

平成 28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究
(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

補助事業担当者 (日本語) 西條 政幸
所属 役職 氏名 : (英語) Director, Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究課題名 : (日本語) 本研究班の統括および SFTS の治療・予防法の開発
(英語) Management of this research projects and the development of treatment and preventive measures for severe fever with thrombocytopenia syndrome

補助事業分担者 (日本語) 西條 政幸
所属 役職 氏名 : (英語) Director, Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

II. 成果の概要（総括研究報告）

西條政幸（本研究班の統括および SFTS の治療・予防法の開発）

和文

1. 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究班（以下、本研究班）全体の活動、研究進捗状況について統括本研究班全体の活動、研究進捗について統括した。特に今年度は SFTS に対するファビピラビル（T-705、富山化学）の治療効果、副作用出現等に関する医師主導型臨床研究の実施について調整した。
2. SFTS に対するワクチン開発
SFTS ウイルスのエンベロープ糖タンパク質（GP）、核タンパク質（N）、膜裏打ち抗原である（Z）を発現する組換えワクシニアウイルス LC16m8（recLC16m8）について、その特異抗体誘導能についてマウスを用いて評価した。SFTS ウイルスの N、GPC または N と GP の両方を発現する recLC16m8 を接種したマウスから血清を採取し、含まれる特異抗体量について蛍光抗体法（IFA）を用いて測定した。N、GP に対する特異抗体はそれぞれの抗原を発現する recLC16m8 を接種したマウスで誘導されていることが確認できた。次に血清中に含まれる中和抗体価を、SFTS ウイルスのフォーカス減少試験を用いて *in vitro* で測定した。GP、または N と GP の両方を発現する recLC16m8 を接種したマウスでは有意な中和抗体の誘導が確認された。
3. SFTS に対するファビピラビルによる治療効果を調べるための医師主導型臨床研究の推進
研究分担者安川正貴博士、富山化学担当者、そして、西日本の医療機関で本研究に協力して下さる方々で研究グループを立ち上げた。SFTS ウイルス遺伝子検査を担当する地方衛生研究所所長等からの本研究への協力を依頼し、協力を得た。倫理的委員会等で本研究を実施するための承認を得るための手続きを中心となって担当した。
臨床研究において治療を受けた患者におけるウイルス学的検査を担当した。
4. その他

英文

1. The progress of this research team's project, "Management of this research projects and the development of treatment and preventive measures for severe fever with thrombocytopenia syndrome" has been managed and controlled throughout this fiscal year term.
2. The vaccine against severe fever with thrombocytopenia syndrome generated based on the highly attenuated smallpox vaccine LC16m8, recombinant LC16m8 with expression of glycoprotein, nucleoprotein, and Z-protein (recLC16m8) had been produced. Mice were immunized with the recLC16m8. It was confirmed that immunization of mice with the recLC16m8 induced antibody response including neutralization antibody to SFTSV.
3. I played an important role in the management of clinical study on the evaluation of favipiravir efficacy in the treatment of patients with SFTS in terms of the following issues: recruitment of collaborators, controlling the research activities, clearance in the ethical issues, and virological examination of the patients experimentally treated with favipiravir.
4. Others

以下、補助事業分担者の成果概要を記す。

下島昌幸（SFTS 動物感染モデル開発と治療・予防法の評価システム開発）

和文

1. SFTS の霊長類動物モデルの開発：SFTS ウイルスをサルに接種して得られた抗血清および市販の性状サル血清より IgG 抗体を精製濃縮した。SFTS ウイルスをサルに静脈内接種する実験系において、精製濃縮した IgG 抗体をウイルスの接種後 1 日以降に投与すると、抗血清由来の IgG 抗体の場合に血中ウイルス量や症状、各種検査数値の改善が認められた。抗血清あるいは精製 IgG 抗体が SFTS の治療に有効である可能性が示された。
2. SFTS ウイルスに対するヒト抗体の作製：SFTS ウイルスの Gn および Gc 蛋白質をバキュロウイルス発現系で発現及び精製した。SFTS の回復患者より得られた末梢血単核球を投与したヒト化マウスを用い、SFTS ウイルスに対するヒト抗体の作製を開始した。

英文

1. Non-human primate model for SFTS

Purified IgG was prepared from cynomolgus monkeys which had been inoculated with SFTS virus. When cynomolgus monkeys were administered with the purified IgG, viremia, SFTS-like symptoms, and abnormal laboratory parameters disappeared early in monkeys inoculated with a high dose of SFTS virus. Thus, sera or purified IgG against SFTS virus could be effective in treatment of SFTS.

2. Human antibody to SFTS virus

Recombinant Gn and Gc proteins of SFTS virus were prepared in baculovirus expression system and purified. To make human antibodies to SFTS virus, the purified proteins were administered to humanized mice which had been administered with peripheral blood mononuclear cells obtained from patients recovered from SFTS.

谷英樹（SFTS に対する治療薬（抗ウイルス薬、抗体製剤）の開発）

和文

SFTS は、2011 年に明らかにされた新興感染症のため、未だワクチンはおろか効果的な治療薬も開発されていない。本研究では、抗ウイルス薬として RNA ウイルスの複製に広く阻害効果が認められているリバビリンやファビピラビル (T-705) の SFTSV に対する治療効果を、SFTSV 感染致死マウスモデルを用いて検証した。また、併せて、SFTSV の感染を中和出来るような SFTSV エンベロープ蛋白質 (GP) に対するモノクローナル抗体を作製し、その効果を検証した。

ファビピラビルの抗 SFTSV 効果については、これまでに、マウスにおける最高容量濃度での発症予防効果が認められており、また SFTS 発症後の投薬においても治療効果が認められている。本研究では、ヒトでの臨床応用を見据えて、ファビピラビルをヒト臨床承認容量である 120 mg/kg/day およびヒト臨床最高容量である 200 mg/kg/day でマウスに投与し、SFTSV 感染阻害効果をマウスの致死率、体重減少およびウイルスゲノム量を測定して評価した。また、これまでは 1 日 1 回の腹腔内投与を行ってきたが、現在、ファビピラビルは経口薬としてのみ認可を受けており、また半減期が 6-7 時間ということを考慮にいれ、今回、1 日 2 回、経口投与での実験を行った。その結果、120 mg/kg/day 群においては、ウイルス接種から 3 日以内に、また 200 mg/kg/day 群においては、ウイルス接種から 4 日以内にファビピラビルを投与した場合、最大 20% 近くまでの体重減少がみられたが、全てのマウスが生存した。血中のウイルスゲノム量は、ファビピラビルの投与までは増加する傾向がみられたが、投与後にはすぐに減少し始め、観察終了時には全ての群でほぼ検出限界以下となった。

SFTSV-GP に対するモノクローナル抗体に関しては、SFTSV-GP 蛋白質を定期的に複数回マウスに免疫し、抗 SFTSV 血清を得た。抗血清の陽性マウスの脾臓組織より、ハイブリドー

マを作製し、SFTSV 感染細胞に対する蛍光抗体法および SFTSV-GP を外套したシュードタイプウイルスの感染中和を指標としたルシフェラーゼアッセイ法でそれぞれスクリーニングを行い、SFTSV-GP に対して陽性のクローンを得た。この抗体は、シュードタイプウイルスだけでなく SFTSV の感染も中和することが認められた。

英文

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging hemorrhagic fever with a high case fatality rate caused by SFTS virus (SFTSV). Because there are currently no effective therapeutics for SFTS, potent and safe antivirals are needed for the treatment of SFTS. In this study, the therapeutic effects of ribavirin and favipiravir (T-705), which are inhibited replication of various RNA viruses, against SFTSV infection after onset of the disease were investigated in a mouse lethal model. Furthermore, neutralizing antibodies against SFTSV envelope protein (GP) were constructed and examined its effects.

