

マダニの生態から考察する血液製剤を介するダニ媒介感染症の予防

研究分担者	比嘉 由紀子	国立感染症研究所・昆虫医科学部
研究協力者	伊澤 晴彦	国立感染症研究所・昆虫医科学部
	林 利彦	国立感染症研究所・昆虫医科学部
	前川 芳秀	国立感染症研究所・昆虫医科学部
	駒形 修	国立感染症研究所・昆虫医科学部
	渡辺 護	国立感染症研究所・昆虫医科学部
	沢辺 京子	国立感染症研究所・昆虫医科学部
	小林 大介	日本医療開発機構（AMED）
	小林 望	日本科学未来館

研究要旨

マダニ媒介感染症の予防には、マダニの生態や生理的な知見を得ることが重要であるが、野外における情報は限られている。主に大型の哺乳動物がマダニの重要な吸血源となるため、その移動は基本的には宿主である野生動物の移動範囲となり、比較的狭いと考えられている。一方で、鳥類に寄生するマダニが海外から運ばれる可能性も指摘されていることから、本研究では渡り鳥の飛来地に生息する植生マダニからウイルス検出を行なうと同時に、それらマダニの吸血履歴を調査することで、マダニが保有する病原体の感染環を明らかにしようと考えた。

2019年は、北陸3県（富山県・石川県・福井県）の渡り鳥飛来地の計7地点において、4月～11月に実施したフランネル法により、合計で4属9種724頭の植生マダニを採取した（2020年4～8月時点）。キチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマトマダニ、ヤマアラシチマダニの順に多く採取された傾向は、2018年と同じであった。採取された植生マダニはウイルス分離および次世代シーケンサー（NGS）解析に供した結果、KAMV、TarTVの既知のウイルス以外に3種類の新規マダニ媒介ウイルスが分離・検出された。国内のSFTS浸淫地におけるマダニ相を比較した結果、地域によってマダニ相が異なることが明らかになり、SFTSのベクターは環境によって異なる可能性が高く、国内の広範な地域に同一ウイルスが点在することも明らかになった。

A. 研究目的

国内では、2012 年秋に渡航歴のない山口県在住の女性が重症熱性血小板減少症候群（SFTS）により死亡したことが、翌2013年1月に国内1例目として報道され、その後も西日本を中心に患者が発生している。2019年の患者数は77名となり、西日本の県から合計で397名の患者（うち死亡例は65）が報告されている。一方で、患者が発生していない東日本の地域からもSFTSウイルス抗体陽性の野生動物が確認され、複数のマダニ種からSFTS

ウイルス遺伝子が検出されるなど、今後の流行拡大も危惧されている。国内でSFTSウイルスを媒介するマダニの種類は特定できていないが、中国ではフタトゲチマダニとオウシマダニから遺伝子が検出され、韓国のフタトゲチマダニからはウイルスが分離されている。

ダニ脳炎は1993年に北海道で初めての感染例が報告され、その後の疫学調査で道南地域のヤマトマダニからウイルスが分離され、野鼠とイヌに抗体陽性の個体が確認された。しかし、抗体陽性の野

鼠は北海道以外に本州からも見つかり、ダニ脳炎が国内に常在していると推察された。近年では、2016年、2017年と感染例が相次いで報告された。

これらの病原体は、いずれもウイルス血症を起こすことから血液製剤を介して感染する可能性がある。近年、山歩きを趣味とする人が増え、また、シカやイノシシなどの野生動物の個体数も増加し、人がマダニに吸血される機会が増えている。幸い、これまでダニ媒介ウイルス感染症が輸血によって感染した報告はないが、これらの感染症は、重篤になることから、感染のリスクは無視できない。マダニの生態や吸血する対象動物の嗜好性を調査解析することによって献血者への注意喚起し、感染リスクを減少させる努力が必要である。

