

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08796

研究課題名(和文) スリランカにおけるレプトスピラ症とハンタウイルス感染症の媒介げっ歯類に関する研究

研究課題名(英文) Studies on host animals for leptospirosis and hantavirus infection in Sri Lanka

研究代表者

森松 組子(吉松組子)(Yoshimatsu, Kumiko)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：90220722

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：レプトスピラおよびハンタウイルス感染の様式と宿主を明らかにすることを目的とした。ラットおよびトガリネズミから病原性レプトスピラが分離された。抗ハンタウイルス血清抗体保有率は水田地帯で19%と高く、スリランカ固有クマネズミがタイランド型関連ハンタウイルスの宿主であると考えられた。全島横断的なヒトの抗体調査の結果、原因不明慢性腎臓病患者(CKDu)の約50%がハンタウイルス抗体陽性であり、一方CKDu非流行地の健康人では5%であった。

本研究より、スリランカでは固有種のクマネズミを感染源として、レプトスピラおよびハンタウイルス感染が高頻度で起こり、さらにCKDu発症のリスクとなる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：To clarify the mode and host of Leptospira and hantavirus infection, rat-trapping in Sri Lanka was carried out. Pathogenic strains of Leptospire were isolated from rats and shrews. And high seroprevalence (19%) of anti-hantavirus antibody among black rats was found in rural area, Girandrukotte. In Sri Lankan endemic strain of rat was considered to be a host for Thailand virus-related hantavirus. Around 50% of chronic kidney disease by unknown etiology (CKDu) patients were seropositive to hantavirus, while 5% for healthy people in CKDu non-endemic area. In this study, in Sri Lanka, it was shown that Leptospira and hantavirus infection occurred frequently from endemic rats as the infection source, and furthermore, hantavirus infection could be the risk of progression of CKDu.

研究分野：国際保健

キーワード：人獣共通感染症 ハンタウイルス感染症 レプトスピラ 慢性腎臓病

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ハンタウイルス感染症の症状は典型的な経過をとらない場合が多く、臨床的にはインフルエンザ、レプトスピラ感染症、デング熱、B型肝炎などと区別できない場合が多い。そのため診断不能の不明熱とされる症例にハンタウイルス感染症が含まれている。一方で多くのアジア地区由来の不明熱血清が依然として未診断のまま残ることを申請者は経験しており、この地区での慎重な感染症研究の必要性を実感した。

一方、近年はアジア地区でのデング熱の大流行、チクングニア熱のアウトブレイク、水害にともなうレプトスピラ症のアウトブレイクも報告され、ますます診断体制の充実が必要となっている。

診断困難な感染症の中にはげっ歯類がその媒介に重要な役割を演ずるものが多くあり、そのコントロールが困難であることを示唆している。また、スリランカは特に世界有数のレプトスピラ症の発生国である。まん延するレプトスピラ症と伏在するハンタウイルス感染症の実態を明らかにし、それらをコントロールすることは急務である。

2. 研究の目的

スリランカは南アジアの島国であり固有の動物層を持っている。たびたびレプトスピラ症の流行が起こり問題となっているが、その患者の中に抗ハンタウイルス抗体陽性例が確認され、未診断の症例が数多くあることが予想されている。レプトスピラ症とハンタウイルス感染症は臨床的には症状に共通するものが多く、その鑑別診断はきわめて困難である。また、両疾患ともにげっ歯類が重要な役割を果たす人獣共通感染症である。本研究ではスリランカにおけるハンタウイルス感染症の実態を明らかにする事を目的とする。

3. 研究の方法

- ・ラットおよびヒト血清中の抗ハンタウイルス抗体を検出する。
- ・ラットおよびヒト血清中の抗レプトスピラ抗体の検出を進める。組換え抗原を改良し、より良い検出法を確立することを平行して試みる。
- ・ヒトレプトスピラ症疑い血清を用いてハンタウイルス感染症、レプトスピラ症の診断を行う。
- ・ヒト、ラット、ウシの結果を総合して、二疾患の感染ルートとリスクを明らかにする。