Mice lacking the type I interferon receptor (IFNAR^{-/-}) were used as an *in vivo* lethal model for SFTSV infection. IFNAR^{-/-} mice were orally administered twice daily with favipiravir at doses of 120 or 200 mg/kg/day after challenging with 10⁶ TCID₅₀ of SFTSV. All the mice treated with favipiravir at doses of 120 or 200 mg/kg/day survived lethal SFTSV infection when the treatment was initiated on or earlier than 3 or 4 days postinfection with body weight loss. Although the viral RNA levels increased until administration of favipiravir, it was almost undetectable at 14 days postinfection. We have demonstrated the efficacy of favipiravir at the approval dosage for human on lethal SFTSV infection in IFNAR^{-/-} mice. Furthermore, favipiravir was highly effective against lethal infection of SFTSV even when treatments were initiated after onset of the disease. These results suggest that favipiravir treatment may be one of the choices for the treatment of SFTS patients.

In concerning about neutralizing antibodies against SFTSV-GP, SFTSV-GP was immunized with mice at several times. Antisera against SFTSV-GP were obtained, and positive hybridoma clones were screened by immunofluorescence assay or pseudotype virus inhibition assay from antisera-positive spleen cells. These monoclonal antibodies exhibited to neutralize against not only pseudotype virus possessing SFTSV-GP but also SFTSV.

森川茂（日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明）

和文

非流行地だがシカの SFTS ウイルス抗体陽性率の高い宮城県、SFTS 流行地に隣接する長野県、岐阜県、静岡県、滋賀県、これらに隣接する流行地の三重県、京都府、兵庫県の 8 府県のニホンジカ 200 頭の抗体陽性率を調査した。その結果、過去 3 年間抗体陽性率が 25 から 38% であった宮城県では 0%、長野県 (25 頭)、岐阜県 (23 頭)、静岡県 (18 頭) では全て陰性、滋賀県で 3.6%、京都府 0%、三重県 4.2%、兵庫県 20%であった。昨年度までの調査で長野県は 3~7%、岐阜県は 0~3%、静岡県は 10~26%、滋賀県は 9~12%、京都府は 13~26%、三重県は 9~24%、兵庫県は 33~36%の抗体陽性率であった。これと比較して今年度はシカの抗体陽性率が低かった。抗体陽性率が調査した府県で低下した理由は不明であることから、継続した調査が必要である。今年度は陽性動物数が少なくウイルスは分離できなかった。発症モデルによるウイルス株間の病原性は、中国分離株 HB29 と国内分離株 YG1 では差がなかつ

た.

英文

We investigated the antibody positive rate of 200 sika deer in 8 prefectures, i.e., Miyagi prefecture with high positive rate of SFTS virus antibody in deer, Nagano, Gifu, Shizuoka and Shiga prefecture adjacent to SFTS epidemic, SFTS epidemic Mie, Kyoto and Hyogo prefecture. As a result, in Miyagi prefecture in which the antibody positive rate was 25 to 38% in the past 3 years, no antibody positive deer was found. In Nagano (25 heads), Gifu (23 heads), and Shizuoka prefecture (18 heads), all animals were antibody negative. In SFTS epidemic prefecture, seropositive rates were 3.6% in Shiga, 0% in Kyoto, 4.2% in Mie and 20% in Hyogo prefecture, respectively. In the serosurvey until last year, seropositive rates were 3 to 7% in Nagano, 0 to 3% in Gifu, 10 to 26% in Shizuoka, 9 to 12% in Shiga, 13 to 26% in Kyoto, 9 to 24% in Mie, 33 to 36% in Hyogo prefecture, respectively. In comparison, antibody positive rates in this fiscal year were lower. The reason for the decline in antibody prevalence in the surveyed prefectures is unknown, and further investigation is necessary to assess the risk of SFTS in these prefectures. In this fiscal year, we could not isolate SFTS virus since only a few animals were positive.

There was no difference in virulence in SFTS onset mouse model between HB 29 strain and the domestic YG1 strain.

長谷川秀樹 (SFTS の病理学的解析による病態の解析)

和文

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は致死率の高い重大なウイルス感染症の一つである。SFTS の予防・治療法を確立するためには、発症機構を正しく理解する必要がある。SFTS の病理は大型リンパ球の増生・浸潤が目立つ壊死性リンパ節炎・脾炎と血球貪食が特徴であり、ウイルスはリンパ組織内の大型リンパ球で増殖していることを明らかにした。

英文

SFTSV infection can lead to serious disease that approximates the severity of other high consequence pathogens. The clinical laboratory results of SFTS patients indicate that some pathological lesions occur in multiple organs including hematopoietic organs. Our pathologic analysis of SFTS cases revealed that the major target cells of viral infection are large lymphoid cells in lymphoid tissues and the histopathological characteristics of SFTS are necrotizing lymphadenopathy and extensive hemophagocytosis.

大石和徳 (SFTS の疫学と感染リスクに関する研究)

和文

1. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 報告症例の感染源やリスク因子推定のための記述疫学研究

2013 年 4 月から 2014 年 9 月までの 49 症例の臨床疫学的情報から、本症の患者は中央値 78 歳と高齢であり、致命率は 31% と高いことが判明した。患者の多くは発症 2 週間以内の野外活動歴があった。また、発症後に神経症状の合併を認める症例は予後不良と考えられた (Kato H, et al. PLoS One, 2016 年)。

英文

This retrospective study included 49 SFTS cases notified between April 2013 and September 2014. Most case-patients were of advanced age (median age 78 years). Fifteen

cases were fatal, giving a case-fatality proportion of 31%. These case-patients had a history of outdoor activity within 2 weeks before the onset of illness. The proportion of neurological abnormalities was significantly higher in the fatal cases than in the nonfatal cases during hospitalization. Appearance of neurological abnormality may be useful for predicting the prognosis in SFTS patients.

安川正貴 (SFTS の臨床的解析による病態解明と治療法の開発)

和文

重症熱性血小板減少症候群患者を対象としたファビピラビルの臨床試験を実施した。年齢 56～81 歳の患者 10 名にファビピラビル初日 1800 mg, 2 日目以降 800 mg を 5～14 日投与した。ファビピラビルによる重篤な有害事象は認められなかった。10 名中 2 名が死亡した。死亡例は治療開始時のウイルスコピー量が高い傾向であった。ファビピラビル投与症例では、速やかな白血球数と血小板数の回復が認められた。

英文

We performed the clinical study of favipiravir for the treatment of the patients with SFTS. Ten patients of SFTS (56~81 years old) were treated with favipiravir (1800 mg in the 1st day and 800 mg in the 2nd ~14th days). No serious adverse event was observed in all patients. Two out of ten patients treated with favipiravir died due to SFTS. The copy number of SFTS virus tended to be higher in the fatal cases as compared to those in survival cases. The prompt recoveries of neutropenia and thrombocytopenia were observed in the patients treated with favipiravir.

森田公一 (SFTS の迅速診断法の開発に関する研究)

和文

SFTS ウイルスの N タンパク質において大量発現しその高純度の精製方法を確立した。あわせて N タンパク質を認識する複数の単クローン抗体を確立し N タンパク質にたいして高い反応性を示すクローンを得た。これらの標品を用いて、ELISA 法とイムノクロマト法の手法による SFTS ウイルス抗原、抗体検出系を作製しその特異度、感度について評価した。とくにイムノクロマト法による抗体検出技術については、N タンパクを固相化してヒト、または動物血清サンプルと反応させ、酵素標識した N タンパク質で検出するサンドイッチ法による手法を開発した。これにより、ほぼすべての動物で利用可能な SFTS ウイルス抗体検出手法となり、自然界の動物における血清疫学調査が容易になる技術が開発された。上記の手法を実際に活用して、長崎県内におけるイノシシの SFTS ウイルスの血清疫学調査を実施しその有用性が確認された。一方、抗原検出 (N タンパク質) 検出系については、RT-PCR 陽性であった患者血清を検査した結果、10%の検体が陽性を示した。現時点では N タンパク検出系の検出感度は低いと判断され、今後実用化を目指すためには感度を上げる必要が示唆された。

英文

Mass production system for N protein of SFTS virus was developed. Monoclonal antibodies against the N protein were established. Those antibodies demonstrated high affinity to N protein produced SFTSV infected culture cells. ELISA and Immuno-chromatography systems were developed to detect anti N protein IgG and IgM. Those systems showed high sensitivity and specificity for human and animal SFTSV infected animal sera, suggesting both systems could be promising sero-diagnostics for SFTS. Antigen (N protein) detection

immuno- chromatography system was also developed. However, only 10% of SFTS patients sera showed positive for the antigen during acute phase, suggesting the system needs to be improved for clinical use.

吉松組子 (SFTS ウイルスの感染機構・増殖機構・病原性の解明)

和文

SFTS ウイルスのウイルス学的性状および病原性を理解し、これを治療法、予防法の開発に役立てることを目的として研究を進めた。I型インターフェロン受容体ノックアウト(IFNRKO)マウスを用いた致死感染モデルを用いた解析を進め、このマウスモデルにおいて感染標的細胞が Iba1 陽性マクロファージや Pax5 陽性未成熟 B cells であることを示した(Matsuno et al)。また SFTSV 感染抵抗性には I型インターフェロン・Stat2 関連のメカニズムが関与していることが示された(未発表)。さらに、ウイルス感染阻害活性を持つ薬物として Ca²⁺チャンネル拮抗剤を見いだした(未発表)。また、モノクローナル中和抗体として エンベロープタンパク Gn に対する抗体を確立した(未発表)。さらに、ウイルスの構造と機能の関連を明らかにするために、YG1 株より変異株を確立し、変異部位を明らかにした (Nishio et al)。また、エンベロープタンパク Gn 領域の 624 番目の変異が細胞融合活性に関与していることを見いだした(Tsuda et al)。リバーシジェネティクス法を用いて変異ウイルスを作製する技術を導入した(未発表)。これは SFTSV のウイルス学的な基本情報の収集に有用な技術となると考えられる。

英文

The goal of our research is to understand virological characteristics and pathogenesis of SFTSV and its application for development of treatment and prevention of SFTS. Lethal animal model of SFTSV infection using interferon- α/β receptor knock-out (IFNRKO)mice were found to be useful. In this mouse model, target cells for SFTSV were Iba1 positive macrophage and Pax5 positive immature B cells were overlapped with SFTSV-positive cells (Matsuno et al). Moreover, Stat2 signaling pathway was important for the resistant to SFTSV lethal infection in mice (unpublished data). In addition, several Ca²⁺ channel antagonists were found to be antiviral compounds in vitro (unpublished data). A mouse monoclonal antibody (clone 2A9) with neutralization activity was established (unpublished data). To understand relation of structure and function of SFTSV, variant viruses were cloned from SFTSV strain YG1 and their mutations were identified (Nishio et al). We reported that 624th amino acid on Gn envelope glycoprotein was responsible for low-pH-dependent cell fusion activity (Tsuda et al). Reverse genetics system to produce artificial mutants of SFTSV were introduced. This is useful technology to gain basic information of SFTSV.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件, 国際誌 6 件)

1. Satoh M, Akashi S, Ogawa M, Wakeyama T, Ogawa H, Fukuma A, Taniguchi S, Tani H, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Ando S, Saijo M. Retrospective survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome in patients with suspected rickettsiosis in Japan. *J Infect Chemother.* 23(1):45-50, 2017

2. Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Shimojima M, Saijo M, Oishi K. SFTS epidemiological research group-Japan.. Epidemiological and Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan, 2013-2014. *PLoS One*. 11(10):e0165207, 2016
3. Kurihara S, Satoh A, Yu F, Hayasaka D, Shimojima M, Tashiro M, Saijo T, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Saijo M, Morita K, Kohno S, Izumikawa K. The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome: An epidemiological study in Nagasaki, Japan. *J Infect Chemother*. 22(7):461-465, 2016
4. Fukuma A, Fukushi S, Yoshikawa T, Tani H, Taniguchi S, Kurosu T, Egawa K, Suda Y, Singh H, Nomachi T, Gokuden M, Ando K, Kida K, Kan M, Kato N, Yoshikawa A, Kitamoto H, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Antigen Detection Using Monoclonal Antibodies to the Nucleocapsid Protein. *PLoS Negl Trop Dis*. 10(4):e0004595, 2016
5. Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Morikawa S, Saijo M. Characterization of Glycoprotein-Mediated Entry of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *J Virol*. 90(11):5292-5301, 2016
6. Kaneyuki S, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M. Ulcerative Lesions with Hemorrhage in a Patient with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Observed via Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Jpn J Infect Dis*. 69(6):525-527, 2016
7. Taniguchi S, Fukuma A, Tani H, Fukushi S, Saijo M, Shimojima M. A neutralization assay with a severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strain that makes plaques in inoculated cells. *J Virol Methods*. 2017 Jun;244:4-10.
8. Kaneko M, Maruta M, Shikata H, Asou K, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimojima M, Saijo M. Unusual presentation of a severely ill patient having severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 Feb 3;11(1):27.
9. Yoo JR, Heo ST, Park D, Kim H, Fukuma A, Fukushi S, Shimojima M, Lee KH. Family Cluster Analysis of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in Korea. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Dec 7;95(6):1351-1357.
10. Kitao A, Ieki R, Takatsu H, Tachibana Y, Nagae M, Hino T, Nakaji H, Shimojima M, Saijo M, Okayama M, Kenzaka T. Severe fever with thrombocytopenia syndrome presenting as hemophagocytic syndrome: two case reports. *Springerplus*. 2016 Mar 22;5:361.
11. Suda Y, Fukushi S, Tani H, Murakami S, Saijo M, Horimoto T, Shimojima M. Analysis of the entry mechanism of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, using a vesicular stomatitis virus pseudotyping system. *Arch Virol*. 2016 Jun;161(6):1447-54.
12. Tsuda Y, Igarashi M, Ito R, Shumizu K, Yoshimatsu K, Arikawa J. The amino acid at position 624 in the glycoprotein of SFTSV (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus) plays a critical role in low-pH-dependent cell fusion activity. *Biomed Res*. 2017;38:89-97.
13. Nishio S, Tsuda Y, Ito R, Shimizu K, Yoshimatsu K, Arikawa J. Establishment of Subclones of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus YG1 Strain Selected by the Degree of Low-pH-dependent Cell Fusion Activity. *Jpn J Infect Dis*. 2016 Dec 22 E-pub.

14. Matsuno K, Orba Y, Maede-White K, Scott D, Feldmann F, Liang M, Ebihara H. Animal models of emerging tick-borne phleboviruses: determining target cells in a lethal model of SFTSV infection. *Front Microbiol.* 2017 Jan 30;8:104.
15. 森川茂. SFTS (重症熱性血小板減少症候群). 別冊・医学のあゆみ感染症最前線とグローバル・ヘルス (医歯薬出版) p42-48, 2016年4月20日
16. 森川茂. 重症熱性血小板減少症候群. *日本臨床*, 2016年12月号 (74巻12号) 1985-1991.
17. Hayasaka D, Fuxun Y, Yoshikawa A, Posadas-Herrera G, Shimada S, Tun MM, Agoh M, Morita K., Seroepidemiological evidence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infections in wild boars in Nagasaki, Japan. *Trop Med Health.* 2016, 44:6. (doi: 10.1186/s41182-016-0009-6)
18. Ulanday GE, Shimada S, Myat NT, Nabeshima T, Morita K, Hayasaka D., Pathogenic potential and growth kinetics of Muko virus in mice and human-derived cells. *Trop Med Health.* 2016, 44:31. (DOI 10.1186/s41182-016-0032-7)
19. Shimada S, Aoki K, Nabeshima T, Fuxun Y, Kurosaki Y, Shiogama K, Onouchi T, Sakaguchi M, Fuchigami T, Ono H, Nishi K, Posadas-Herrera G, Uchida L, Takamatsu Y, Yasuda J, Tsutsumi Y, Fujita H, Morita K, Hayasaka D, Tofla virus: A newly identified Nairovirus of the Crimean-Congo hemorrhagic fever group isolated from ticks in Japan. *Sci Rep.* 2016, 11:6:20213, (doi: 10.1038/srep20213)
20. 谷英樹:抗 SFTS ウイルス薬開発の進捗状況, *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* (2016). 37, 49-50.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Positive correlation between SFTS virus antibody positive rate in wild deer and number of SFTS patients.口頭, Shigeru Morikawa, Mosanobu Kimura, Tomoki Yoshikawa, Yoshihiro Kaku, Eun-sil Park, Koichi Imaoka, Masayuki Saijo, Ken Maeda, 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月, 国内
2. 本邦における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の流行状況～感染症発生動向調査より～, 口頭, 加藤博史, 島田智恵, 藤井芳弘, 小林祐介, 山岸拓也, 砂川富正, 松井珠乃, 西條政幸, 大石和徳. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会, 仙台, 2016年4月, 国内
3. Determination of the amino acid residue important for fusion of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus glycoprotein. 口頭, Kawachi K, Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Kurosu T, Kamitani W, Saijo M, 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月, 国内
4. Shinomiya H, Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Saijo M. 口頭, Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in SFTS endemic areas of Ehime prefecture, Japan. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月, 国内
5. Kawagishi T, Kanai Y, Tani H, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Nelson Bay Orthoreovirus S1 gene segment determines strain-specific differences in viral infectivity and pathogenesis. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月, (口頭・国内)
6. Development of a novel diagnostic assay using VSV for detection of neutralizing activity to CCHFV. ポスター, Shimojima M, Suda Y, Dowall S, Horimoto T, Saijo M, Hewson R. 第64回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016年10月, 国内

7. Therapeutic effects of favipiravir (T-705) against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a mouse lethal model, ポスター, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Fukushi S, Kurosu T, Koyama Y, Uda A, Morikawa S, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Shimojima M, Saijo M, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2016 年 10 月, 国内
8. Characterization and application of substrains from SFTSV YG1 strain (SFTSV YG1 株のサブストレインの解析と応用), 口頭, 西尾佐奈恵, 津田祥美, 伊藤諒, 清水健太, 吉松組子, 有川二郎, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌市), 2016/10/23-25, 国内
9. Characterization of glycoprotein of Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (重症熱性血小板減少症候群ウイルスの表面糖タンパク質の性状解析), ポスター, 西上勲平, 津田祥美, 西尾佐奈恵, 五十嵐学, 吉松組子, 有川二郎, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌市) 2016/10/23-25, 国内
10. The animal models for the emerging tick-borne phleboviruses: identification of target cells in a lethal model of SFTSV infection, 口頭, Matsuno K, Orba Y, Maede-White K, Scott D, Feldmann F, Liang M, Ebihara H. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌市) 2016/10/23-25, 国内
11. ニホンジカより採取したマダニ類の SFTS ウイルス遺伝子保有状況から見た自然界における SFTS ウイルスの維持様式, ポスター, 藤田修, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田博己, 今岡浩一, 森川茂. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内
12. Positive correlation between SFTS virus antibody positive rate in wild deer and number of SFTS patients, ポスター, Shigeru Morikawa, Masanobu Kimura, Tomoki Yoshikawa, Yoshihiro Kaku, Eun-sil Park, Koichi Imaoka, Masayuki Saijo and Ken Maeda, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内
13. ヒトの重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス感染リスク評価における野生動物の重要性, 口頭, 長田奈緒, 濱崎千菜美, 水野純子, 米満研三, 南昌平, 鋤田龍星, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂, 前田健, 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/09/6-8, 国内
14. アライグマ集団死の死因究明, 口頭, 南昌平, 長田奈緒, 米満研三, 鋤田龍星, 下田宙, 栗原里緒, 宇根有美, 横山真弓, 奥谷晶子, 森川茂, 前田健. 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/09/6-8, 国内
15. シカシラミバエは自然界での SFTS ウイルスの維持に関与しているのか? 口頭, 藤田修, 林利彦, 宇田晶彦, 朴ウンシル, 木村昌伸, 今岡浩一, 森川茂, 口頭, 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/09/6-8, 国内.
16. Current situation of SFTS in Japan. 口頭, Shigeru Morikawa, The 10th China-Japan-Korea Forum for Communicable Disease Control and Prevention, 2016/12/19-20, 国外 (北京)
17. マダニから分離された Muko virus の哺乳動物への感染症, 病原性の検討, 口頭, Gianne Eduard L. Ulanday, 嶋田聡, 森田公一, 早坂大輔, 第 51 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2016 年 5 月 13-14 日, 国内.
18. 長崎県におけるマダニ媒介性ウイルスの分布調査, 口頭, 早坂大輔, 嶋田聡, 徐福勲, 田口裕香, 佐藤和也, 森田公一, 第 53 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2016 年 9 月 1-2 日, 国内
19. Epidemiological survey of tick-borne viruses in Nagasaki (長崎県におけるマダニ媒介性ウイルスの浸淫状況の調査), ポスター, Daisuke Hayasaka, Satoshi Shimada, Kouichi Morita, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日, 国内
20. 長崎県におけるマダニ媒介性ウイルスの分布調査 (Epidemiological survey of tick-borne

viruses in Nagasaki), ポスター, 早坂大輔, 嶋田聡, 余福勲, 田口裕香, 佐藤和也, 森田公一. 第 57 回日本熱帯医学会大会, 2016 年 11 月 5-6 日. 国内

21. マウス感染モデルにおけるファビピラビルの重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症治療効果, 口頭, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 福士秀悦, 黒須剛, 古山裕樹, 宇田晶彦, 森川茂, 米納孝, 中嶋希, 古田要介, 下島昌幸, 西條政幸. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 名古屋, 2016 年 5 月, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 熱帯感染症の現状, 森田公一, 長崎東高校スーパーグローバルハイスクール講演, 2016 年 6 月 22 日, 国内
2. The Collaborative Study on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases in Vietnam, Kouichi Morita, WHO Collaboration Centre Meeting, 2016 年 11 月 28 日, 外国
3. 谷英樹. 富山発抗ウイルス薬を用いた新興ウイルス感染症に対する治療効果の検証. Toyama Science GALA 2016 ; 2016 年 9 月 30 日
4. 谷英樹. 富山発抗ウイルス薬を用いた新興ウイルス感染症に対する治療効果の検証. とやま産学官金交流会 2016 ; 2016 年 11 月 30 日

(4) 特許出願

該当なし

(様式10)

【課題管理番号】16fk0108102j0101

平成29年5月31日

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

事業名： (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名： (日本語) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究
(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第一部 下島昌幸
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Virology I, Masayuki Shimojima

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名： (日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

I. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者： 西條 政幸 総括研究報告を参照。

SFTS の霊長類動物モデルの開発：SFTS ウイルスをサルに接種して得られた抗血清および市販の正常サル血清より IgG 抗体を精製濃縮した。SFTS ウイルスをサルに静脈内接種する実験系において、精製濃縮した IgG 抗体をウイルスの接種後 1 日以降に投与すると、抗血清由来の IgG 抗体の場合に血中ウイルス量や症状、各種検査数値の改善が認められた。抗血清あるいは精製 IgG 抗体が SFTS の治療に有効である可能性が示された。

SFTS ウイルスに対するヒト抗体の作製：SFTS ウイルスの Gn および Gc 蛋白質をバキュロウイルス発現系で発現及び精製した。SFTS の回復患者より得られた末梢血単核球を投与したヒト化マウスを用い、SFTS ウイルスに対するヒト抗体の作製を開始した。

Non-human primate model for SFTS: Purified IgG was prepared from cynomolgus monkeys which had been inoculated with SFTS virus. When cynomolgus monkeys were administered with the purified IgG, viremia, SFTS-like symptoms, and abnormal laboratory parameters disappeared early in monkeys inoculated with a high dose of SFTS virus. Thus, sera or purified IgG against SFTS virus could be effective in treatment of SFTS.

Human antibody to SFTS virus: Recombinant Gn and Gc proteins of SFTS virus were prepared in baculovirus expression system and purified. To make human antibodies to SFTS virus, the purified proteins were administered to humanized mice which had been administered with peripheral blood mononuclear cells obtained from patients recovered from SFTS.

II. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 8 件）

1. Taniguchi S, Fukuma A, Tani H, Fukushi S, Saijo M, Shimojima M. A neutralization assay with a severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strain that makes plaques in inoculated cells. *J Virol Methods*. 2017 Jun;244:4-10.
2. Kaneko M, Maruta M, Shikata H, Asou K, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimojima M, Saijo M. Unusual presentation of a severely ill patient having severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 Feb 3;11(1):27.
3. Satoh M, Akashi S, Ogawa M, Wakeyama T, Ogawa H, Fukuma A, Taniguchi S, Tani H, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Ando S, Saijo M. Retrospective survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome in patients with suspected rickettsiosis in Japan. *J Infect Chemother*. 2017 Jan;23(1):45-50.
4. Yoo JR, Heo ST, Park D, Kim H, Fukuma A, Fukushi S, Shimojima M, Lee KH. Family Cluster Analysis of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in Korea. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Dec 7;95(6):1351-1357.
5. Singh H, Shimojima M, Fukushi S, Fukuma A, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Yang M, Sugamata M, Morikawa S, Saijo M. Serologic assays for the detection and strain identification of Pteropine orthoreovirus. *Emerg Microbes Infect*. 2016 May 11;5:e44.
6. Kurihara S, Satoh A, Yu F, Hayasaka D, Shimojima M, Tashiro M, Saijo T, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Saijo M, Morita K, Kohno S, Izumikawa K. The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome: An epidemiological study in Nagasaki, Japan. *J Infect Chemother*. 2016

Jul;22(7):461-5.

7. Kitao A, Ieki R, Takatsu H, Tachibana Y, Nagae M, Hino T, Nakaji H, Shimojima M, Saijo M, Okayama M, Kenzaka T. Severe fever with thrombocytopenia syndrome presenting as hemophagocytic syndrome: two case reports. Springerplus. 2016 Mar 22;5:361.
8. Suda Y, Fukushi S, Tani H, Murakami S, Saijo M, Horimoto T, Shimojima M. Analysis of the entry mechanism of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, using a vesicular stomatitis virus pseudotyping system. Arch Virol. 2016 Jun;161(6):1447-54.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 島昌幸 コンゴ民主共和国における黄熱検査の支援の実際 第 31 回日本国際保健医療学会学術大会 2016 シンポジウム「今後民主共和国における黄熱病アウトブレイクに対する国際緊急援助隊 (JDR) 感染症対策チームの派遣からの学び」2016 年 12 月 3 日久留米シティプラザ (口頭・国内)
2. 下島昌幸 BSL4 の現状と展望 第 16 回日本バイオセーフティー学会ワークショップ「BSL4 実験室と感染性ウイルスを用いた研究」2016 年 11 月 30 日大宮ソニックシティ (口頭・国内)
3. Kuroasu T, Okuzaki D, Limkittikul K, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Saijo M. Transcriptome analysis using a fatal mouse model for severe dengue. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 23, 2016, Sapporo (W1-6-10) (口頭・国内)
4. Kawachi K, Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Kurosu T, Kamitani W, Saijo M. Determination of the amino acid residue important for fusion of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus glycoprotein. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 24, 2016, Sapporo (W2-2-12) (口頭・国内)
5. Shinomiya H, Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Saijo M. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in SFTS endemic areas of Ehime prefecture, Japan. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 24, 2016, Sapporo (W2-2-15) (口頭・国内)
6. Egawa K, Shimojima M, Taniguchi S, Nagata N, Tani H, Yoshikawa T, Kurosu T, Fukushi S, Saijo M. Pathogenicity of human-origin Pteropine orthoreovirus (PRV) and bat-origin PRV in BALB/c mice. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2016, Sapporo (W3-3-07) (口頭・国内)
7. Kawagishi T, Kanai Y, Tani H, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Nelson Bay Orthoreovirus S1 gene segment determines strain-specific differences in viral infectivity and pathogenesis. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2016, Sapporo (W3-3-09) (口頭・国内)
8. Shiota T, Li T, Yoshizaki S, Nishimura Y, Shimizu H, Shimojima M, Saijo M, Wakita T, Ishii K. Molecular characterization of the hepatitis E virus receptor candidate. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2016, Sapporo (W3-5-07) (口頭・国内)
9. Fukushi S, Fukuma A, Tani H, Kurosu T, Taniguchi S, Egawa K, Shimojima M, Shirato K, Mastuyama S, Sentsui H, Saijo M. Vesicular stomatitis virus pseudotype-based assay for detecting MERS-CoV neutralizing antibody responses. The 64th Annual Meeting of

- the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2016, Sapporo (W3-6-09) (口頭・国内)
10. Watanabe S, Edenborough K, Tachedjian M, Todd S, Klein R, Shimojima M, Marsh G. Establishment of an efficient reverse genetics system for Nipah virus Bangladesh strain. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 24, 2016, Sapporo (P2-087) (ポスター・国内)
 11. Shimojima M, Suda Y, Dowall S, Horimoto T, Saijo M, Hewson R. Development of a novel diagnostic assay using VSV for detection of neutralizing activity to CCHFV. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 24, 2016, Sapporo (P2-100) (ポスター・国内)
 12. Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Fukushi S, Kurosu T, Koyama Y, Uda A, Morikawa S, Komeno T, Nakajima N, Furuta Y, Shimojima M, Saijo M. Therapeutic effects of favipiravir (T-705) against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a mouse lethal model. The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 24, 2016, Sapporo (P2-106) (ポスター・国内)
 13. 渡辺俊平、下島昌幸、Glenn A. Marsh ニパウイルス、バン格拉ディッシュ株の組換えウイルス作出系の確立 第159回日本獣医学会学術集会、2016年9月7日、藤沢(口頭・国内)
 14. 江川和孝、下島昌幸、谷口怜、永田典代、谷英樹、黒須剛、吉河智城、福士秀悦、西條政幸 BALB/c マウスにおけるヒト由来およびコウモリ由来プテロパインオルソレオウイルスの病原性解析 第159回日本獣医学会学術集会、2016年9月6日、藤沢(口頭・国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。

(4) 特許出願
該当なし。

(様式10)

【16fk0108102j0201】
平成29年4月24日

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名： (日本語) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・
予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究

(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

補助事業担当者 (日本語) 谷 英樹 国立感染症研究所 主任研究官
所属 役職 氏名： (英語) Hideki Tani, National Institute of Infectious Diseases,
Senior Research Scientist

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名： (日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

SFTS は、2011 年に明らかにされた新興感染症のため、未だワクチンはおろか効果的な治療薬も開発されていない。本研究では、抗ウイルス薬として RNA ウイルスの複製に広く阻害効果が認められているリバビリンやファビピラビル(T-705)の SFTSV に対する治療効果を、SFTSV 感染致死マウスモデルを用いて検証した。また、併せて、SFTSV の感染を中和出来るような SFTSV エンベロープ蛋白質 (GP) に対するモノクローナル抗体を作製し、その効果を検証した。

ファビピラビルの抗 SFTSV 効果については、これまでに、マウスにおける最高容量濃度での発症予防効果が認められており、また SFTS 発症後の投薬においても治療効果が認められている。本研究では、ヒトでの臨床応用を見据えて、ファビピラビルをヒト臨床承認容量である 120 mg/kg/day およびヒト臨床最高容量である 200 mg/kg/day でマウスに投与し、SFTSV 感染阻害効果をマウスの致死率、体重減少およびウイルスゲノム量を測定して評価した。また、これまでは 1 日 1 回の腹腔内投与を行ってきたが、現在、ファビピラビルは経口薬としてのみ認可を受けており、また半減期が 6-7 時間ということを考慮にいれ、今回、1 日 2 回、経口投与での実験を行った。その結果、120 mg/kg/day 群においては、ウイルス接種から 3 日以内に、また 200 mg/kg/day 群においては、ウイルス接種から 4 日以内にファビピラビルを投与した場合、最大 20% 近くまでの体重減少がみられたが、全てのマウスが生存した。血中のウイルスゲノム量は、ファビピラビルの投与までは増加する傾向がみられたが、投与後にはすぐに減少し始め、観察終了時には全ての群でほぼ検出限界以下となった。

SFTSV-GP に対するモノクローナル抗体に関しては、SFTSV-GP 蛋白質を定期的に複数回マウスに免疫し、抗 SFTSV 血清を得た。抗血清の陽性マウスの脾臓組織より、ハイブリドーマを作製し、SFTSV 感染細胞に対する蛍光抗体法および SFTSV-GP を外套したシュードタイプウイルスの感染中和を指標としたルシフェラーゼアッセイ法でそれぞれスクリーニングを行い、SFTSV-GP に対して陽性のクローンを得た。この抗体は、シュードタイプウイルスだけでなく SFTSV の感染も中和することが認められた。

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging hemorrhagic fever with a high case fatality rate caused by SFTS virus (SFTSV). Because there are currently no effective therapeutics for SFTS, potent and safe antivirals are needed for the treatment of SFTS. In this study, the therapeutic effects of ribavirin and favipiravir (T-705), which are inhibited replication of various RNA viruses, against SFTSV infection after onset of the disease were investigated in a mouse lethal model. Furthermore, neutralizing antibodies against SFTSV envelope protein (GP) were constructed and examined its effects.

Mice lacking the type I interferon receptor (IFNAR^{-/-}) were used as an *in vivo* lethal model for SFTSV infection. IFNAR^{-/-} mice were orally administered twice daily with favipiravir at doses of 120 or 200 mg/kg/day after challenging with 10⁶ TCID₅₀ of SFTSV. All the mice treated with favipiravir at doses of 120 or 200 mg/kg/day survived lethal SFTSV infection when the treatment was initiated on or earlier than 3 or 4 days postinfection with body weight loss. Although the viral RNA levels increased until administration of favipiravir, it was almost undetectable at 14 days postinfection. We have demonstrated the efficacy of favipiravir at the approval dosage for human on lethal SFTSV infection in IFNAR^{-/-} mice. Furthermore, favipiravir was highly effective against lethal infection of SFTSV even when treatments were initiated after onset of

the disease. These results suggest that favipiravir treatment may be one of the choices for the treatment of SFTS patients.

In concerning about neutralizing antibodies against SFTSV-GP, SFTSV-GP was immunized with mice at several times. Antisera against SFTSV-GP were obtained, and positive hybridoma clones were screened by immunofluorescence assay or pseudotype virus inhibition assay from antisera-positive spleen cells. These monoclonal antibodies exhibited to neutralize against not only pseudotype virus possessing SFTSV-GP but also SFTSV.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）
 1. 谷 英樹：抗 SFTS ウイルス薬開発の進捗状況、Infectious Agents Surveillance Report (IASR) (2016). 37, 49-50.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 1. 谷 英樹、福間藍子、谷口 怜、福士秀悦、黒須 剛、古山裕樹、宇田晶彦、森川茂、米納 孝、中嶋 希、古田要介、下島昌幸、西條政幸：マウス感染モデルにおけるファビピラビルの重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染症治療効果 第 26 回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016 年 5 月
 2. Hideki Tani, Aiko Fukuma, Satoshi Taniguchi, Shuetsu Fukushi, Takeshi Kurosu, Yuki Koyama, Akihiko Uda, Shigeru Morikawa, Takashi Komeno, Nozomi Nakajima, Yousuke Furuta, Masayuki Shimojima, Masayuki Saijo: Therapeutic effects of favipiravir (T-705) against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a mouse lethal model. The 64th annual meeting of the Japanese society for virology, Sapporo, 2016. 10.

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
 1. 谷 英樹. 富山発抗ウイルス薬を用いた新興ウイルス感染症に対する治療効果の検証. Toyama Science GALA 2016 ; 2016 Sep 30.
 2. 谷 英樹. 富山発抗ウイルス薬を用いた新興ウイルス感染症に対する治療効果の検証. とやま産学官金交流会 2016 ; 2016 Nov 30.

- (4) 特許出願

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究
(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所・獣医科学部・部長 森川茂
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Veterinary Science, Director, Shigeru Morikawa

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

補助事業代表者： 国立感染症研究所 ウイルス第1部 西條 政幸 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌2件、国際誌4件）

1. Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Suzuki T, Nagata N, Hasegawa H, Kawai Y, Uda A, Morikawa S, Shimojima M, Watanabe H, Saijo M. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *mSphere*. 2016, 1(1).
2. Fukuma A, Fukushi S, Yoshikawa T, Tani H, Taniguchi S, Kurosu T, Egawa K, Suda Y, Singh H, Nomachi T, Gokuden M, Ando K, Kida K, Kan M, Kato N, Yoshikawa A, Kitamoto H, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Antigen Detection Using Monoclonal Antibodies to the Nucleocapsid Protein. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016, 10(4): e0004595.
3. Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Morikawa S, Saijo M. Characterization of Glycoprotein-Mediated Entry of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *J Virol*. 2016, 90(11): 5292-301.
4. Kaneyuki S, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M. Ulcerative lesions with hemorrhage in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome observed via upper gastrointestinal endoscopy. *Jpn J Infect Dis*. 2016, 69(6): 525-527.
5. 森川茂. SFTS（重症熱性血小板減少症候群）. 別冊・医学のあゆみ感染症最前線とグローバル・ヘルス（医歯薬出版）p42-48, 2016年4月20日
6. 森川茂. 重症熱性血小板減少症候群. 日本臨床, 2016年12月号(74巻12号) 1985-1991.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. マウス感染モデルにおける重症熱性血小板減少症候群ウイルス感染に対する T-705 の治療効果、口頭、谷英樹、福間藍子、谷口怜、福士秀悦、黒須剛、古山裕樹、宇田晶彦、森川茂、米納孝、中嶋希、古田要介、下島昌幸、西條政幸. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内
2. ニホンジカより採取したマダニ類の SFTS ウイルス遺伝子保有状況から見た自然界における SFTS ウイルスの維持様式、ポスター、藤田修、宇田晶彦、木村昌伸、藤田博己、今岡浩一、森川茂. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内
3. Positive correlation between SFTS virus antibody positive rate in wild deer and number of SFTS patients、ポスター、Shigeru Morikawa, Masanobu Kimura, Tomoki Yoshikawa, Yoshihiro Kaku, Eun-sil Park, Koichi Imaoka, Masayuki Saijo and Ken Maeda、第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 国内
4. ヒトの重症熱性血小板減少症候群（SFTS）ウイルス感染リスク評価における野生動物の重要性、口頭、長田奈緒、濱崎千菜美、水野純子、米満研三、南昌平、鋤田龍星、下田宙、高野愛、鈴木和男、森川茂、前田健. 第 159 回日本獣医学会学術集会、2016/09/6-8, 国内.
5. アライグマ集団死の死因究明、口頭、南昌平、長田奈緒、米満研三、鋤田龍星、下田宙、栗

- 原里緒、宇根有美、横山真弓、奥谷晶子、森川茂、前田健. 第 159 回日本獣医学会学術集会、2016/09/6-8, 国内.
6. シカシラミバエは自然界での SFTS ウイルスの維持に関与しているのか? 口頭、藤田修、林利彦、宇田晶彦、朴ウンシル、木村昌伸、今岡浩一、森川茂. 第 159 回日本獣医学会学術集会、2016/09/6-8, 国内.
7. Current situation of SFTS in Japan. 口頭、Shigeru Morikawa, The 10th China-Japan-Korea Forum for Communicable Disease Control and Prevention, 2016/12/19-20, 国外 (北京) .

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- 1.
- 2.
- 3.

(4) 特許出願

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名： (日本語) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究
(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

補助事業担当者 (日本語) 感染病理部 部長 長谷川秀樹
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pathology, Director, Hideki Hasegawa

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名： (日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者： 国立感染症研究所・ウイルス一部・西條政幸 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 3件）

1. Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Suzuki T, Nagata N, Hasegawa H, Kawai Y, Uda A, Morikawa S, Shimojima M, Watanabe H, Saijo M. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *mSphere*. 2016 Jan 6;1(1).
2. Fukuma A, Fukushi S, Yoshikawa T, Tani H, Taniguchi S, Kurosu T, Egawa K, Suda Y, Singh H, Nomachi T, Gokuden M, Ando K, Kida K, Kan M, Kato N, Yoshikawa A, Kitamoto H, Sato Y, Suzuki T, Hasegawa H, Morikawa S, Shimojima M, Saijo M. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Antigen Detection Using Monoclonal Antibodies to the Nucleocapsid Protein. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Apr 5;10(4):e0004595.
3. Kaneko M, Maruta M, Shikata H, Asou K, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimojima M, Saijo M. Unusual presentation of a severely ill patient having severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 Feb 3;11(1):27.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 鈴木 忠樹, 片野 晴隆, 高橋 健太, 佐藤 由子, 中島 典子, 長谷川 秀樹 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の病理解析 第105回日本病理学会総会 仙台 2016.5.12-14
2. Miyu Moriyama, Hideki Hasegawa, Takeshi Ichinohe Evasion of host innate antiviral responses by the nonstructural protein of SFTS virus. 第64回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2016.10-23-25

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発
及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究
(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures'
development for and on the infection risk factors' analyses on severe
fever with thrombocytopenia syndrome

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所感染症疫学センター長 大石和徳
所属 役職 氏名 : (英語) Kazunori Oishi, Director, Infectious Diseases Surveillance Center,
National Institute of Infectious Diseases

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究課題名 : (日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立感染症研究所 ウイルス第一部 西條政幸 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Shimojima M, Saijyo M, Oishi K, the SFTS epidemiological research group-Japan. Epidemiological and Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan, 2013–2014. PLoS One. 2016 Oct 24;11(10):e0165207

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 加藤博史、島田智恵、藤谷好弘、小林祐介、山岸拓也、砂川富正、松井珠乃、西條正幸、大石和徳. 本邦における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の流行状況～発生動向調査より～. 第 90 回日本感染症学会総会 2016 年 4 月 15～16 日（仙台）
2. 口頭、小林祐介、島田智恵、SFTS の疫学について、国立保健医療科学院（感染症集団発生対策研修）、2016/10/6、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 感染症発生動向調査で届出られた SFTS 症例の概要、国立感染症研究所ウイルス第一部・感染症疫学センター、国立感染症研究所ホームページ内、ほぼ 1 ヶ月毎、国内.

