

(様式10)

【16fk0108117j0001】

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

#### 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) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses

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）

動物におけるウイルス、細菌、原虫等の動物由来感染症の国内外における疫学情報、病原性に関する研究を実施し以下の成果を得た。

- 1) 野兎病菌：病原性遺伝子 **pdpC** 欠損野兎病菌の遺伝的安定性は高く、ワクチン効果が確認されたが約 40%の防御能であった。また、新たな病原性遺伝子を発見した。
- 2) セレウス菌：アライグマ、アナグマ、イノシシ、シカより分離されたセレウス菌の全塩基配列を解読した結果、既知の土壌由来セレウス菌と遺伝学的に近縁であった。
- 3) コリネバクテリウム・ウルセランス：国内で患者発生が増加し、致死例も報告された。本菌にはジフテリア様毒素産生型の毒素原性と毒素を賛成しない非毒素原性があるが、サルから分離された菌は、非毒素原性であった。
- 4) バベシア原虫：北米のヒトバベシア症に近縁で野鼠から検出される *Babesia microti* US 型が、国内の hot spot の 15%のシュルツマダニから検出され、ハムスターを用いて分離した。*B. divergens* はおよび近縁原虫も日本ではシュルツマダニが保有していた。
- 5) ブルセラ属菌：両生類由来の Novel *Brucella* は、*B. abortus*、*B. suis* と同程度、*B. canis* よりも効率よくヒト培養細胞に感染、増殖した。3 種の Novel *Brucella* で抗原性に違いが認められた。また、*B. abortus* の病原性遺伝子 *vceC*、*virB2* 遺伝子それぞれの欠損株を作製した。
- 6) ハンタウイルス：フィリピンのオオコウモリから新規ハンタウイルス **Quezon virus** を検出し、全長配列を決定した。北海道のオオアシトガリネズミからユーラシア大陸のトガリネズミに感染している **Altai virus** の感染を明らかにし、**Hokkaido virus**、**Artybash virus**、**Altai virus** が北海道からユーラシアに分布することが明らかになった。開発したハンタウイルス遺伝子検出 NAT は、齧歯目、無盲腸目(旧食虫目)および翼手目のハンタウイルスを検出できた。
- 7) ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV)：TBEV 抗体を動物種によらず検出できる ELISA を用いて調査した結果、2010～13年に北海道で捕獲されたエゾシカ 289 頭中 1 頭、2016～17年に本州で捕獲されたニホンジカ 174 頭中 0 頭、2010～12年に北海道で捕獲されたアライグマ 266 頭中 1 頭が抗体陽性、2016年に北海道で捕獲された野鼠 13 匹は抗体陰性であった。約 500 匹のマダニから TBEV 分離を試みたが分離できなかった。
- 8) 動物由来ウイルス感染症病原体の網羅的調査：中国・四国地方ではキンイロイエカから新規フラビウイルスを検出し、マダニから分離されたウイルスを解析している。死亡犬から犬ジステンパーウイルス(CDV)と新規コルチウイルスを、シカからトーゴウイルスを、ユビナガコウモリからヘラマツウイルスを分離した。兵庫県で集団死亡したアライグマから犬 CDV とオーエスキー病ウイルスが分離され、全遺伝子配列を決定した。また、ゲタウイルスの感染率を明らかにした。ダニ媒介性脳炎ウイルスが西日本のマダニ・イノシシ間で感染環を形成している可能性が示唆された。
- 9) モルビリウイルスの病原性と研究総括：最近同定されたネコモルビリウイルスはネコの慢性腎疾患への関与が疑われるが、犬やヒトへのリスクは低いと考えられた。CDV は、宿主域がマカク属まで拡大していることから、モデル動物作出のためマカク属 SLAM および *nectin4* を発現するマウスの作製を試みた。CRISPR/Cas9 系によりマウスゲノム上のイントロンを含むマウス SLAM 遺伝子をマカク属 SLAM cDNA をマウス 1 細胞期胚の前核に導入しノックインマウス作出を試みている。

We conducted studies on epidemiological information and pathogenicity of domestic and overseas animal-derived infectious diseases including a variety of viruses, bacteria, protozoa in animals, and obtained the following results.

1. *Francisella tularensis*: Genetic stability of pdpC deficient, attenuated *Francisella tularensis* was high and its vaccine effect was confirmed, but it was about 40% protective ability. We also discovered new pathogenic genes in *Francisella tularensis*.
2. *Bacillus cereus* : We have determined the entire genome sequences of *Bacillus cereus* isolated from raccoons, badgers, boars and deer, and found that they were genetically related to known soil derived *Bacillus cereus* bacteria.
3. *Corynebacterium ulcerans* : The incidence of patients increased recently in Japan and a lethal case was also reported. There are diphtheria-like toxin producing type and non toxigenic type. Bacteria isolated from a monkey were non toxigenic.
4. *Babesia* : *Babesia microti* US type, closely related to human babesiosis in North America, was owned by about 15% of Schulz ticks in domestic hot spots, and was identical to wild rat protozoa. These protozoa were isolated upon infection to hamsters. *B. divergens* and related protozoa were also owned by Schulz ticks in Japan.
5. *Brucella*: Novel *Brucella* derived from amphibian infected and propagated in human cultured cells more efficiently than *B. canis* but at the same level to *B. abortus*, *B. suis*. Differences in antigenicity were observed in three types of Novel *Brucella*. In addition, the pathogenic genes, *vceC* and *virB2* genes, knockout *B. abortus* were produced to analyze its virulence.
6. Hantavirus: A new hantavirus, Quezon virus, was detected from a flying bat in the Philippines and its complete genome sequence was determined. It was found that Hokkaido virus, Artybash virus, Altai virus are distributed from Hokkaido to Eurasia. The NAT developed to detect hantavirus gene was able to detect rodent, insectivore and bat derived hantavirus.
7. Tick born encephalitis virus : Seroprevalence of TBEV was conducted using a novel ELISA and found that 1 out of 289 Ezo deer captured in Hokkaido in 2010-13, none in 174 Sika deer captured in Honshu in 2016-17, 1 out of 266 raccoons captured in Hokkaido in 2010-12 were positive for antibodies, and 13 rodents captured in Hokkaido in 2016 were antibody negative. Attempt to isolate TBEV from about 500 ticks was failed.
8. A comprehensive survey of animal-derived viruses : In Chugoku and Shikoku, a new flavivirus has been detected from some species of mosquito. Canine distemper virus (CDV) and new corti virus were isolated from dead dogs, Togo virus did from deer. CDV and Aujeszky virus were isolated from dead raccoons in Hyogo prefecture and their whole genome sequences were determined. We also clarified the infection rate of Getah virus. It was suggested that tick-borne encephalitis virus forms an infection cycle between ticks and wild boars in western Japan.
9. Morbillivirus: Recently identified feline morbillivirus is supposed to be associated with a chronic kidney disease of cats, but its risk to dogs and humans is considered to be low. Since the host range of CDV is expanded to the macaque genus, attempts were made to produce mice expressing macaque SLAM and nectin 4 to establish an infection model animal. We have attempted to create macaque SLAM knockin mice by replacing the mouse SLAM genome including introns on the mouse genome by CRISPR / Cas9 system upon injection of a long-ss ODN of macaque SLAM cDNA into the mouse 1 cell stage embryo.

### 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 10件)

1. ARIKAWA K, WACHI A, IMURA Y, SUTUMMAPORN K, KAI C, PARK ES, MORIKAWA S, UEMATSU Y, YAMAGUCHI T, FURUYA T. Development of an ELISA for serological detection of feline morbillivirus infection. Arch Virol. 2017, in press.
2. KIMURA M, UNE Y, SUZUKI M, PARK E-S, IMAOKA K AND MORIKAWA S. Isolation of Brucella inopinata-like bacteria from White's and Denny's tree frogs. Vector Borne Zoonotic Dis. 2017, 17(5):297-302.
3. PARK ES, SUZUKI M, KIMURA M, MIZUTANI H, SAITO R, KUBOTA N, HASUIKE Y, OKAJIMA J, KASAI H, SATO Y, NAKAJIMA N, MARUYAMA K, IMAOKA K, MORIKAWA S. Epidemiological and pathological study of feline morbillivirus infection in domestic cats in Japan. BMC Vet Res. 2016 Oct 11;12(1):228.
4. UDA A, SHARMA N, TAKIMOTO K, DEYU T, KOYAMA Y, PARK ES, FUJITA O, HOTTA A, AND MORIKAWA S. Pullulanase Is Necessary for the Efficient Intracellular Growth of Francisella Tularensis. PLoS One. 2016, 11(7), e0159740
5. MOCHIZUKI Y, SAEKI H, IWAKI M, TAKAGI H, SHIBAYAMA K, AMAO H, YAMAMOTO A. A novel experimental platform for toxigenic and nontoxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in mice. FEMS Pathogens and Disease. 2016. 74 (2) ftv109.
6. KATSUKAWA C, KOMIYA T, UMEDA K, GOTO M, YANAI T, TAKAHASHI M, YAMAMOTO A, IWAKI M. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a hunting dog and its diphtheria toxin antibody titer. Microbiology and Immunology 2016. 60 (3) 177-186.
7. KATSUKAWA C, UMEDA K, INAMORI I, KOSONO Y, TANIGAWA T, KOMIYA T, IWAKI M, YAMAMOTO A, NAKASU S. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a wild bird (ural owl) and its feed (shrew-moles): comparison of molecular types with human isolates. BMC Research Notes 2016. 9 (1), 181.
8. ZAMOTO-NIIKURA A, MORIKAWA S, HANAKI K, HOLMAN PJ, ISHIHARA C. Ixodes persulcatus Ticks as Vectors for the Babesia microti U.S. Lineage in Japan. Applied and Environmental Microbiology. 2016, 82, 6779-6787
9. ARAI S, TANIGUCHI S, AOKI K, YOSHIKAWA Y, KYUWA S, TANAKA-TAYA K, MASANGKAY JS, OMATSU T, PUENTESPINA R JR, WATANABE S, ALVIOLA P, ALVAREZ J, ERES E, COSICO E, QUIBOD MN, MORIKAWA S, YANAGIHARA R, OISHI K. Molecular phylogeny of a genetically divergent hantavirus harbored by the Geoffroy's rousette (*Rousettus amplexicaudatus*), a frugivorous bat species in the Philippines. Infect Genet Evol. 2016. 45:26-32.
10. INAGAKI E, SAKAI M, HIRANO M, MUTO M, KOBAYASHI S, KARIWA H, YOSHII K. Development of a serodiagnostic multi-species ELISA against tick-borne encephalitis virus using subviral particles. Ticks Tick Borne Dis. 2016. 7(5):723-9.
11. NGUYEN VD, SUZUKI J, MINAMI S, YONEMITSU K, NAGATA N, KUWATA R, SHIMODA H, VU CK, TRUONG TQ AND MAEDA K Isolation and phylogenetic analysis of canine distemper virus among domestic dogs in Vietnam. J Vet Med Sci. 2017 79(1):123-127.
12. MINAMI S, TERADA T, SHIMODA H, TAKIZAWA M, ONUMA M, OTA A, OTA Y,