4. 研究成果

初年度は中央州におけるヒトと小型ほ乳類におけるレプトスピラ症とハンタウイルスの感染状況について、調査を進めることができた。さらにスリランカで大きな公衆衛生上の問題となっているCKDuとハンタウ

イルス感染との関連を示す初めての結果を得ることができた。すなわち、コントロールグループの1つとして抗体検査を行ったGirandrukotteのCKDu患者の血清の約50%がハンタウイルスに対する抗体を保有していた。一方で、家畜においては豚の保有するレプトスピラを検出することができた。その種は*L. interrogans*の病原性株が主要であることが明かとなった。また、特定の農場に集中する傾向が認められた。

二年目はスリランカにおけるレプトスピラ症とハンタウイルス感染症の健康被害を調べるため、ペラデニア大学教育病院で収集した不明熱のほか、中央州、ウバ州の健康人および原因不明の慢性腎臓病(CKDu)患者血清およそ900検体の抗体を調査した。その結果、CKDu患者の約半数がハンタウイルス抗体を保有していた。一方で、レプトスピラ症とCKDuとの関連は明かではなかった。

スリランカでは北部および北東部の乾燥地帯を中心にCKDuが1990年代より急増し、大きな社会問題となっている。先進国の慢性腎臓病(CKD)は糖尿病・高血圧症などの生活習慣病を原因疾患とする疾病であるが、スリランカのCKDuはこれと言った原因疾患を持たず働き盛りの農業従事者の男性に好発し、「流行地」を持つ点が先進国のCKDとは大きく異なる。流行地では働き手が次々と失われ、コミュニティの維持が困難となっている。農業生産へのダメージに加え血液透析・腎臓移植を必要とする患者が急増し、医療への加重も社会問題となっており、CKDuはスリランカの国家的な課題となっている。これまでCKDu原因として様々な環境因子が疑われたが、その原因は不明とされている。本研究では、はじめてハンタウイルス感染症のCKDu発症への関与を示唆する結果を得、学術雑誌に公表した。この報告は大きな反響を呼び、今後詳細を解明する必要ことが望まれている。

さらに、ヒトへのレプトスピラおよびハンタウイルス感染の様式と動物の関与を明らかにすることを目的とし、KandyおよびGirandrukotteにおいてげっ歯類の調査を実施した。Kandyの市街地の市場ではクマネズミ類90%トガリネズミ類が10%混獲された。水田地帯であるGirandrukotteでは90%がクマネズミ、その他はオニネズミ、マウス類であった。ラットおよびトガリネズミからはレプトスピラが分離され、それは*L. borgsepeteronii*および*L. interrogans*の病原性株であることが明かとなった。抗ハンタウイルス血清抗体保有率は特にGirandrukotteで19%と高かった。宿主はlineage B1に属するスリランカ固有クマネズミであり、タイランド型に関連するハンタウイルスの感染源であることが明らかとなった。

人においては全島横断的なハンタウイルスの抗体調査を実施した。その結果、原因不明慢性腎臓病患者(CKDu)の約50%が抗ハンタウイルス抗体を保有していることが明らかとなった。ハンタウイルス抗体陽性者は壮年の水田農家の男性が有意に多くかった。一方で、CKDu 流行地での健康者の抗体陽性率は約18%、CKDu 非流行地の健康人では3.5-5.5%であり、ハンタウイルス感染が急性感染症というよりはむしろCKDu 発症のリスクの一つである可能性が示された。

本研究より、スリランカでは固有種のクマネズミを感染源として、レプトスピラおよびハンタウイルスの感染が起こっており、さらにCKDu の発症リスクとなる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2件)

Gamage, C. D., Yoshimatsu, K., Sarathkumara, Y. D., Kulendiran, T., Nanayakkara, N., and Arikawa, J., Serological evidence of hantavirus infection in Girandurukotte, an area endemic for chronic kidney disease of unknown aetiology (CKDu) in Sri Lanka, *Int J Infect Dis* 57:77-78, 2017 (査読有)
Shiokawa, K., Gamage, C. D., Koizumi, N., Sakoda, Y., Shimizu, K., Tsuda, Y., Yoshimatsu, K., and Arikawa, J., Evaluation of truncated LipL32 expressed by Escherichia coli and Pichia pastoris for serodiagnosis of Leptospira infection in rodents, *J Vet Med Sci* 78:221-230, 2016 (査読有)

