

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460506

研究課題名(和文)重症熱性血小板減少症候群のマダニ媒介サイクルの解明

研究課題名(英文)Elucidation of the tick transmission cycle of severe febrile thrombocytopenic syndrome

研究代表者

矢野 泰弘 (Yano, Yasuhiro)

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：60220208

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)：我が国で2013年に初めて症例報告された重症熱性血小板減少症候群(SFTS)のマダニ媒介サイクルの解明を目的に、福井県嶺南地方および患者発生地の兵庫県豊岡市の定点調査地において、植生上のマダニ類の季節的消長を明らかにした。兵庫県産マダニからのSFTS遺伝子検出には成功したものの、福井県産マダニの保有率が低いと推定された。培養細胞で増殖されたSFTSウイルスの電顕観察を行い微細構造を明らかにした。一方でウイルス侵入の感染門戸となるマダニ刺し口周囲の皮膚病態を解析した。さらに症例を集めて検討すると共に、野鼠を含む野生動物からの試料も追加している。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the tick transmission cycle of severe febrile thrombocytopenic syndrome (SFTS) reported in Japan for the first time in 2013, in the fixed point survey site in the Reinan area of Fukui Prefecture and Toyooka City, Hyogo Prefecture where patients occurred, we revealed the seasonal occurrence of ticks on vegetation. Although it succeeded in detecting SFTS gene from ticks from Hyogo prefecture, it was presumed that the infection rate of ticks collected in Fukui prefecture was low. Electron microscopic observation of SFTS virus propagated in cultured cells was carried out to clarify ultrastructural features. On the other hand, skin condition around the tick-bite site, which is the infection gateway of virus invasion, was analyzed. In addition to collecting and examining tick-bite cases, we also add samples from wild animals including rodent.

研究分野：寄生虫学(含む医動物学)

キーワード：重症熱性血小板減少症候群 マダニ 媒介サイクル

1. 研究開始当初の背景

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は 2011 年に中国大陸で新たに発見されたブニヤウイルス科フレボウイルス属ウイルスによるダニ媒介性感染症である。わが国では 2013 年 1 月に海外渡航歴がなく SFTSV に感染した症例が初めて報告された。死亡率が高いことから、医療関係者はもとより、国民全般も多大の関心が持たれ、時に野外活動に危惧感さえ抱くに至った。

中国大陸での媒介動物に関する報告では、主としてフタトゲチマダニが SFTSV の媒介種とされ、本種の分布する日本でも同様かと推測された。厚生労働科学研究班「SFTS の制圧に向けた総合的研究」が立ち上げられた後、以下のような調査の概要が公表されている。

- ・中国、四国、近畿および中部地方で採取されたマダニ類 11 種のうち、SFTSV はフタトゲチマダニ、ヒゲナガチマダニ、オオトゲチマダニ、キチマダニ、タカサゴキララマダニの 5 種が陽性。

- ・患者報告のない地域 (和歌山、福井、山梨、静岡県) のマダニにも保有をみた一方、中日本のイノシシやシカに抗体を証明。

さらに、患者皮膚に咬着していたタカサゴキララマダニから SFTSV が分離され、媒介種としての可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では SFTSV がマダニによってどのように野生動物やヒトに媒介されるのか、以下の点を明らかにし、その仕組みを解明する。

植生上から採集したマダニにつき、種や型、発育期や季節消長を詳細記録。マダニから SFTSV 遺伝子を検出し、種別、生息地 (環境) ごとの保有率を整理。

SFTSV 陽性マダニにつき、マダニ体内の病原存在様式を電顕的に証明。

調査地区の小型哺乳類に咬着した幼・若期マダニ類を同定し SFTSV 血清抗体の測定にて地域ごとの野鼠 - マダニ - SFTSV の感染

圧を検索。

マダニ刺し口の病理組織像の検索から、組織レベルでの SFTSV 侵入過程を探查。

3. 研究の方法

野外調査においてマダニ (旗振り法にて) および野鼠 (生け捕り罠にて) を採集・捕獲し、マダニおよび野鼠の種類、発育段階、生息地、季節などの情報を記録しておく。

- ・種同定されたマダニを 2 分割し、半体を遺伝子検出用試料に、残り半体を電顕観察用試料に処理する。一方、野鼠からは抗体検出用に血清を採り、マダニ刺し口周囲の皮膚を同様に電顕観察用試料に処理する。
- ・SFTS 陽性の試料につきマダニ各組織や刺し口周辺組織にウイルス像を検索する。