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究

(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長 西條 政幸

所属 役職 氏名：(英語) Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases,
Director, Masayuki Saijo

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) SFTS の臨床的解析による病態解明と治療法の開発

開発課題名：(英語) Clarification of pathogenesis and development of therapy for SFTS by clinical analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人愛媛大学 大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学
教授 安川 正貴

所属 役職 氏名：(英語) Department of Hematology, Clinical Immunology, and Infectious Diseases,
Ehime University Graduate School of Medicine, Professor, Masaki
Yasukawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長 西條 政幸 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究

(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

研究開発担当者 (日本語) 長崎大学熱帯医学研究所 教授 森田 公一

所属 役職 氏名：(英語) Nagasaki University, Institute of Tropical Medicine, Professor, Kouichi Morita

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要(総括研究報告：)

研究開発代表者：国立感染症研究所・ウイルス第一部 部長・西條 政幸

総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 2件、国際誌 2件)

1. Hayasaka D, Fuxun Y, Yoshikawa A, Posadas-Herrera G, Shimada S, Tun MM, Agoh M, Morita K., Seroepidemiological evidence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infections in wild boars in Nagasaki, Japan. Trop Med Health. 2016, 44:6. (doi: 10.1186/s41182-016-0009-6)
2. Kurihara S, Satoh A, Yu F, Hayasaka D, Shimojima M, Tashiro M, Saijo T, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Saijo M, Morita K. Kohno

- S, Izumikawa K, The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome: An epidemiological study in Nagasaki, Japan., J.Infect. Chemother. 2016, 22, 461-465.
3. Ulanday GE, Shimada S, Myat NT, Nabeshima T, Morita K, Hayasaka D., Pathogenic potential and growth kinetics of Muko virus in mice and human-derived cells. Trop Med Health. 2016, 44:31. (DOI 10.1186/s41182-016-0032-7)
 4. Shimada S, Aoki K, Nabeshima T, Fuxun Y, Kurosaki Y, Shiogama K, Onouchi T, Sakaguchi M, Fuchigami T, Ono H, Nishi K, Posadas-Herrera G, Uchida L, Takamatsu Y, Yasuda J, Tsutsumi Y, Fujita H, Morita K, Hayasaka D, Tofla virus: A newly identified Nairovirus of the Crimean-Congo hemorrhagic fever group isolated from ticks in Japan. Sci Rep. 2016, 11:6:20213, (doi: 10.1038/srep20213)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. マダニから分離された Muko virus の哺乳動物への感染症, 病原性の検討, 口頭, Gianne Eduard L. Ulanday, 嶋田聡, 森田公一, 早坂大輔, 第 51 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 2016 年 5 月 13-14 日, 国内.
2. 長崎県におけるマダニ媒介性ウイルスの分布調査, 口頭, 早坂大輔, 嶋田聡, 徐福勲, 田口裕香, 佐藤和也, 森田公一, 第 53 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2016 年 9 月 1-2 日, 国内
3. Daisuke Hayasaka, Satoshi Shimada, Kouichi Morita. ポスター, Epidemiological survey of tick-borne viruses in Nagasaki (長崎県におけるマダニ媒介性ウイルスの浸淫状況の調査), 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016 年 10 月 23-25 日. 国内
4. 早坂大輔, 嶋田聡, 余福勲, 田口裕香, 佐藤和也, 森田公一. ポスター, 長崎県におけるマダニ媒介性ウイルスの分布調査 (Epidemiological survey of tick-borne viruses in Nagasaki), 第 57 回日本熱帯医学会大会, 2016 年 11 月 5-6 日. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 熱帯感染症の現状, 森田公一, 長崎東高校スーパーグローバルハイスクール講演, 2016 年 6 月 22 日, 国内
2. The Collaborative Study on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases in Vietnam, Kouichi Morita, WHO Collaboration Centre Meeting, 2016 年 11 月 28 日, 外国

(4) 特許出願

なし。

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業
(英語) Infectious Disease Research Program

研究開発課題名：(日本語) 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究(2)

(英語) Research on the diagnostic, therapeutic, and preventive measures' development for and on the infection risk factors' analyses on severe fever with thrombocytopenia syndrome

研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 ウイルス第1部 部長・西條政幸

所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Disease,
Director・Masayuki Saijo

実施期間：平成28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) SFTS ウイルスの感染機構・増殖機構・病原性の解明

開発課題名：(英語) Research on infection, replication, and pathogenicity of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 准教授・吉松組子

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Hokkaido University,
Associate Professor・Kumiko Yoshimatsu

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者： 国立感染症研究所 ウイルス第1部 部長・西條政幸

総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0件、国際誌 3件)

1. Tsuda Y, Igarashi M, Ito R, Shumizu K, Yoshimatsu K, Arikawa J. The amino acid at position 624 in the glycoprotein of SFTSV (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus) plays a critical role in low-pH-dependent cell fusion activity. Biomedical Research 2017;38:89-97.
2. Nishio S, Tsuda Y, Ito R, Shimizu K, Yoshimatsu K, Arikawa J. Establishment of Subclones of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus YG1 Strain Selected by the Degree of Low-pH-dependent Cell Fusion Activity. Jpn J Infect Dis 2016 Dec 22 E-pub.
3. Matsuno K, Orba Y, Maede-White K, Scott D, Feldmann F, Liang M, Ebihara H. Animal Models of Emerging Tick-Borne Phleboviruses: Determining Target Cells in a Lethal Model of SFTSV Infection.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

※発表題目、口頭・ポスター発表の別、発表者氏名、発表した場所、発表した時期、国内・外の別を記載してください。また、研究開発担当者には下線を引いてください。

(記入例) △△について、口頭、栄目戸太郎、栄目戸花子、××フォーラム、2016/11/11、国内。

1. Characterization and application of substrains from SFTSV YG1 strain (SFTSV YG1 株のサブストレインの解析と応用), 口頭, 西尾佐奈恵、津田祥美、伊藤諒、清水健太、吉松組子、有川二郎、第 64 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌市) 2016/10/23 – 25, 国内.
2. Characterization of glycoprotein of Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (重症熱性血小板減少症候群ウイルスの表面糖タンパク質の性状解析), ポスター、西上勲平、津田祥美、西尾佐奈恵、五十嵐学、吉松組子、有川二郎第 64 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌市) 2016/10/23 – 25, 国内.
3. The animal models for the emerging tick-borne phleboviruses: identification of target cells in a lethal model of SFTSV infection. Matsuno K, Orba Y, Maede-White K, Scott D, Feldmann F, Liang M, Ebihara H. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 (札幌市) 2016/10/23 – 25, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願