

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： SFTSの制圧に向けた総合的研究
2. 研究開発代表者： 倉田毅（国立感染症研究所感染病理部）
3. 研究開発の成果
 - ① SFTSの疫学的研究
2013年、14年、15年にはそれぞれ40人、60人、61人の新規SFTS患者発生（多くは九州、四国、中国地方）が確認された。2015年には紀伊半島や北陸でも患者発生が確認された。致命率は約30%と高く、意識障害、出血傾向を呈する場合に致命率が高かった。
 - ② SFTSの病理学的研究
世界ではじめてSFTS病理所見を報告した。約20名のSFTS患者の病理検査を実施した。死亡例では、感染細胞の分布に抗原限局型と抗原全身型がある事が明らかとなった。SFTSV感染は大型異型細胞に限られている例が多かったが、肝細胞等の実質細胞に感染している例も認められた。
 - ③ SFTSの治療・予防法に関する研究
 - 1) 治療法開発に関する研究
インターフェロン α 、 β 、 γ はいずれもSFTSVの試験管内増殖を抑制した。リバビリンと併用すると、SFTSV増殖は相乗的に抑制された。RNA合成酵素阻害剤であるファビピラビル（T-705）のSFTSVに対する増殖抑制効果をin vitroとin vivoで評価した。SFTSVに対して致死的な1型インターフェロン受容体ノックアウトマウスにSFTSVを感染させT-705を投与すると、体重減少はほぼ観察されず100%生存した。T-705はin vivoにおいても、SFTSV感染症に効果性を示した。
 - 2) ワクチン開発に関する研究
ワクチン候補として高度弱毒化痘瘡ワクチンLC16m8の親株であるLC16mOのB5R遺伝子部位にSFTSVのNP、膜蛋白質（GP）のそれぞれの遺伝子を挿入し、SFTSVの核蛋白質または膜蛋白質を発現する組換えLC16m8ワクチニアウイルス、および、両遺伝子を挿入させSFTSVの核蛋白質および膜蛋白質を発現する組換えLC16m8ワクチニアウイルスを作出した。
 - ④ SFTSの診断法の開発に関する研究
 - 1) SFTSV遺伝子検出のための定量的リアルタイムRT-PCR法を開発した。
 - 2) SFTSVの核蛋白質（NP）に対するモノクローナル抗体を作製し、抗原検出ELISAを開発した。
 - 3) イムノクロマトグラフ法を用いた血清中のSFTSV抗原、抗体検出迅速診断キットを試作した。
 - ⑤ SFTSVの自然界における存在様式に関する研究
 - 1) ニホンジカのSFTSV抗体保有状況について調査した。ニホンジカ（北海道はエゾシカ）のSFTSV抗体保有率は、ニホンジカ全体では24%であった。患者発生の確認されている自治体と発生していない自治体では、それぞれ37%と8.4%であった。動物の抗体陽性率と患者数には相関関係が認められた。
 - 2) 定点での野生動物のSFTSV抗体保有状況について調査した。山口県におけるイノシシとニホンジカのSFTSV抗体保有率は、それぞれ9%と43%であった。シカでは2010年から抗体陽性率が高率に維持され、アライグマ、タヌキ、イノシシ、アナグマ、サル、ハクビシン、シカにおいてSFTSV抗体が検出された。これらの地域のアライグマとタヌキにおける抗体保有率はSFTS患者発生リスクの指標として有用である可能性がある。
 - 3) マダニ中のSFTSV遺伝子検出を試みた。複数のマダニ種（タカサゴキララマダニ、フタトゲチマダニ、等）から、SFTSV遺伝子が検出され、患者が発生している自治体に限らず全国的にウイルス遺伝子陽性マダニが分布した。植生マダニとシカ付着マダニにおけるウイルス遺伝子陽性率には有意差が認められた。動物付着マダニ間でSFTSVが水平感染する。しかし、独立した研究として長崎県内で採取されたマダニは全て陰性であった。長崎県のマダニのウイルス陽性率は極めて低いと推測された。
 - ⑥ SFTSVの性状解析に関する研究
SFTSV臨床分離株より融合能の異なるウイルス株を樹立し、それぞれの塩基配列を比較することにより、SFTSVの細胞への吸着・侵入に関わるGPのGc領域に膜融合責任変異を特定した。CPEの強いウイルスも樹立した。これは中和抗体や抗ウイルス薬のスクリーニングをより簡便にする。
 - ⑦ SFTSV検査と地方衛生研究所間のネットワーク強化の研究
リアルタイムPCRによるSFTSの診断法を確立し、これを全国の地方衛生研究所等で実施可能とするための基盤を整備した。
4. その他
特記事項なし