

学 位 論 文 要 旨

氏名 立本 完吾

題 目 : Epidemiological studies on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among wild animals

(重症熱性血小板減少症候群ウイルスの野生動物における疫学調査)

論文要旨 :

重症熱性血小板減少症候群ウイルス (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: SFTSV) はブニヤウイルス目フェヌイウイルス科バンダウイルス属に属するウイルスである。多くの動物種に感染し広い宿主域を持つマダニ媒介性の動物由来感染症であり、SFTSV に感染したヒト、ネコ、チーターは出血熱様症状を引き起こし高い致死率を示す。現在日本では毎年 100 例近くのヒト患者が報告されている。近年では SFTSV に感染したネコやイヌによる咬傷や分泌物を介したヒトの感染例が報告され公衆衛生上の問題となっている

自然界で SFTSV はマダニの発育ステージの中でウイルスが維持されるマダニサイクルと、感染した動物を介し、新たにマダニがウイルスを受け取る動物サイクルで維持されている。野生動物はマダニの吸血源となることで環境中のマダニを増やし、マダニにウイルスを供給することで感染マダニを増やす、という 2 点で、SFTSV の感染環の重要な役割を担っていると考えられる。しかし、野生動物の増幅動物としての役割やウイルスへの感受性などは未だ不明な点が多いのが現状である。

本研究は SFTS 患者の発生地域に生息する野生動物における SFTSV の感染状況を評価した 2 章より構成される。

第一章 アライグマにおける SFTSV の疫学研究

本章では SFTS 患者の報告地域である和歌山県におけるアライグマを対象に SFTSV の感染状況を評価した。大規模な血清疫学調査を実施するために、血清を用いた ELISA 法による抗体検出系を確立した。ウイルス中和試験と比較し ROC 解析を実施した結果、カットオフ値 $OD \geq 0.564$ で感度と特異度、共に 100%を示す ELISA 系の確立に成功した。

2007 年から 2019 年に捕獲された和歌山県内のアライグマを ELISA 法により調査した結果、4129 頭中 1334 頭 (32.3%) が抗体を保有しており、その内、田辺地域で捕獲されたアライグマでは 2299 頭中 916 頭 (32.9%) が抗体陽性を示した。田辺地域の抗体陽性率を年代別に比較した結果、2013 年 3 月まで 10%以下であった抗体陽性率が、その後上昇し、2015 年 4 月以降では 50%以上の高い抗体陽性率が示され、田辺地域のアライグマにおいて SFTSV の感染が拡大していたことが分かった。体重別の抗体陽性率では 2kg 未満で 66.3%であるのに対し、2-3kg で 38.5%、3-4kg で 30%と低く、幼獣のアライグマは移行抗体を保有していることが明らかとなっ

た。血清を用いた SFTSV 遺伝子検出では全体で 2.4%の遺伝子陽性率を示した。捕獲月別では 1-3 月で 0.7%であるのに対し、4-6 月では 3.4%と高く、マダニが活発となる季節性を反映しているものと考えられた。SFTSV に感染したアライグマでは臓器や糞便中からも遺伝子が検出され、直腸のリンパ組織ではウイルス抗原も検出された。

和歌山県内では 2014 年に初めてのヒトにおける SFTS の症例が報告されており、アライグマにおける SFTSV の感染拡大と一致していた。即ち、アライグマを用いた SFTSV の流行調査がヒトにおける SFTSV の感染リスクの評価に有用であることが示された。

