

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15982

研究課題名（和文）SFTSウイルスを含むフレボウイルスの起源を探る

研究課題名（英文）Exploration of the origin of phleboviruses including SFTS virus

研究代表者

下田 宙（Shimoda, Hiroshi）

山口大学・共同獣医学部・准教授

研究者番号：40719887

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）：国内におけるマダニ媒介性ウイルスの起源を探るために調査研究を実施した。海を越えるマダニ媒介性ウイルスの拡散には渡り鳥が関与している可能性を考え、渡り鳥に付着したマダニよりウイルスの分離・検出を試みた。その結果、北海道に飛来した渡り鳥に付着したより国内未報告のKemerovoウイルスを含む複数のウイルスの分離に成功した。Kemerovoウイルスは人における病原性も示唆されており、今後飛来元や飛来地の調査を含めた詳細な解析が必要であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、海を越えて人に病原性のあるマダニ媒介性ウイルスが渡り鳥を介して往来していることが示唆された。今回同定されたウイルスはKemerovoウイルスのみであったが、国内にすでに存在しているダニ媒介性脳炎ウイルスや重症熱性血小板減少症候群ウイルスの起源も同様に探索していく必要性が強く示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this project, we explored the origin of tick-borne viruses in Japan. Since we came up with the idea that migratory birds may be responsible for transboundary transmission of tick-borne viruses, we attempted to isolate and detect virus from ticks on the migratory birds. As a result, we have successfully isolated several viruses including human pathogenic Kemerovo virus, which is the first report isolated in Japan. We need further analysis of isolated viruses.

研究分野：人獣共通感染症

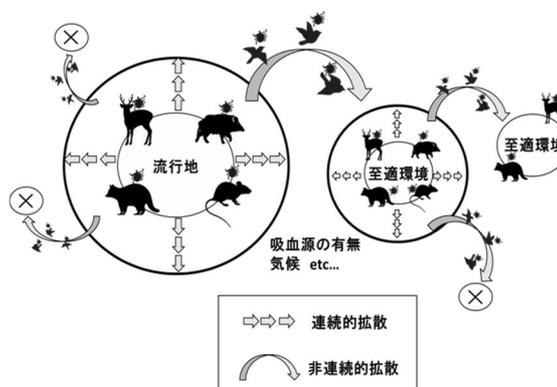
キーワード：マダニ媒介性ウイルス 渡り鳥 越境感染症 人獣共通感染症 SFTSウイルス オルビウイルス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ブニヤウイルス目のウイルスには重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス、リフトバレー熱ウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、アカバネウイルスなど、蚊やマダニなどの節足動物によって媒介され、脊椎動物に強い病原性を示すウイルスが含まれている。2012 年に当研究室にて国内で初めて分離されて以降<sup>参考文献 1</sup>、これまでに 300 名以上の国内患者が発生し、このうち 60 名以上



が亡くなっている致死率の高い感染症である。本疾患は現状で特異的で有効な治療法および予防法がなく、公衆衛生学的に問題となっている。本ウイルスは現在までに中国、韓国でも報告されており、中国で主に分離される中国型と、日本国内で主に分離される日本型の 2 つに大別される<sup>参考文献 2</sup>。日本で主に分離されるのは日本型であり、SFTS ウイルスが近年侵入したわけではなく、以前より存在していたことが示されている。しかし、日本国内で分離される株の中には中国型の株が散発的に含まれており、それらのウイルスの起源については未だ不明である。離れた地域への病原体の非連続的拡散には渡り鳥が関与している可能性が考えられる。実際、鳥インフルエンザウイルスは渡り鳥を介して大陸間を移動していることがこれまでの国内外の水禽類における調査で報告されている<sup>参考文献 3</sup>。

### 2. 研究の目的

本研究では未だ不明な点が多い SFTS ウイルスを含めた国内のマダニ媒介性ウイルスの起源を探ることを目的として実験を遂行する。マダニ媒介性ウイルスの連続拡散、非連続拡散において重要な野生哺乳動物および渡り鳥に着目して調査を実施する

### 3. 研究の方法

#### 【渡り鳥によるマダニ媒介性感染症の非連続的拡散】

山階鳥類研究所が実施している国内各地における鳥類標識調査に同行し、標識された鳥類に付着したマダニを捕集した。採集地点は北海道浜頓別町のクッチャロ湖、根室市風蓮湖で主に調査を実施した。捕集したマダニからは Vero9013、BHK-21 細胞を用いてウイルス分離を実施した。

#### 【マダニ媒介性ウイルスの疫学的調査】

本研究で分離されたマダニ媒介性ウイルスのブランク減数ウイルス中和試験により中和抗体保有状況の調査を実施した。

### 4. 研究成果

#### 【渡り鳥に付着したマダニの捕集調査】

2016 年来の調査期間中、クッチャロ湖で放鳥された 4429 羽中 871 羽 (寄生率: 19.7%、1 羽あたりの寄生数: 1.62 匹)、風蓮湖では 8106 羽中 2008 羽 (24.8%、2.26 匹) からマダニが捕集された。マダニ種別では *Ixodes persulcatus* (89.9%) と *Ixodes pavlovskyi* (9.7%) が大多数を占

