fukuma A, Kaku Y, Paku U, Tani H, Yoshikawa T, Niikura A, Ando S, Kyoko S, Fujita H, Imaoka K, Shimojima M, Saijo M, Maeda K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in animals and ticks in Japan. The 10<sup>th</sup> China-Japan International Conference of Virology, Changchun, China, (August, 2014)
- 20) 濱崎千菜美, 鎌田龍星, 野口慧多, 寺田豊, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂, 前田健. 野生動物における SFTS ウイルス感染の拡大傾向. 第29回中国四国ウイルス研究会(山口大学)(2014, 06)
- 21) 濱崎千菜美, 鎌田龍星, 野口慧多, 寺田豊, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂,