

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06414

研究課題名(和文) Keterah orthonairovirusの学術推進

研究課題名(英文) Promotion of studies on Keterah orthonairovirus

研究代表者

下島 昌幸 (Shimajima, Masayuki)

国立感染症研究所・ウイルス第一部・室長

研究者番号：10422411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：中央アジアで熱性疾患Issyk-Kul熱を引き起こしているIssyk-Kul virusと、類似で日本で分離されたSoft tick bunyavirusの比較を行ない、次のことを明らかにした。哺乳類由来の培養細胞8株では増殖性に差はない、抗血清の部分的交叉反応がある、IFNAR1-KOマウスにおける病原性には違いがない、エンベロープ蛋白質に対する抗体が治療効果を示す、アビガンがマウスモデルで良好な治療効果を示す。これらのことから、日本のウイルスがヒトに病原性を示す可能性は否定されなかったが、治療薬候補を見つけることができ、今後の開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本で発見されたsoft tick bunyavirusとIssyk-Kul熱をおこすIssyk-Kulウイルスはウイルス学的に非常に似ていた。Issyk-Kul熱は日本で発生しておらず、不明熱の原因としてsoft tick bunyavirusが少ないながらある可能性が考えられた。単クローン抗体やインフルエンザ薬のアビガンがマウスモデルで治療効果を示したことから、これらの開発を進めることでsoft tick bunyavirus(や関連ウイルス)による感染症あるいはIssyk-Kul熱の国内侵淫に備えることができる。

研究成果の概要(英文)：We compared virological characteristics of two orthonairoviruses, Issyk-Kul virus which causes Issyk-Kul disease, and soft tick bunyavirus which was found in Japan and is similar with Issyk-Kul virus.

Followings were revealed; no apparent growth difference in 8 mammalian cell lines, partial cross-reactivities of anti-sera, no apparent pathogenicity difference in IFNAR1-KO mice, and monoclonal antibodies to the viral envelope and Avigan were effective in treatment in mouse model. These findings support further therapeutic development against Issyk-Kul and related diseases because therapeutic candidates were found, whereas we could not exclude a possibility that soft tick bunyavirus in Japan causes a disease in humans.

研究分野：ウイルス学

キーワード：keterah orthonairovirus Issyk-Kul熱 Soft tick bunyavirus 治療 アビガン 抗体

1. 研究開始当初の背景

Issyk-Kul virus (ISK ウイルス) は中央アジアのタジキスタンを中心にコウモリやヒメダニ、マダニ、鳥類、蚊などに感染しているウイルスで、タジキスタンではヒトに Issyk-Kul 熱 (突然の発熱や頭痛、眩暈、筋肉痛、咽頭痛、咳など) の流行を引き起こしている。有効な予防法・治療法は知られていない。ヒトへの感染はコウモリの排泄物を介した呼吸器感染または経口感染が主で、ダニや蚊による刺咬や吸血も伝播を拡大すると考えられている。抗体陽性例はヒトでは周辺国のキルギスやトルクメニスタンでも、動物では西はイラク、東はインドでも見つかっている。分類学では、マレーシアのヒメダニやコウモリから分離された Keterah ウイルスやセネガルのコウモリから分離された Gossas ウイルスとともにナイロウイルス科の Keterah orthonairovirus の 1 種にまとめられている。これまで Keterah orthonairovirus の学術研究はロシア、米国、英国、オーストラリアの研究グループから数報あるのみである。タジキスタン以外での Issyk-Kul 熱の報告はない。2016 年、東京農工大水谷教授らの研究グループは日本のコウモリマルヒメダニから Soft tick bunyavirus (STB ウイルス) を分離した。Keterah orthonairovirus の新たな亜種であり、病原性がある ISK ウイルスとゲノム情報で約 80%一致する。

これらの事実を踏まえ、我々は少なくともアジアからアフリカにかけ Keterah orthonairovirus が自然界に広く蔓延し、軽症ではあるが大勢のヒトに熱性疾患を引き起こしているのではないかと懸念した。国内で STB ウイルスが分離された地域周辺の健康人 1,000 人の血清を ELISA および間接蛍光抗体法、中和試験を用いて調べたが、すべて抗 STB ウイルス抗体は陰性であった。抗体陰性の結果は感染事例は高い頻度では生じていないことを意味するものであり、ヒトに病原性をおこす能力があるか、については解消されていなかった。

2. 研究の目的

ヒトに病原性がある ISK ウイルスと病原性が不明の STB ウイルスがどのくらい似たものであるか、ウイルス学的な比較を行ない検証する。

3. 研究の方法

3 - 1 哺乳類由来あるいは蚊・マダニ等の節足動物由来の各種培養細胞株に ISK ウイルスあるいは STB ウイルスを接種し、その上清を経時的に回収して力価を測定して比較する。