ダニ媒介感染症は、病原体も媒介マダニも従来より国内に常在している場合が多い。国内には5属49種のマダニ類が様々な環境に広く生息するが、主に大型の哺乳動物がマダニの吸血源となることが多く、マダニの移動は基本的には宿主である野生動物の移動範囲となり、比較的狭いと考えられている。一方で、鳥類に咬着するマダニは海外から運ばれるなど、広域に移動する可能性も指摘されている。事実、中国のマダニから検出されたJingmen tick virus (Qin et al., 2014)は、長崎県対馬市でも見つかり (Fujita et al., 投稿準備中)、Muko virus (MUV)は長崎県 (Hayasaka et al., 2016)と兵庫県 (Ejiri et al., 2015)から、Tarumizu tick virus (TarTV)は、鹿児島県、鳥取県、福島県 (Fujita et al., 2017)で、それぞれスポット的に定着していることが明らかになった。いずれのウイルスも、鳥類寄生性の高いとされるアカコッコマダニやキチマダニ等から分離・検出されている。マ

ダニ媒介感染症の予防にはマダニの生態や生理的知見を得ることが重要であるが、自然界での情報はあまり得られていない。

B. 研究方法

マダニの採取

福井、石川および富山県内の渡り鳥飛来地の合計7地点 (片野鴨池、北潟湖、河北郡津幡町、輪島市門前町・猿山岬、輪島市舳倉島、および富山市のそれぞれ複数カ所を選定)でマダニ相の調査を行った。2019年は4~11月の間、原則月に1回、フランネル法 (約70 cm×100 cmの白い布で地面および植生の上を引きずる方法)により各地点30分間、3名で植生マダニを採取した (台風の影響で10月のみ1名)。

鹿児島県、愛媛県および兵庫県のSFTS浸淫地において、上記フランネル法により採取された植生マダニの種構成を比較した。

マダニからのウイルス分離および遺伝子検出

採取されたマダニを種、発育ステージ、雌雄、採取地、採取日に分けて乳剤を調整し、主にシリアンハムスター腎臓由来BHK-21細胞に接種しウイルス分離を行った。分離されたウイルスについてはゲノム配列を解析し、ウイルス種や遺伝子型の解析、病原性等の性状解析を行った。また、マダニの破砕物あるいはウイルス分離作業後の細胞培養上清からウイルス核酸を選択的に回収し増幅後、次世代シーケンサー (NGS)により配列を解析した。次いで、バイオインフォマティクス解析により保有ウイルスを網羅的に探索し、種を同定した。

C. 研究結果

福井県、石川県および富山県の北陸 3 県の渡り鳥飛来地から、合計で 4 属 9 種 724 頭の植生マダニを採取した。キチマダニ(57.9%)、フタトゲチマダニ(27.3%)、ヤマトマダニ(8.3%)の順に多く採集されたが(図 1)、特に前 2 種は、山内(2001)によると、鳥類寄生例が多い種類のダニであった。片野鴨池および北潟湖においては、月毎の定期調査によって、主要なマダニ 4 種(キチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマトマダニおよびヤマアラシチマダニ)の季節消長も把握することができた。また、非常に近い距離にある調査地であっても、種構成が大きく異なることも示唆された。

採取した植生マダニからウイルス分離を行い、石川県加賀市および輪島市で採取されたキチマダニからフレボウイルス属の Kabuto Mountain virus(KAMV)が合計 3 株分離された(表 1)。輪島市においては、キチマダニから Okutama tick virus(OKTV)および新規フラビウイルスの遺伝子が、フタトゲチマダニから新規のナイロウイルスの遺伝子がそれぞれ検出された。また、富山市採取のキチマダニからはコルチウイルス属の TarTV が分離された。NGS 解析により、この他にも新規のイフラウイルス、レオウイルス、ブニヤウイルス、ノダウイルス、パルチチウイルス、未分類のウイルス等、複数の新規および未分類のウイルス遺伝子を検出することができた。

D. 考察

一般的に、ダニ媒介感染症にはホットスポットと呼ばれる比較的狭い範囲での流行が特徴として挙げられる。一方で、渡り鳥を介して海外からマダニが侵入する可能性も指摘されており、その場合はかなりの距離を病原体が運ばれることに

