

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ダニ媒介性細菌感染症の予防・診断・治療のための総合的研究
2. 研究開発代表者：安藤 秀二
3. 研究開発の成果

ダニ媒介性細菌感染症は極めて多様で、リケッチア症、ライム病等が国内で報告されるが、死にも至る疾患ながら、臨床現場の認知度は必ずしも高くなく、また診断は決して容易ではない。国内の関連病原体は、未解明部分がいまだ多い。診断法開発、実態解明、情報発信は火急の問題で、加え、発症機序が未解明のダニ関連疾患 Tick associated rash illness (TARI) も報告される。本研究班は、ダニ関連エピソードに対し、不明疾患も含め鑑別疾患を網羅的に俯瞰、診断方針を考察、可能とする基盤と総合的体制確立を目的とする。平成 27 年度成果を下記に記す。

・代表者(安藤秀二)

- (1) リケッチア属共通の LAMP 法について、ゲノム情報による in silico 解析とともに、保存検体を用いて評価した。
- (2) 原因不明ダニ関連疾患の原因究明のため、リケッチア属、実験マウス致死性の *Candidatus Ehrlichia ovata* や人へ病原性が指摘される *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* 近縁種等をマダニから検出、分離を試み、国内保存の近縁種も収集解析した。

・分担者(川端寛樹)

- (1) *Borrelia miyamotoi* 組換え抗原を作製、*B. miyamotoi* 感染(BMD)の血清疫学調査から、ライム病/ライム病疑い群が健常群に比べ有為に高感染率を示した。また BMD 海外感染例を世界で初めて明らかにし、新規検査法が輸入例でも有効であった。
- (2) 服用率が高いアジスロマイシンの BMD 病原体に対する MIC/MBC を決定した。

・分担者(高野 愛)

- (1) 人工感染マダニの解析から、*B. miyamotoi* は脱皮後のマダニ唾液腺に存在すること、またマウス感染実験により、病原性の異なる同一株由来クローン株を明らかにした。
- (2) *B. lonestari*-like は西日本にも広く分布し、遺伝子系統解析から、保有マダニ種に依存した4つのクラスターに分けられた。
- (3) シュルツェマダニ (*Ip*) で、マダニの自然免疫系の特定経路が発現制御する転写制御因子の一部の mRNA 配列を同定した。

・分担者(今内 寛)

- (1) *Ip* 由来の特定因子 A がライム病ボレリアと特異的に結合、抗血清の溶菌に抵抗性を付し、宿主への伝播を促進した。この因子 A が宿主免疫回避に重要な役割を果たす可能性が示唆された。また、*Ip* 由来唾液腺から他の *Ixodes* 属の免疫抑制因子様のホモログを同定、宿主免疫抑制機能、伝播関連遺伝子を報告した。
- (2) *Ip* の特定因子 B の遺伝子を同定し、発現解析から、因子 B の唾液腺特異的発現、全発育・吸血ステージでの発現を確認した。また、組換え因子 B は特定の免疫担当細胞におけるサイトカイン産生を抑制した。

・分担者(大橋典男)

- (1) アナプラズマの 3 種の外膜蛋白質の合成ペプチドを用いたアレイ解析、エピトープマッピングを行い、国内アナプラズマ症診断用抗原として利用可能なペプチド配列の選出に成功した。
- (2) 野生哺乳動物の脾臓を用いた遺伝子検出、メタゲノム解析により、*Anaplasma* や *Neoehrlichia* 等の検出に成功した。

・分担者(藤田博己)

- (1) 国内複数地域でマダニ類を採集、マダニ相を明らかにする基礎資料とし、今後解析すべきリケッチア類の培養細胞分離株を確保。また近年欧州各地で顕在化した新規 *Rickettsia* 種の感染症に関し、国内情報を整理した。
- (2) 当該疾患群の発生が知られる特定地域の野生哺乳類血清の収集に努め、感染症起因病原体の抗体検査を実施、抗体保有個体の出現頻度等データ集積しつつある。

・分担者(夏秋 優)

マダニ刺症例を集積し、TARI の発症頻度を概算、マダニ刺症(TARI, 非 TARI)の患者血清と病理組織を可能な限り採取した。

・分担者(岩崎博道)

- (1) 全世界を対象にリケッチア症の症例報告を文献的に洗い出し、救命のための抗菌薬選択を含む適正な治療法を評価した。死亡例、重症例ではテトラサイクリン単独での治療例も多く、キノロン併用の有用性は明らかではなかった。
- (2) 株価細胞をブラスト化後、テトラサイクリンのオートファジー誘導に対する修飾能を実験的に評価、ミノサイクリンが特定経路を介し、オートファジーを誘導することが推測され、リケッチア症重症化回避機序関与の可能性が示唆された。