AKABANE Y, TAMUKAI K, WATANABE K, NAGANUMA Y, KANAGAWA E, NAKAMURA K, OHASHI M, TAKAMI Y, MIWA Y, TANOUE T, OHWAKI M, OHTA J, UNE Y, MAEDA K. Establishment of serological test to detect antibody against ferret coronavirus. *J Vet Med Sci*. 2016 78(6):1013-7.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 長期継代により変化する野兎病菌の性状に関する研究, 口頭, 堀田明豊, 宇田晶彦, 藤田修, 田徳雨, 古山祐樹, 森川茂, 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/ 9/7, 国内
2. 野兎病菌プルランナーゼ遺伝子の病原性に関する検討, 口頭, 宇田晶彦, Sharma Neekun, 滝本一広, 田徳雨, 古山裕樹, 朴ウンシル, 藤田修, 堀田明豊, 森川茂, 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/ 9/7. , 国内
3. 人獣共通感染症の動向とリスク評価について、口頭、今岡浩一、平成 28 年度中央畜産技術研修会(畜産物安全行政)、2016.6、国内
4. 無尾類に由来するブルセラ属菌、口頭、木村昌伸, 宇根有美, 奥谷晶子, 鈴木道雄, 朴ウンシル, 森川茂, 今岡浩一、第 159 回日本獣医学会学術集会、2016.9、国内
5. 国内で分離された *Bacillus cereus* group の全ゲノム配列解析、口頭、奥谷晶子、加来義浩、野口章、井上智、森川茂、第 159 回日本獣医学会学術集会、2016/9/7、国内
6. 国内で分離された *Bacillus cereus* group の全ゲノム配列を用いた遺伝学的解析、口頭、奥谷晶子、森川茂、日本獣医師会獣医学術学会、2017/2/25、国内
7. 炭疽菌と生物テロ、口頭、奥谷晶子、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3/20、国内
8. *Ixodes persulcatus* is the principal vector for U.S. lineage parasites of *Babesia microti* - group in Japan (シユルツェマダニが *Babesia microti* US 系統の主要な媒介者である) ポスター、新倉-座本綾、平田晴之、石原智明、森川茂、花木賢一、ASM microbe (American Society for Microbiology), 2016/6/20, 国外
9. Whole genome analysis of Dakrong virus, a novel hantavirus harbored by the Stoliczka's Asian trident bat (*Aselliscus stoliczkanus*) in Vietnam. 口頭、Arai, S., Nguyen, S. T., Tu, V. T., Thanh, H. T., Bawm, S., Lin, K. S., Gu, S. H., Ohdachi, S. D., Tanaka-Taya, K., Yoshikawa, Y., Morikawa, S., Yanagihara, R., Oishi, K. May 31 - June 3, 2016. Fort Collins, CO, USA,
10. Genetic Diversity of Artybash Virus in the Laxmann' s Shrew (*Sorex caecutiens*). ポスター、Arai, S., Kang, H. J., Gu, S. H., Ohdachi, S. D., Cook, J. A., Yashina, L. N. Tanaka-Taya, K., Abramov, S. A., Morikawa, S., Okabe, N., Oishi, K., Yanagihara, R. May 31 - June 3, 2016. Fort Collins, CO, USA
11. フィリピンで捕獲されたフルーツコウモリに検出された新規ハンタウイルス. ポスター、Arai, S., Taniguchi, S., Aoki, K., Yoshikawa, Y., Kyuwa, K., Tanaka-Taya, K., Masangkay, J. Omatsu, T., Puentespina Jr., R., Watanabe, S., Alviola, P., Eres, E., Cosico, E., Quibod, M. N. R., Morikawa, S., Yanagihara, R., Oishi, K. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016 年 10 月 23-25. 国内
12. Genetic Diversity of Laibin virus, a hantavirus harbored by the Black-bearded tomb bat (*Taphozous melanopogon*) in Myanmar. ポスター、Arai, S., Bawm, S., Lin, K. S., Tu, V. T., Aoki, K., Fukui, D., Tanaka-Taya, K., Morikawa, S., Yanagihara, R., Oishi, K. 第 57 回日本熱帯病医学会大会 2016 年 11 月 5-6 日 国内
13. フラビウイルスゲノムの神経細胞内輸送機構の解析. 口頭, 平野港, 境瑞紀, 武藤芽未, 小林進太郎, 荻和宏明, 好井健太郎. 第 159 回日本獣医学会学術集会. 2016.9. 国内

14. *In trans* 補完系によるダニ媒介性脳炎ウイルスのゲノム複製機構の解析. 口頭, 山内沙也果, 小林進太郎, 平野港, 武藤芽未, 石塚万里子, 菟和宏明, 好井健太郎. 第 159 回日本獣医学会学術集会. 2016.9. 国内
15. ダニ媒介性脳炎ウイルスの Nucleoside inhibitor 耐性変異の解析. 口頭, 近藤寛史, 平野港, 石塚万里子, 武藤芽未, 小林進太郎, 菟和宏明, Ruzek Daniel, 好井健太郎
16. Analysis of the transport mechanism of the genomic RNA of flavivirus in neurites. 口頭, Minato Hirano, Mizuki Sakai, Memi Muto, Shintaro Kobayashi, Hiroaki Kariwa, Kentaro Yoshii. The 64 Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. 2016. 10. 国内
17. Analysis of genome replication and packaging of tick-borne encephalitis virus using trans-complementation. ポスター, Sayaka Yamauchi, Shintaro Kobayashi, Minato Hirano, Memi Muto, Mariko Ishizuka, Hiroaki Kariwa, Kentaro Yoshii. The 64 Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. 2016. 10. 国内
18. Identification of host proteins interacting with the 3'-UTR of tick-borne encephalitis virus. ポスター, Memi Muto, Wataru Kamitani, Minato Hirano, Shintaro Kobayashi, Hiroaki Kariwa, Kentaro Yoshii. The 64 Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. 2016. 10. 国内
19. Hiroshi Shimoda, Junko Mizuno, Kenzo Yonemitsu, Nao Nagata, Shohei Minami, Ryusei Kuwata, Ai Takano, Kazuo Suzuki, Ken Maeda. Prevalence of tick-borne viruses among ticks in Japan (国内のマダニにおけるマダニ媒介性ウイルスの保有状況) 第 64 回ウイルス学会学術集会 2017.10.25-27 札幌コンベンションセンター (北海道) 国内
20. 前田健「獣医学領域からの SFTS (重症熱性血小板減少症候群) の解明」第 3 回日本医師会・日本獣医師会による連携シンポジウム「越境性感染症の現状と課題」平成 27 年 11 月 6 日、日本医師会館 (東京) 国内
21. 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「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」第 159 回日本獣医学会学術集会 2016 年 9 月 6-8 日 日本大学 (神奈川県藤沢市) 国内
22. 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「アライグマ集団死の死因究明」第 159 回日本獣医学会学術集会 2016 年 9 月 6-8 日 日本大学 (神奈川県藤沢市) 国内
23. 下田宙、水野純子、米満研三、長田奈緒、南昌平、鋤田龍星、高野愛、鈴木和男、前田健「国内におけるマダニ媒介性ウイルスの調査」第 159 回日本獣医学会学術集会 2016 年 9 月 6-8 日 日本大学 (神奈川県藤沢市) 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(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) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防方法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses

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・主任研究官・新井 智  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, Infectious Disease Surveillance Center, Senior Researcher, Satoru Arai

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 獣医科学部 森川茂 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 件、国際誌 1 件）

1. Arai S, Taniguchi S, Aoki K, Yoshikawa Y, Kyuwa S, Tanaka-Taya K, Masangkay JS, Omatsu T, Puentes-pina R Jr, Watanabe S, Alviola P, Alvarez J, Eres E, Cosico E, Quibod MN, Morikawa S, Yanagihara R, Oishi K. Molecular phylogeny of a genetically divergent hantavirus harbored by the Geoffroy's rousette (*Rousettus amplexicaudatus*), a frugivorous bat species in the Philippines. Infect Genet Evol. 2016. 45:26-32.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Whole genome analysis of Dakrong virus, a novel hantavirus harbored by the Stoliczka's Asian trident bat (*Aselliscus stoliczkanus*) in Vietnam. 口頭, Arai, S., Nguyen, S. T., Tu, V. T., Thanh, H. T., Bawm, S., Lin, K. S., Gu, S. H., Ohdachi, S. D., Tanaka-Taya, K., Yoshikawa, Y., Morikawa, S., Yanagihara, R., Oishi, K. May 31 - June 3, 2016. Fort Collins, CO, USA,
2. Genetic Diversity of Artybash Virus in the Laxmann' s Shrew (*Sorex caecutiens*). ポスター, Arai, S., Kang, H. J., Gu, S. H., Ohdachi, S. D., Cook, J. A., Yashina, L. N. Tanaka-Taya, K., Abramov, S. A., Morikawa, S., Okabe, N., Oishi, K., Yanagihara, R. May 31 - June 3, 2016. Fort Collins, CO, USA
3. フィリピンで捕獲されたフルーツコウモリに検出された新規ハンタウイルス. ポスター, Arai, S., Taniguchi, S., Aoki, K., Yoshikawa, Y., Kyuwa, K., Tanaka-Taya, K., Masangkay, J. Omatsu, T., Puentes-pina Jr., R., Watanabe, S., Alviola, P., Eres, E., Cosico, E., Quibod, M. N. R., Morikawa, S., Yanagihara, R., Oishi, K.第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016 年 10 月 23-25. 国内
4. Genetic Diversity of Laibin virus, a hantavirus harbored by the Black-bearded tomb bat (*Taphozous melanopogon*) in Myanmar. ポスター, Arai, S., Bawm, S., Lin, K. S., Tu, V. T., Aoki, K., Fukui, D., Tanaka-Taya, K., Morikawa, S., Yanagihara, R., Oishi, K.第 57 回日本熱帯病医学会大会 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

無し

(4) 特許出願

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

補助事業課題名 : (日本語) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 獣医科学部 室長 今岡浩一  
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Veterinary Science, Laboratory Chief, Koichi IMAOKA