3 - 2 C57BL/6 マウスに ISK ウイルスあるいは STB ウイルスを投与し抗血清を得る。得られた血清の ISK ウイルスあるいは STB ウイルスに対する中和活性を測定して比較する。

3 - 3 IFNAR1-KO マウスに ISK ウイルスあるいは STB ウイルスを皮下投与し、生残や体重変化を最長 14 日まで観察し比較する。また、この観察期間中に一部のマウスについて安楽殺し、血液や主要臓器を回収しサイトカイン量や組織病変の解析を行ない比較する。

3 - 4 ISK ウイルスあるいは STB ウイルスのエンベロープ蛋白質に対する単クローン抗体を作製し、得られた単クローン抗体や抗インフルエンザ薬アビガンのマウスモデルを用いた治療効果を検証する。

4. 研究成果

ISK ウイルスと STB ウイルスのウイルス学的な比較を行ない、次のことを明らかにした。

- 1、哺乳類由来の培養細胞 8 株では増殖性に差はなく、Hyalomma 属由来のマダニ細胞では明らかな差があること
- 2、ISK ウイルスに対する抗血清は両ウイルスに対し中和活性を示し、STB ウイルスに対する抗血清は STB ウイルスに対してのみ中和活性を示すこと
- 3、IFNAR1-KO マウスに接種するといずれのウイルスも死亡させるが、死亡までの日数に明らかな差があること
- 4、IFNAR1-KO マウスにおけるウイルスの臓器指向性 (肝臓等のマクロファージ) や過剰な炎症反応 (血中の各種サイトカインの上昇) を起こす性質などには違いがないこと
- 5、ISK ウイルスのエンベロープ蛋白質に対するマウス単クローン抗体 4 種はマウスモデルにおいて単独では治療効果を示さないが、4 種混合すると治療効果を示すこと
- 6、抗インフルエンザ薬として承認されているアビガンはマウスモデル良好な治療効果を示すこと

これらのことから、ISK ウイルスは STB ウイルスにはない感染機構・増殖機構を持つなど 2 ウイルス間に差は若干認められるものの多くの性状が共通しており、日本で見つけた STB ウイルスがヒトに病原性を示す可能性は否定されなかった。しかし抗体あるいは核酸アナログによる治療が可能であることが示されたことから、将来の新興感染症への備えとしてこれらを用いたあるいは組み合わせた治療法開発がなされるべきであると考えられた。Sugimoto et al., Ticks Tick Borne Dis. 2022 で発表。

関連する成果については Sugimoto et al., Microbiol Resour Announc 2020 および Shimojima

et al., Sci Rep. 2019 で発表。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sugimoto S, Suda Y, Nagata N, Fukushi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Characterization of Keterah orthonaviruses and evaluation of therapeutic candidates against Keterah orthonaviruses infectious disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ticks Tick Borne Dis.	6. 最初と最後の頁 101834
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ttbdis.2021.101834	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto S, Suda Y, Yoshikawa T, Kurosu T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M.	4. 巻 9(18)
2. 論文標題 Terminal Genome Sequences of the Soft Tick Bunyavirus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiol Resour Announc	6. 最初と最後の頁 e00126-20.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/MRA.00126-20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shimojima M, Sugimoto S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Saijo M.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Efficient functional screening of a cellular cDNA library to identify severe fever with thrombocytopenia syndrome virus entry factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5996
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-62876-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 下島 昌幸, 米満 研三, 網 康至, 杉元 聡子, 高松 由基, 吉河 智城, 黒須 剛, 西條 政幸
2. 発表標題 SFTSウイルスの新規病原因子の同定
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉元 聡子, 黒須 剛, 吉河 智城, 高松 由基, 大場 真己, 大松 勉, 水谷 哲也, 西條 政幸, 下島 昌幸
2. 発表標題 ケテラオルソナイロウイルス感染症に対するファビピラビルの有効性
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sugimoto S, Suda Y, Kurosu T, Yoshikawa T, Oba M, Omatsu T, Horimoto T, Mizutani T, Saijo M, Shimojima M.
2. 発表標題 Characterization of Soft tick bunyavirus isolated from ticks in Japan.
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimojima M, Sugimoto S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kurosu T, Saijo M.
2. 発表標題 A novel functional screening method to identify severe fever with thrombocytopenia syndrome virus entry factors from cDNA library.
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 下島昌幸、西條政幸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 パンデミック時代の感染症研究	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	ボン大学			