捕集されたマダニ種

捕集場所	種	Larva	Nymph	計	割合
浜頓別	<i>Ixodes persulcatus</i>	700	521	1,221	95.0%
	<i>Ixodes pavlovskyi</i>	27	37	64	5.0%
	計	727	558	1,285	100.0%
風蓮湖	<i>Ixodes persulcatus</i>	2,422	695	3,117	88.1%
	<i>Ixodes pavlovskyi</i>	307	93	400	11.3%
	<i>Haemaphysalis megapinosa</i>	13	0	13	0.37%
	<i>Haemaphysalis concinna</i>	4	3	7	0.20%
	<i>Haemaphysalis japonica</i>	0	1	1	0.03%
	<i>Ixodes turdus</i>	0	1	1	0.03%
計		2,746	793	3,539	100.0%

め、その他に *Ixodes turdus*、*Haemaphysalis megapinosa*、*Haemaphysalis concinna*、*Haemaphysalis japonica* が捕集された。

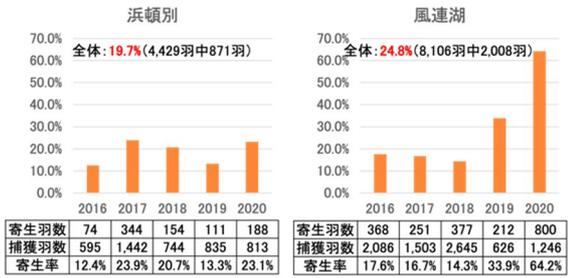
捕獲年ごとの捕獲羽数に対するマダニの寄生率はクッチャロ湖では 12.4%-23.9%の間を推移したのに対して、風蓮湖では 2019 年に 33.9%、2020 年には 64.2%と期間中平均と比較して高い寄生率が示された。この原因は明らかではないが、今後渡り鳥の飛来地や飛来元の植生上のマダニの趨勢を調査していく必要がある。

鳥種別では放鳥数が多いアオジ (2547 羽) を筆頭に、クッチャロ湖では 14 種、風蓮湖では 18 種の鳥類からマダニが捕集された。クロジやアカハラは高い寄生率を示す傾向が認められた。鳥種によって咬着していたマダニのステージや飽血の有無に違いが認められた。特にウグイスでは未吸血の若虫がほとんどを占めていた。この偏りについては鳥の採餌行動や生息域の違い、他の外部寄生虫の存在が考えられるが、今後詳細な解析が必要である。

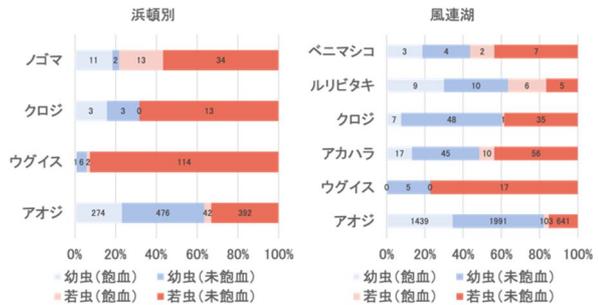
【渡り鳥に付着したマダニよりウイルス分離】

前述の通り捕集したマダニをプールし、乳化剤化した後、Vero9013 細胞、BHK-21 細胞に接種した。その結果、複数のプールで細胞変性効果が認められ、その一部は Kemerovo ウイルスと同定された。Kemerovo ウイルスは 1963 年にロシアの熱性症状を示したヒトの脳脊髄液より分離された参考文献 4。感染実験ではサルに髄膜炎を起こすことが明らかになっている参考文献 5。本ウイルスはこれまでロシア、カザフスタンやエジプトのマダニから分離されている参考文献 6 が本邦では未報告である。渡り鳥によって人獣共通感染症の病原体がマダニとともに極東ロシアから運ばれてきていることが明らかとなった。Kemerovo ウイルスは 2017 年から毎年分離されている。

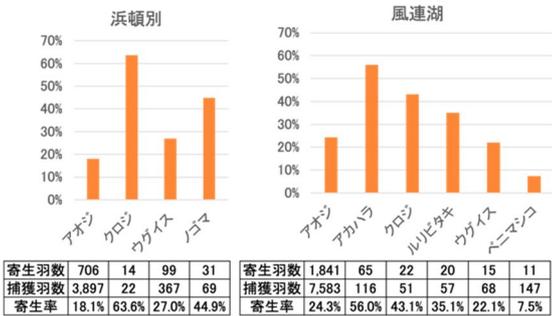
捕獲羽数に対するマダニ寄生率



鳥種別寄生マダニステージ



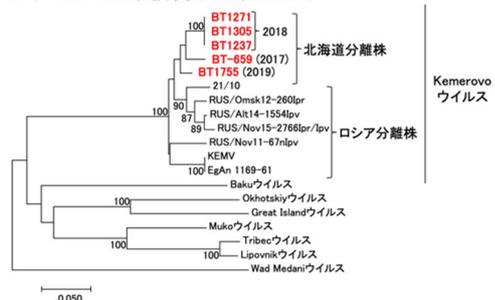
鳥種別マダニ寄生率 (寄生羽数が10以上の種)