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 獣医科学部 森川茂 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 件、国際誌 1件）
  1. Kimura,M., Une,Y., Suzuki,M., Park,E-S., Imaoka,K. and Morikawa,S. Isolation of *Brucella inopinata*-like bacteria from White's and Denny's tree frogs. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 2017 (in Press)
  
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
  1. 人獣共通感染症の動向とリスク評価について、口頭、今岡浩一、平成 28 年度中央畜産技術研修会(畜産物安全行政)、2016.6、国内
  2. 無尾類に由来するブルセラ属菌、口頭、木村昌伸、宇根有美、奥谷晶子、鈴木道雄、朴ウンシル、森川茂、今岡浩一、第 159 回日本獣医学会学術集会、2016.9、国内
  
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
  
- (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) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses.

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 獣医科学部 主任研究官 奥谷晶子  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Veterinary Science, Senior Researcher, Akiko Okutani

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) 野性動物の腸内微生物叢のメタゲノム解析  
(英語) Meta-genome analysis of intestinal flora of wild animals in Japan

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 獣医科学部 森川茂 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 件、国際誌 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国内で分離された *Bacillus cereus* group の全ゲノム配列解析、口頭、奥谷晶子、加来義浩、野口章、井上智、森川茂、第 159 回日本獣医学会学術集会、2016/9/7、国内

国内で分離された *Bacillus cereus* group の全ゲノム配列を用いた遺伝学的解析、口頭、奥谷晶子、森川茂、日本獣医師会獣医学術学会、2017/2/25、国内

炭疽菌と生物テロ、口頭、奥谷晶子、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3/20、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(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) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses.

国立感染症研究所 獣医科学部 主任研究官 宇田晶彦

所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Veterinary Science, Senior Researcher, Akihiko Uda

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) 野兔病の病原性発現機構と弱毒ワクチン開発  
(英語) Identification of Francisella pathogenesis and development of live attenuated vaccine.

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 獣医科学部 森川茂 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 件、国際誌 1件）

1. Uda A, Sharma N, Takimoto K, Deyu T, Koyama Y, Park ES, Fujita O, Hotta A, and Morikawa S. Pullulanase Is Necessary for the Efficient Intracellular Growth of Francisella Tularensis. PLoS One. 2016, 11(7), e0159740
- 2.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 長期継代により変化する野兔病菌の性状に関する研究, 口頭, 堀田明豊, 宇田晶彦, 藤田修, 田徳雨, 古山祐樹, 森川茂, 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/ 9/7. , 国内
2. 野兔病菌プルラナーゼ遺伝子の病原性に関する検討, 口頭, 宇田晶彦, Sharma Neekun, 滝本一広, 田徳雨, 古山裕樹, 朴ウンシル, 藤田修, 堀田明豊, 森川茂, 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/ 9/7. , 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

(様式10)

【16fk0108117j0501】

平成29年 4月 19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  
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名： (日本語) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 獣医科学部長 森川茂  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, 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) 動物由来原虫等の国内感染実態の解明  
(英語) Surveillance for zoonotic piroplasm in Japan

補助事業分担者 (日本語) 新倉 綾  
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 獣医科学部 森川茂 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 件、国際誌 1 件）

1. Aya Zamoto-Niikura, Shigeru Morikawa, Ken-Ichi Hanaki, Patricia J. Holman, Chiaki Ishihara. *Ixodes persulcatus* Ticks as Vectors for the *Babesia microti* U.S. Lineage in Japan. *Applied and Environmental Microbiology*. 2016, Volume 82, 6779-6787

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. *Ixodes persulcatus* is the principal vector for U.S. lineage parasites of *Babesia microti* - group in Japan (シユルツエマダニが *Babesia microti* US 系統の主要な媒介者である)  
ポスター、新倉-座本綾、平田晴之、石原智明、森川茂、花木賢一、ASM microbe (American Society for Microbiology), 2016/6/20, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(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) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官 岩城正昭  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Bacteriology II, Research Scientist, Masaaki IWAKI

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) コリネバクテリウム・ウルセランスのリスク評価に関する研究  
(英語) Study on risks associated with *Corynebacterium ulcerans*

補助事業分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## 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 獣医科学部 森川茂 総括研究報告を参照。