- ・マダニと野鼠のウイルス保有率、侵淫地、季節的变化、マダニ体内におけるウイルス像、および刺し口の病理診断などの結果から、マダニがヒトを含めた動物にどのようにウイルスを媒介しているのか、その仕組みを解明する。

4. 研究成果

これまでに以下の研究成果が得られた。

マダニから SFTS ウイルス遺伝子の検出実績のある福井県嶺南地方および患者発生地兵庫豊岡市に定点調査地を設定し、植生上のマダニ類の採集結果から季節的消長を明らかにした。採集されたマダニ種はタカサゴキララマダニ、タイワンカクマダニ、キチマダニ、ヤマアラシチマダニ、ヒゲナガチマダニ、フタトゲチマダニ、オオトゲチマダニおよびヤマトマダニ 4 属 8 種であった。タカサゴキララマダニ、フタトゲチマダニおよびオオトゲチマダニはいずれの時期にも採集され、調査地の優占種と考えられた。春期にはフタトゲチマダニおよびオオトゲチマダニの若虫が、秋期には幼虫が多数採集された。本地域は北陸地方につながる位置にあるものの、日本紅斑熱発生地である南西日本系

のマダニ相に類似していることが知られた。

採集されたマダニから主に成虫につき、SFTS 遺伝子検出に供試した。兵庫県産マダニからの遺伝子検出には成功したものの、福井県産計 93 個体を個別に検出を試みたが、いずれも陰性であった。

ウイルス侵入の感染門戸となるマダニ刺し口周囲の皮膚病態を解析した。まず、刺し口周囲にしばしば出現する紅斑の発現機序に関してマウスを使って検討した。その結果、マダニの唾液腺物質に対する遅延型アレルギー反応の誘導に成功し、紅斑とアレルギーとの強い関係が示された。一方、人体咬着例の刺し口周囲皮膚組織を光顕的に観察した。マダニのセメント様唾液腺物質は皮下深く挿入されたマダニ口器先端の周囲にまで分泌されていることが知られた。感染防止のためには皮下に分泌される唾液腺物質の除去が必要であると考えられた。

培養細胞で増殖された SFTS ウイルスの電顕観察を行い微細構造を明らかにした。ウイルスのビリオンは直径 80nm の均一な球形を呈し、再外層は糖タンパクのスパイクを有するエンベロープで覆われていた。ウイルスは細胞質内に遊離して存在していた。これらの特徴はブニヤウイルス科に特徴的なものであった。

現在、野鼠を含む野生動物の SFTS ウイルスに対する血清抗体価の測定に取り組んでいる。野生動物の SFTS ウイルスに対する血清抗体価の測定によって、地域ごとの感染圧の推定を行っている。

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 7 件)

1. 夏秋 優. マダニ刺症の現状と対応 西日本皮膚科 .79: 5-11 2017 (査読有り)
2. 高田伸弘, 岩崎博道, 矢野泰弘, 赤池重宏, 宇田晶彦, 及川陽三郎, 夏秋 優, 早

坂大輔. 近年の北陸日本海側で発掘されたダニ媒介感染症と背景の寄生性ダニ相. *Clinical Parasitol.* 27: 78-80 2016 (査読有り)

3. Y. Yano, N. Takada, H. Fujita, M. Gokuden, S. Ando. Location and ultrastructure of spotted fever rickettsiae in nymphal *Haemaphysalis hystricis* ticks. *J. Acarol. Soc. Jpn.* 25(S1):181-184, March 25, 2016 DOI: 10.2300/acari. 25. Supplement_181 (査読有り)

4. 石畝 史・藤田博己・外川佳奈・矢野泰弘・高田伸弘. 福井県の日本紅斑熱発生地におけるベクターとリケッチアの調査. 福井県衛生環境研究センター年報. 14: 61-63, December 2015 ISSN:1348-8007 (査読有り)

5. 石畝 史・藤田博己・平野映子・矢野泰弘・高田伸弘. 福井県における日本紅斑熱の感染環調査 1. 2014 年の患者発生を受け媒介種のスクリーニング調査. 福井県衛生環境研究センター年報. 13: 67-69, December 2014 ISSN:1348-8007 (査読有り)