〔学会発表〕(計 9件)

吉松組子 スリランカ乾燥地域に急増する慢性腎臓疾患(CKD)とハンタウイルス感染症の関連:血清疫学的解析、平成29年度北海道大学遺伝子病制御研究所「感染・免疫・がん・炎症」シンポジウム、会場:北海道大学フロンティア応用科学研究棟「鈴木章ホール」、札幌、2018年3月26日(月) (口頭)

Kumiko Yoshimatsu, Yomani D. Sarathkumara, Nishigami Kumpei, Kenta Shimizu, Devinda S. Muthusinghe, Nishanta Nanayakkara, Shanika Nanayakkara, Akio Koizumi, Jiro Arikawa, Rohana Chandrajith, and Chandika Gamage Relationship between hantavirus infection and Chronic

Kidney Disease by unknown etiology (CKDu) in Sri Lanka. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 20th International Conference On Emerging Infectious Diseases In The Pacific Rim Jan 10, Shenzhen, China, Jan. 2018 (口頭)
Kumiko Yoshimatsu, Hantavirus infection and CKDu patient resident in Girandurukotte, Sri Lanka. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 20th International Conference On The 2nd International Conference on Tropical Medicine, Kandy, Sri Lanka, Nov. 8-9, 2017 (口頭)
Kumiko Yoshimatsu, Chandika D Gamage, Yomani Sarathkumara²⁾, Thiviyaaluxmi Kulendiran, Nishantha Nanayakkara, Kenta Shimizu, Yoshimi Tsuda, Jiro Arikawa, Relationship between hantavirus infection and chronic kidney disease of unknown aetiology (CKDu) increasing in dry zone area of Sri Lanka, 第65回日本ウイルス学会学術集会、大阪国際会議場、大阪市、2017年10月24日(火)~26日(木) W2-5-09 (口頭)

吉松組子 スリランカ乾燥地域に急増する慢性腎臓疾患(CKD)とハンタウイルス感染症の関連「感染・免疫・がん・炎症」研究集会(札幌市) 2017年3月13日(月)~3月14日(火) (口頭)

Kumiko Yoshimatsu, Chandika Gamage, Thiviyaaluxmi Kulendiran, Hasith Wickramasinghe, Yomani Sarathkumara, SAM Kularathne, Nishantha Nanayakkara, Kanae Shiokawa, Kenta Shimizu, Yoshimi Tsuda, Jiro Arikawa, Hantavirus infection among rodent, shrew and human in Sri Lanka 第64回日本ウイルス学会学術集会(札幌市) 2016年10月23日(日)~10月25日(火) W3-2-06 (口頭)

吉松組子、塩川愛絵、Chandika D. Gamage, 清水健太、津田祥美、有川二郎: Studies on hantavirus infection and leptospirosis in Sri Lanka スリランカにおけるハンタウイルス感染症とレプトスピラ症に関する研究, The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Fukuoka, November 22-24, 2015
Kanae Shiokawa, Sameera Rathnayake, Ishara Karunadasa, Thilakanjalee Gamage, Chandika D Gamage, Kumiko Yoshimatsu, Jiro Arikawa, Prevalence of leptospires in peridomestic rodents and shrews in Kandy District, Sri Lanka, International Leptospirosis Society meeting, Oct 2015, in Semarang, Indonesia

塩川愛絵、Chandika Gamage、清水健太、
津田祥美、吉松組子、有川二郎レプトス
ピラ菌体抗原を用いたイムノクロマト
グラフィによるレプトスピラ感染血
清診断法の検討” 第十二回北海道実験
動物研究会 学術集会、札幌、2015年7
月

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森松 組子 (吉松 組子) (YOSHIMATSU Kumiko)
北海道大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号: 9 0 2 2 0 7 2 2

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

Chandika D Gamage ()
ペラデニア大学・医学部・Senior Lecturer