## 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 件、国際誌 3 件）

1. MOCHIZUKI Y, SAEKI H, IWAKI M, TAKAGI H, SHIBAYAMA K, AMAO H, YAMAMOTO A. A novel experimental platform for toxigenic and nontoxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in mice. FEMS Pathogens and Disease. 2016. 74 (2) ftv109.
2. KATSUKAWA C, KOMIYA T, UMEDA K, GOTO M, YANAI T, TAKAHASHI M, YAMAMOTO A, IWAKI M. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a hunting dog and its diphtheria toxin antibody titer. Microbiology and Immunology 2016. 60 (3) 177-186.
3. KATSUKAWA C, UMEDA K, INAMORI I, KOSONO Y, TANIGAWA T, KOMIYA T, IWAKI M, YAMAMOTO A, NAKASU S. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a wild bird (ural owl) and its feed (shrew-moles): comparison of molecular types with human isolates. BMC Research Notes 2016. 9 (1), 181.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(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) 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
- 研究開発課題名： (日本語) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究  
(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人山口大学共同獣医学部・教授・前田 健  
所属 役職 氏名： (英語) Yamaguchi University, Joint Faculty of Veterinary Medicine,  
Professor, Ken MAEDA
- 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) 動物由来ウイルス感染症病原体の網羅的調査  
(英語) Comprehensive surveillance of viruses in animals

## 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・獣医科学部・森川 茂 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 件、国際誌 件）

1. Nguyen VD, Suzuki J, Minami S, Yonemitsu K, Nagata N, Kuwata R, Shimoda H, Vu CK, Truong TQ and **Maeda K\*** Isolation and phylogenetic analysis of canine distemper virus among domestic dogs in Vietnam. *J Vet Med Sci.* 2017 79(1):123-127.
2. Minami S, Terada T, Shimoda H, Takizawa M, Onuma M, Ota A, Ota Y, Akabane Y, Tamukai K, Watanabe K, Naganuma Y, Kanagawa E, Nakamura K, Ohashi M, Takami Y, Miwa Y, Tanoue T, Ohwaki M, Ohta J, Une Y, **Maeda K\***. Establishment of serological test to detect antibody against ferret coronavirus. *J Vet Med Sci.* 2016 78(6):1013-7.

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Hiroshi Shimoda, Junko Mizuno, Kenzo Yonemitsu, Nao Nagata, Shohei Minami, Ryusei Kuwata, Ai Takano, Kazuo Suzuki, **Ken Maeda**. Prevalence of tick-borne viruses among ticks in Japan (国内のマダニにおけるマダニ媒介性ウイルスの保有状況) 第64回ウイルス学会学術集会 2017. 10. 25-27 札幌コンベンションセンター (北海道) 国内
2. **前田 健**「獣医学領域からのSFTS (重症熱性血小板減少症候群) の解明」第3回日本医師会・日本獣医師会による連携シンポジウム「越境性感染症の現状と課題」平成27年11月6日、日本医師会館 (東京) 国内
3. 長田奈緒、濱崎千菜美、水野純子、米満研三、南 昌平、楢田龍星、下田 宙、高野 愛、鈴木和男、森川 茂、**前田 健**「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」第159回日本獣医学会学術集会 2016年9月6-8日 日本大学 (神奈川県藤沢市) 国内
4. 南 昌平、長田奈緒、米満研三、楢田龍星、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**「アライグマ集団死の死因究明」第159回日本獣医学会学術集会 2016年9月6-8日 日本大学 (神奈川県藤沢市) 国内
5. 下田 宙、水野純子、米満研三、長田奈緒、南 昌平、楢田龍星、高野 愛、鈴木和男、**前田 健**「国内におけるマダニ媒介性ウイルスの調査」第159回日本獣医学会学術集会 2016年9月6-8日 日本大学 (神奈川県藤沢市) 国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

### (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) 動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究

(英語) Study on strengthening of laboratory test, diagnosis, prevention and surveillance and pre-correspondence contributing to control of zoonoses

研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所・部長・森川 茂

所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Infectious Diseases, Manager, 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 (日本語) ダニ媒介性脳炎のマダニ、動物の疫学と診断法の開発

開発課題名：(英語) Epidemiology of tick-borne encephalitis virus infection in ticks and animals, and development of the diagnostic method

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院獣医学研究院・教授・荻和 宏明

所属 役職 氏名：(英語) Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University  
Professor, Hiroaki Kariwa