6. M. Natsuaki, N. Takada, H. Kawabata, S. Ando, K. Yamanishi. Case of tick-associated rash illness caused by *Amblyomma testudinarium*. *J. Dermatol.* 41: 834-6, 2014 (査読有り)

7. K. Okahashi, N. Oiso, Y. Yano, A. Kawada. Tick attachment cement with a feeding cavity in the deep dermis of the penis. *Acta Derm. Venereol.* doi: 10.2340/00015555-2021, 2014 (査読有り)

[学会発表](計 27 件)

1. 矢野泰弘. マダニ体内における病原体の存在様式から感染時期を推察する. 第 68 回日本衛生動物学会大会 2017 年 4 月 16 日 長崎大学医学部(長崎県長崎市)
2. 夏秋 優・矢野泰弘・高田伸弘・伊東拓也. 海外で咬着を受けたマダニマダニ刺

症の6例. 第68回日本衛生動物学会大会
2017年4月15日 長崎大学医学部(長崎県
長崎市)

3. 高田伸弘・夏秋 優. 北陸から近畿に
続発してきたダニ媒介感染症、その疫学的要
因は共通か? 第68回日本衛生動物学会大
会 2017年4月15日 長崎大学医学部(長
崎県長崎市)

4. 矢野泰弘. 日本海沿岸地域における
マダニ媒介性感染症に関する最近の話題.
東海北陸ブロック環境衛生関係職員研修会
(招待講演) 2017年1月18日 福井県庁
(福井県福井市)

5. 高田伸弘・岩崎博道・矢野泰弘・石畝
史・及川陽三郎・夏秋 優. 近年の北陸日本
海側で見られつつあるダニ媒介感染症、その
感染環の概要. 第9回日本リケッチア臨床
研究会 2017年1月8日 ピアザ淡海(滋賀
県大津市)

6. 高田伸弘・藤田 慧・岩崎博道・矢野
泰弘・及川陽三郎・石畝 史. 石川県金沢市
にみた重症熱性血小板減少症候群 SFTS の発
生、特にその感染環調査(予報). 第74回日
本衛生動物学会西日本支部大会 2016年10
月30日 島根県民会館(島根県松江市)

7. 高田伸弘・高橋 守. 医ダニ類がとく
に感染症関連で認識され多様化へ進んでき
た道. 第11回日本衛生動物学会西日本支部
例会(招待講演) 2016年10月29日 島
根県民会館(島根県松江市)

8. 及川陽三郎・高田伸弘・宇田晶彦.
能登半島で見出された SFTS 症例、その感染
環(予報). 第34回北陸病害動物研究会
2016年7月22日 福井大学医学部(福井県
永平寺町)

9. 夏秋 優・中西清文・高田 伸弘. 兵
庫県におけるマダニ刺症と六甲山系の日本
紅斑熱について. 第68回日本衛生動物学
2016年4月16日 栃木県総合文化センター
(栃木県宇都宮市)

10. 高田 伸弘・夏秋 優・早坂大輔・宇
田晶彦・矢野 泰弘・高田由美子. 兵庫県北
部の SFST 感染環: 野鼠の抗体検査とマダニ
の病原体保有. 第68回日本衛生動物学
2016年4月16日 栃木県総合文化センター
(栃木県宇都宮市)

11. 及川陽三郎・村上 学・矢野 泰弘・
高田 伸弘. 北陸地方で初めて SFTS 患者の
発生が認められた石川県能登半島志賀町に
おけるマダニ相の特徴. 第68回日本衛生動
物学 2016年4月16日 栃木県総合文化セ
ンター(栃木県宇都宮市)

12. 矢野 泰弘・石畝 史・平野 映子・大
村 勝彦・藤田博己・藤田信子・高田 伸弘.
福井県における日本紅斑熱および重症熱性
血小板減少症候群のベクターおよび病原体
の検索. 第68回日本衛生動物学 2016年
4月16日 栃木県総合文化センター(栃木
県宇都宮市)

13. 矢野泰弘. マダニ媒介性感染症に関
する最近の話題 病原体のマダニ体内存在
様式から感染のタイミングを推察する(招
待講演). 第50回ベストコントロール
フォーラム 2016年2月18日 京都産業大学
(京都府京都市)

