

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

SFTS の制圧に向けた総合的研究(H25-新興-指定-009)

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

研究分担者	西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部・部長
研究協力者	吉河智城	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	下島昌幸	国立感染症研究所ウイルス第一部・室長

研究要旨:重症熱性血小板減少症候群(SFTS)はダニによって媒介されるSFTSウイルス(SFTSV)により引き起こされる急性感染症であり、日本、中国、韓国で患者が報告されている。既に我々のグループは、日本で確認されたSFTSVの塩基配列を中国で確認されたウイルス株とともに分子系統学的解析を行ったところ、日本の株は中国株と比較して系統学的に独立していることを明らかにした。しかし国内初の患者確認は2013年であり、当時解析に供することができた日本の株は8株と限定されていた。そこで本研究では、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。その結果、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。

A. 研究目的

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)はダニによって媒介されるSFTSウイルス(SFTSV)により引き起こされる急性感染症であり、日本、中国、韓国で患者が報告されている。既に我々のグループは、日本で確認された

SFTSVの塩基配列を中国で確認されたウイルス株とともに分子系統学的解析を行ったところ、日本の株は中国株と比較して系統学的に独立していることを明らかにした。しかし国内初の患者確認は2013年であり、当時解析に供することができた日本の株は8株と限定

されていた。そこで本研究では、より詳細な知見を得るために更に 2014 年の国内発生患者由来の SFTSV ゲノム塩基配列の決定を行い解析に供した。

## B. 研究方法

国立感染症研究所ウイルス第一部で開発した検査法により、SFTSV ゲノムが含まれていることが確認された患者の血液検体から RT-PCR 法及び次世代シーケンシング法を用いて、その塩基配列の決定を行った。これにより新規に決定された 75 株と既報の 8 株を含めた合計 83 株の日本で確認されたウイルス株を、データベース上に登録されていた中国で確認された株と韓国で確認された株を含めて L, M, S 各分節ゲノムそれぞれの塩基配列について分子系統学的解析を行った。

(倫理面からの配慮について)

本研究は国立感染症研究所人を対象とする医学研究倫理審査委員会において審議され、承認されている。

## C. 研究結果

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(図 1)。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 3 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

いて日本のクレードに分類されることが明らかとなった。

## D. 考察

系統樹の根、つまり共通祖先から直ちに分岐している 2 つのクレードによるウイルス株の分類と、その地理的分布が一致することから SFTSV はウイルス出現後の早い段階から日本と中国/韓国というそれぞれの地域で独立して進化を遂げてきたことが強く示唆された。日本と中国のどちらの地域においても複数株の別のクレードのウイルス株の存在が確認されたこと、そして少なくとも日本国内の患者に渡航歴は無かったことより、ウイルスは海を越えて別の地域に伝播していることが明らかとなった。

## E. 結論

SFTSV の分子系統学的な特徴はその地理的分布とよく相関することが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

特になし

## 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(6):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) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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. *日本臨床内科医会会誌* 29:69-76, 2014
- 12) 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
- 13) 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 ウィル  
ス抗体の検討 . 山口医学 63:257-261,  
2014

- 14) 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
- 15) 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;2014:918135.

## 2. 学会発表

- 1) 西條政幸, 吉河智城, 福土秀悦, 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)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# M Segment

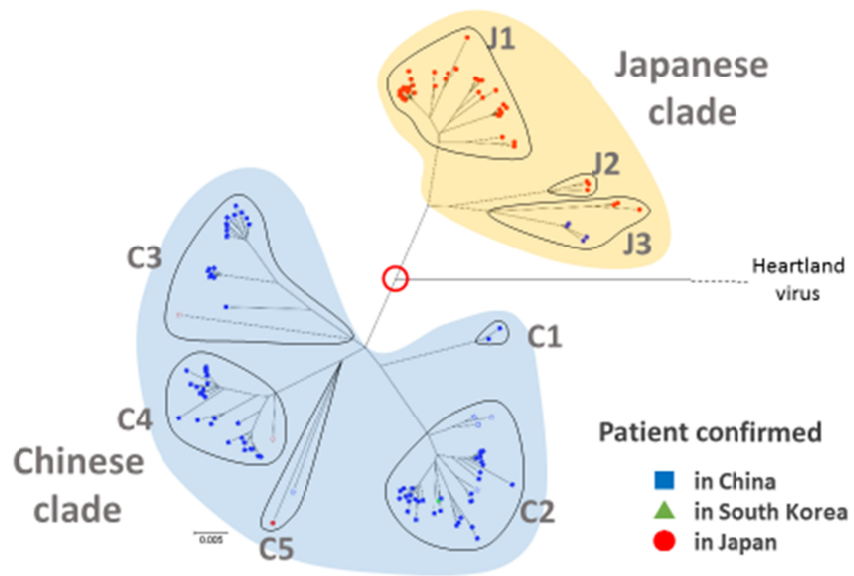


図 1. SFTSV M セグメントの系統樹