## II. 成果の概要（総括研究報告）

1) ダニ媒介性脳炎の疫学調査： 2010年から2013年に北海道で捕獲されたエゾシカ289例のうち、ダニ媒介性脳炎に対する抗体が1例検出された。2016年から2017年に本州で捕獲されたニホンジカ174例からは抗体陽性例は認められなかった。2010年から2012年に北海道で捕獲されたアライグマ266例から1例の抗体陽性例が検出された。2016年に北海道空知総合振興局管内で捕獲された13例の野鼠からは抗体陽性例は検出されなかった。

2) ダニ媒介性脳炎の診断法開発： 新規に開発された抗体検出用ELISAについて、ニホンジカやアライグマにも応用できることを確認した。

3) TBEVの遺伝子の検出とその性状解析： 2016年9月に444例のヤマトマダニと31例のキチマダニを捕集し、種属・性別・ステージ別に、10-15匹を1プールとして、合計48プールから乳剤作製し、TBEVに対するリアルタイムPCRを実施したが、全てが陰性であった。

4) ダニ媒介性脳炎ウイルスの分離： 上記マダニの乳剤を培養細胞に接種してウイルス分離を試みたが、いずれの検体からもウイルスは分離できなかった。

1) Epidemiological survey for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection: In 289 deer capture in Hokkaido from 2010 to 2013, one sample had anti-TBEV antibody. In 174 deer captured in Honshu from 2016 to 2017, no antibodies were detected. In 266 raccoons captured in Hokkaido from 2010 to 2012, one sample had the antibody. In 13 rodents captured in Sorachi district of Hokkaido, no antibodies were detected.

2) Development of diagnostic method for tick-borne encephalitis: It was confirmed that newly established ELISA for anti-TBEV antibodies can be applied to Japanese deer and raccoons.

3) Detection and characterization of TBEV: In September of 2016, 444 *Ixodes obatus* and 31 *Haemaphysalis flava* were collected. A total 48 pools were prepared according to the species, sex, and stage, then the homogenate of the pools were tested for TBEV RNA by real-time RT-PCR. No TBEV genome was detected in these samples.

4) Isolation of TBEV: The above tick homogenates were applied to virus isolation through cultured cells but no TBEV strains were isolated.

### ・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立感染症研究所・獣医科学部・森川 茂 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 件、国際誌 件）

1. Inagaki E, Sakai M, Hirano M, Muto M, Kobayashi S, Kariwa H, Yoshii K. Development of a serodiagnostic multi-species ELISA against tick-borne encephalitis virus using subviral particles. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016. 7(5):723-9.

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. フラビウイルスゲノムの神経細胞内輸送機構の解析. 口頭, 平野港, 境瑞紀, 武藤芽未, 小林進太郎, 荻和宏明, 好井健太郎. 第159回日本獣医学会学術集会. 2016.9. 国内
2. In trans 補完系によるダニ媒介性脳炎ウイルスのゲノム複製機構の解析. 口頭, 山内沙也果, 小林進太郎, 平野港, 武藤芽未, 石塚万里子, 荻和宏明, 好井健太郎. 第159回日本獣医学会学術集会.

2016.9. 国内

3. ダニ媒介性脳炎ウイルスの Nucleoside inhibitor 耐性変異の解析. 口頭, 近藤寛史, 平野港, 石塚万里子, 武藤芽未, 小林進太郎, 荻和宏明, Ruzek Daniel, 好井健太郎
4. Analysis of the transport mechanism of the genomic RNA of flavivirus in neurites. 口頭, Minato Hirano, Mizuki Sakai, Memi Muto, Shintaro Kobayashi, Hiroaki Kariwa, Kentaro Yoshii. The 64 Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. 2016. 10. 国内
5. Analysis of genome replication and packaging of tick-borne encephalitis virus using trans-complimentation. ポスター, Sayaka Yamauchi, Shintaro Kobayashi, Minato Hirano, Memi Muto, Mariko Ishizuka, Hiroaki Kariwa, Kentaro Yoshii. The 64 Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. 2016. 10. 国内
6. Identification of host proteins interacting with the 3' -UTR of tick-borne encephalitis virus. ポスター, Memi Muto, Wataru Kamitani, Minato Hirano, Shintaro Kobayashi, Hiroaki Kariwa, Kentaro Yoshii. The 64 Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. 2016. 10. 国内

(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