14. 矢野泰弘. —マダニからの病原体検
出—. 第8回日本リケッチア臨床研究会
2016年1月9日 ピアザ淡海(滋賀県大津
市)

15. 矢野 泰弘・石畝 史・平野 映子・大
村 勝彦・高田 伸弘. 福井県定点調査地
におけるマダニの季節的消長—重症熱性血小
板減少症候群(SFTS)の媒介サイクルの解明
に向けて. 第70回日本衛生動物学会西日本
支部大会 2015年10月18日 ピアザ淡海
(滋賀県大津市)

16. 石畝 史・藤田博己・藤田信子・平野
映子・矢野泰弘・高田伸弘. 福井県における
マダニによる日本紅斑熱発生地区の感染環調査、2. 特
にマダニからの病原体分離状況. 第70回日

本衛生動物学会西日本支部大会 2015年10月18日 ピアザ淡海(滋賀県大津市)

17. 高田伸弘・石畝 史・藤田博己・矢野泰弘・高田由美子. 福井県におけるマダニ紅斑熱発生地区の感染環調査、1. 特に媒介マダニ相の検討. 第70回日本衛生動物学会西日本支部大会 2015年10月18日 ピアザ淡海(滋賀県大津市)

18. 矢野泰弘・石畝 史・平野 映子・大村 勝彦・高田伸弘. 福井県定点調査地におけるマダニの季節的消長—重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の媒介サイクルの解明に向けて. 第24回日本ダニ学会大会 2015年9月12日 法政大学(東京都)

19. 矢野泰弘・石畝 史・平野 映子・大村 勝彦・高田伸弘. 福井県定点調査地におけるマダニの季節的消長—重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の媒介サイクルの解明に向けて. 第33回北陸病害動物研究会 2015年6月13日 金沢大学医学部(石川県内灘町)

20. 夏秋 優. 2014年のマダニ刺症に関する検討. 第67回日本衛生動物学会大会 2015年3月28日 金沢大学(石川県金沢市)

21. 矢野泰弘・石畝 史・平野映子・大村勝彦・高田伸弘. 福井県定点調査地におけるマダニの季節的消長—重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の媒介サイクルの解明に向けて. 第67回日本衛生動物学会大会 2015年3月28日 金沢大学(石川県金沢市)

22. 高田伸弘・夏秋 優・石畝 史・藤田博己・宇田晶彦・山本正吾・御供田睦代・佐藤寛子・矢野泰弘. 北近畿日本海側でみたダニ媒介性感染症—SFTS, 紅斑熱, また恙虫病の感染環調査 2014年. 第67回日本衛生動物学会大会 2015年3月28日 金沢大学(石川県金沢市)

23. 矢野泰弘. マダニ体内における病原体の存在様式から感染時期を推定する. 第7

回日本リケッチア臨床研究会 2015年1月10日 ピアザ淡海(滋賀県大津市)

24. 高田伸弘. シンポジウム: 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の基礎と臨床, SFTS感染のベクター背景. 第69回日本衛生動物学会西日本支部大会 2014年11月9日 愛知医科大学(愛知県長久手市)

25. 矢野泰弘・石畝 史・平野映子・大村勝彦・高田伸弘. 福井県定点調査地におけるマダニの季節的消長—重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の媒介サイクルの解明に向けて. 第69回日本衛生動物学会西日本支部大会 2014年11月9日 愛知医科大学(愛知県長久手市)

26. 石畝 史, 平野 映子, 大村 勝彦, 矢野泰弘, 高田伸弘. 福井県内のマダニにおける重症熱性血小板減少症候(SFTS)ウイルス遺伝子保有状況の追加調査. 第69回日本衛生動物学会西日本支部大会 2014年11月9日 愛知医科大学(愛知県長久手市)

27. 夏秋 優. 2014年のマダニ刺症のまとめ. 第69回日本衛生動物学会西日本支部大会 2014年11月8日 愛知医科大学(愛知県長久手市)

〔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

矢野 泰弘 (Yano Yasuhiro) (福井大学・
学術研究院医学系部門・助教)

研究者番号：60220208

(2) 研究分担者

夏秋 優 (Natsuaki Masaru) (兵庫医科大学・
医学部・准教授)

研究者番号：60208072

高田 伸弘 (Takada Nobuhiro) (福井大学・
医学部・客員准教授)

研究者番号：90003409

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()