なる。KAMV、TarTV、OKTV は、北陸地方からは初報告であり、これらのウイルスは日本各地に広範囲に分布していることが示唆された。

KAMV(石川県)および TarTV(富山県)は、いずれもキチマダニから分離されたが、山内(2001)によると、キチマダニは 36 種類の鳥類への寄生例が報告されており、本邦産マダニの中で最も鳥類嗜好性が高い種類であると言える。これまでも KAMV は、兵庫県南部で捕獲されたイノシシに寄生していたマダニ、およびイノシシの生息地周辺の植生マダニからも分離され(Ejiri et al., 2018)、長崎県からの分離報告もある(Hayasaka et al., 2016)。他方 TarTV は、地理的な連続性がない地域(鹿児島県、鳥取県、福島県)の植生マダニからそれぞれ分離されているが(Fujita et al., 2017)、本結果では、さらに石川県の 2 地域(加賀市、輪島市)からも同一ウイルスが分離された。

本年、新たに石川県内のキチマダニから分離された KAMV は、イノシシの移動で運ばれたとも考えられるが、長崎県との地理的な関係が興味深い。また、TarTV においては、九州、山陰、北陸、東北地方に至る国内各地に点在するという分布の特徴、宿主であるキチマダニの鳥類寄生性が高い特徴等を考慮すると、両ウイルスの分布に鳥類の移動が関係している可能性は高いと考えられる。また、27 種類の鳥類への寄生例が報告されたアカコッコマダニ(山内, 2001)からは MUV が分離されており(Ejiri et al., 2015)、鳥類に関わるウイルスとして、今後注目すべきウイルスと考えられる。

本研究で導入した NGS 解析により、マダニは上記ウイルスに加え、複数の新規および未分類のウイルス遺伝子(イフラウイルス、レオウイルス、ブニヤウイル

ス、ノダウイルス、パルチチウイルス等)を保有していることが明らかになった。野外のマダニが多数のウイルスを保有していることが示唆され、これまで使用してきた汎用性の高い培養細胞ではこれらウイルスを分離することが難しかったと推察された。今後、NGS 解析の利用はマダニ媒介性ウイルスを対象としたサーベイランスに貢献すると思われる。

本調査は、加賀市鴨池観察館のご理解とご協力により実施することができた。

E. 結論

1) 富山県、石川県、福井県の渡り鳥飛来地の計 7 地点でマダニ相の調査を行い、季節消長、種構成を把握した。

2) 採取された植生マダニをウイルス分離および NGS 解析に供した結果、KAMV と TarTV 以外に 3 種類の新規ウイルスが分離・検出された。

3) マダニは複数のウイルスを保有しており、SFTS のベクターは環境によって異なる可能性が高く、国内の広範な地域に同一ウイルスが点在することが明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi D., Murota K., Itokawa K., Ejiri H., Amoa-Bosompem M., Faizah AN., Watanabe M., Maekawa Y., Hayashi T., Noda S., Yamauchi T., Komagata O., Sawabe K., Isawa H. RNA virome analysis of questing ticks from Hokuriku District, Japan, and the evolutionary dynamics of tick-borne phleboviruses. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 11(2): 101364, 2020.

2. 学会発表

沢辺京子, 比嘉由紀子, 小林大介, 前川秀, 今西望, 林利彦, 伊澤晴彦, 渡辺護. 北陸三県の渡り鳥飛来地におけるマダニ相調査. 第 71 回日本衛生動物学会大会, 2019 年 4 月, 山口市

小林大介, Astri Nur Faizah, Michael Amoa-bosompem, 室田勝功, 糸川健太郎, 渡辺護, 比嘉由紀子, 前川芳秀, 沢辺京子, 伊澤晴彦. 次世代シーケンサーを用いたマダニ保有ウイルスのサーベイランス. 第 71 回日本衛生動物学会大会, 2019 年 4 月, 山口市