渡り鳥に付着したマダニから分離されたウイルス

ID	種	ステージ	捕獲地	捕獲日	宿主	ウイルス
BT-1216	<i>Ixodes persulcatus</i>	若虫	クッチャロ湖	2018/10/5	シジュウカラ	未同定
BT-1237	<i>Ixodes persulcatus</i>	幼虫	風蓮湖	2018/10/9	アオジ	Kemerovo ウイルス
BT-1271	<i>Ixodes pavlovskyi</i>	若虫	風蓮湖	2018/10/8	アオジ	Kemerovo ウイルス
BT-1305	<i>Ixodes persulcatus</i>	若虫	風蓮湖	2018/10/13	マミチャジナイ	Kemerovo ウイルス
BT-1700	<i>Ixodes persulcatus</i>	若虫	クッチャロ湖	2019/10/3	ツグミ	未同定
BT-1755	<i>Ixodes persulcatus</i>	幼虫	風蓮湖	2019/10/10	アオジ	Kemerovo ウイルス
BT-1757	<i>Ixodes persulcatus</i>	幼虫	風蓮湖	2019/10/10	アオジ	未同定

オルビウイルスの系統樹 (VP1, 241BP)



系統解析の結果、北海道で分離された株はロシア分離株とは異なるクラスターを形成した。極東ロシアにおけるウイルス分離・検出は未報告であるため、今後渡り鳥の飛来元の調査を実施していく予定である。また、未同定のウイルスについては次世代シーケンスを含めて、同定を進めていく。

#### 【Kemerovo ウイルスの疫学的調査】

岐阜、千葉、群馬のシカ（計 81 頭）、和歌山県のアライグマの血清を用いて Kemerovo ウイルスに対するウイルス中和試験を実施した。その結果、陽性個体は確認されなかった。今後、他の動物も対象として調査を実施し、本ウイルスの感染環を明らかにする予定である。

#### 参考文献

1) Takahashi, Maeda, Suzuki et al., J Infect Dis. 2014. 209 (6):816-827. 2) Yoshikawa et al., J Infect Dis. 2015. 212(6):889-898. 3) Global Consortium for H5N8 and Related Influenza Viruses, Science. 2016. 354(6309):213-217. 4) Chumakov, Acta Virol. 1963. 7:82-83. 5) Libíková et al., Acta Virol. 1970. 14(1):64-69. 6) Tkachev et al., Infect Genet Evol. 2017. 47:56-63.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ando T, Nabeshima T, Inoue S, Tun MMN, Obata M, Hu W, Shimoda H, Kurihara S, Izumikawa K, Morita K, Hayasaka D.	4. 巻 13 (6)
2. 論文標題 Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Cats and Its Prevalence among Veterinarian Staff Members in Nagasaki, Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13061142	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 該当する

1. 著者名 Sakai Y, Kuwabara Y, Ishijima K, Kagimoto S, Mura S, Tatemoto K, Kuwata R, Yonemitsu K, Minami S, Kuroda Y, Baba K, Okuda M, Shimoda H, Sakurai M, Morimoto M, Maeda K.	4. 巻 27 (4)
2. 論文標題 Histopathological Characterization of Cases of Spontaneous Fatal Feline Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1068-1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2704.204148	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 下田 宙, 南 昌平, 高野 愛, 青木 菜, 水野純子, 立本完吾, 米満研三, Supriyono, Ngo Thi Bao Tran, 欽田龍星, 馬田勝義, 仲村昇, 出口智広, 前田 健
2. 発表標題 渡り鳥によるマダニ媒介ウイルスの越境の可能性
3. 学会等名 第71回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田 宙, 前田 健
2. 発表標題 国内におけるマダニ媒介性ウイルスの実態
3. 学会等名 第71回日本衛生動物学会大会 市民公開講座 「マダニが運ぶ感染症から身を守れ！」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田 宙、南 昌平、黒田 雄大、立本 完吾、野口 慧多、鎌田 龍星、高野 愛、早坂大輔、前田 健
2. 発表標題 山口県のシカから分離されたKamigamo ウイルスの疫学的調査
3. 学会等名 第72回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石嶋慧多、朴ウンシル、立本完吾、黒田雄大、Milagros Virhuez Mendoza、井上雄介、原田倫子、鎌田龍星、高野 愛、下田 宙、松鶴彩、森川 茂、前田 健
2. 発表標題 ネコ・イヌ由来SFTSウイルスの系統解析及び地理的分布
3. 学会等名 第73回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下田 宙、南 昌平、立本完吾、井上雄介、水野純子、稲垣佳子、仲村 昇、出口智弘、高野 愛、早坂大輔、前田 健
2. 発表標題 北海道に飛来した渡り鳥におけるマダニの寄生状況
3. 学会等名 第73回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	前田 健  (Maeda Ken)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	高野 愛  (Takano Ai)		
研究協力者	仲村 昇  (Nakamura Noboru)		

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