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

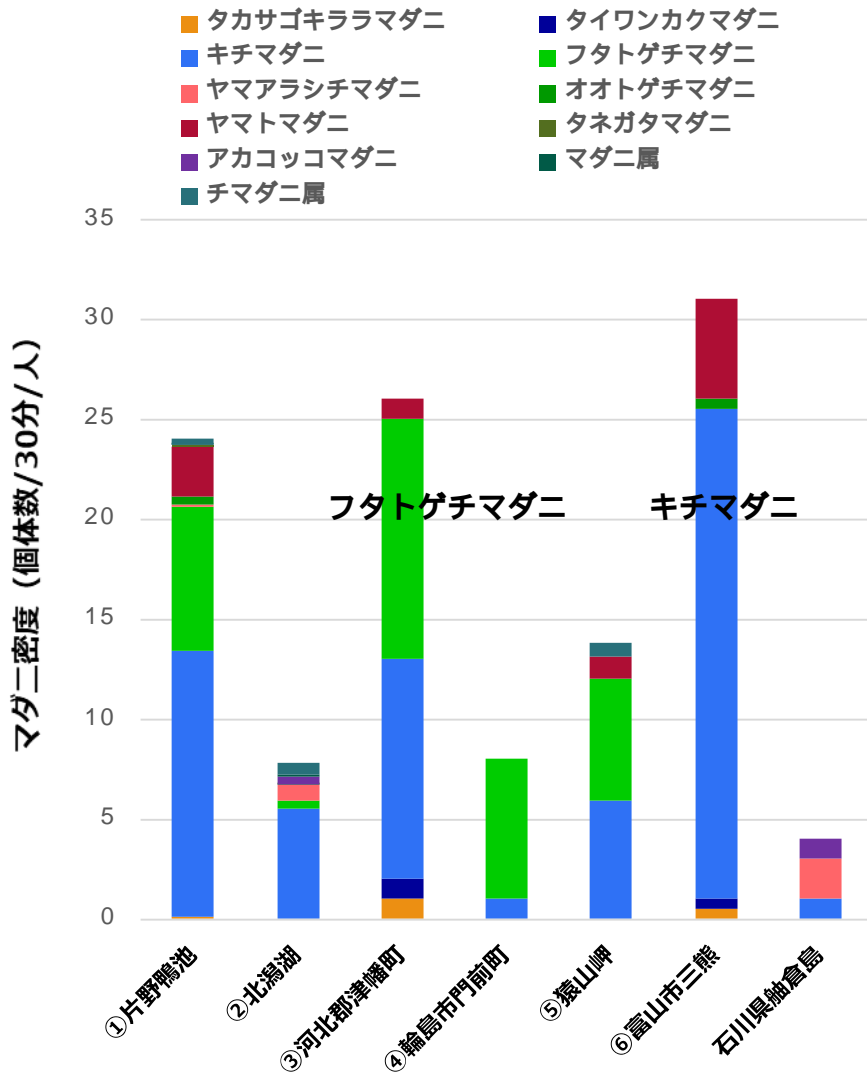


図1 2019年北陸3県の渡り鳥飛来地のマダニ相

表1 渡り鳥飛来地で採集されたマダニから分離・検出されたウイルス

ウイルス	ウイルス科・属	株	ウイルス分離/ 遺伝子検出	マダニ種	マダニ採集地	マダニ採集日
Kabuto mountain virus	フェヌイウイルス科・フレボウイルス属	17ISK-T11	分離	キチマダニ	石川県加賀市	2017年10月
		18HKR18	分離	キチマダニ	石川県加賀市	2018年5月
		18HKR66	分離	キチマダニ	石川県輪島市	2018年5月
Tarumizu tick virus	レオウイルス科・コルチウイルス属	17TYM-T2	分離	キチマダニ	富山県富山市	2017年10月
		18EH1	分離	タカサゴチマダニ	愛媛県大洲市	2018年9月
		18EH6	分離	キチマダニ	愛媛県大洲市	2018年9月
		18EH8	分離	キチマダニ	愛媛県大洲市	2018年9月
		18EH14	分離	キチマダニ	愛媛県大洲市	2018年9月
		18EH48	分離	キチマダニ	愛媛県大洲市	2018年12月
新規フラビウイルス	フラビウイルス科・フラビウイルス属	18HKR14	遺伝子検出	キチマダニ	石川県輪島市	2018年5月
新規ナイロウイルス-1	ナイロウイルス科・未帰属	18HKR70	遺伝子検出	フタトゲチマダニ	石川県輪島市	2018年5月
新規ナイロウイルス-2	ナイロウイルス科・未帰属	19HGR4	分離	アカコッコマダニ	石川県輪島市	2019年5月
Jingmen tick virus	未分類	同定中	遺伝子検出	解析中	愛媛県大洲市	2018年9月