第二章 シカ及びイノシシの血清学的疫学調査による SFTSV 感染リスクの評価

2012 年秋に不明熱で死亡した山口県在住の患者から SFTSV が分離され、この症例が日本国内で、はじめての SFTS 症例として報告された。本章では、国内初の症例が報告された山口県において、患者が報告された 2012 年以前の 2010 年から 2020 年に採取されたシカ及びイノシシの血清を用いたウイルス中和試験による血清疫学調査を実施した。その結果、789 頭中 510 頭 (64.6%) のシカ、及び 517 頭中 199 頭 (38.5%) のイノシシが中和抗体を保有しており、シカで高い抗体陽性率が示された。山口県内でヒト症例が報告される以前の 2010 年には、すでに 46.7%のシカ、11.4%のイノシシが抗体を保有しており、患者が報告される以前より SFTSV が分布していることが確認された。2010 年から 2013 年のシカの抗体陽性率は 42.3%であったが、2015 年から 2020 年では 81.0%と上昇していた。同じ傾向がイノシシについても認められ、18.5%から 52.3%に上昇しており、患者が発生した 2012 年以降においても、この地域における SFTSV に感染するリスクが上昇していることが推察された。血清を用いた遺伝子検査では 229 頭中 1 頭 (0.4%) のシカがウイルス遺伝子を保有しており、116 頭のイノシシから SFTSV 遺伝子は検出されなかった。

以上のことより、国内初の SFTS 症例が報告された山口県では、2012 年以前から SFTSV が分布しており、症例が報告された 2012 年以降において SFTSV の感染リスクが更に上昇している可能性が示された。又、イノシシと比較しシカで高い抗体陽性率が示されたことから、特に、シカは SFTSV の感染における歩哨動物として有用であることが示された。

本研究は、アライグマ、シカ及びイノシシといった野生動物における SFTSV の感染状況を把握することで、地域におけるヒトへの感染リスクの評価や自然環境における SFTSV の流行動態の解明に成功した。現在、日本では SFTSV の分布地域の拡大が問題となっている。野生動物を対象とした疫学研究は地域の SFTSV 感染リスク評価に貢献できる有用な疫学手法であると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

氏名	立本 完吾
審査委員	主査：国立感染症研究所獣医科学部 獣医科学部長 前田 健
	副査：山口大学 教授 水野 拓也
	副査：山口大学 教授 早坂 大輔
	副査：鹿児島大学 准教授 安藤 匡子
	副査：山口大学 准教授 下田 宙
題目	Epidemiological studies on severe fever with ^v thrombocytopenia syndrome virus among wild animals (重症熱性血小板減少症候群ウイルスの野生動物における疫学調査)
<p>審査結果の要旨：</p> <p>重症熱性血小板減少症候群ウイルス (Sever fever with thrombocytopenia syndrome virus: SFTSV) は多くの動物種に感染し広い宿主域を持つマダニ媒介性の動物由来感染症であり、SFTSV に感染したヒト、ネコ、チーターは出血熱様症状を引き起こし高い致死率を示す。現在日本では毎年 100 例近くのヒト患者が報告されている。近年では SFTSV に感染したネコやイヌによる咬傷や分泌物を介したヒトの感染例が報告され公衆衛生上の問題となっている。自然界で SFTSV はマダニの発育ステージの中でウイルスが維持されるマダニサイクルと、感染した動物を介し、新たにマダニがウイルスを受け取る動物サイクルで維持されている。野生動物はマダニの吸血源となることで環境中のマダニを増やし、マダニにウイルスを供給することで感染マダニを増やす、という 2 点で、SFTSV の感染環の重要な役割を担っていると考えられる。しかし、野生動物の増幅動物としての役割やウイルスへの感受性などは未だ不明な点が多いのが現状である。</p> <p>本研究は SFTS 患者の発生地域に生息する野生動物における SFTSV の感染状況を評価した 2 章より構成される。</p> <p>第一章 アライグマにおける SFTSV の疫学研究</p> <p>本章では SFTS 患者の報告地域である和歌山県におけるアライグマを対象に SFTSV の感染状況を評価した。大規模な血清疫学調査を実施するために、血清を用いた ELISA 法による抗体検出系を確立した。ウイルス中和試験と比較し ROC 解析を実施した結果、カットオフ値 $OD \geq 0.564$ で感度と特異度、共に 100%を示す ELISA 系の確立に成功した。</p> <p>2007 年から 2019 年に捕獲された和歌山県内のアライグマを ELISA 法により調査した結</p>	

果、4129 頭中 1334 頭 (32.3%) が抗体を保有しており、その内、田辺地域で捕獲されたアライグマでは 2299 頭中 916 頭 (32.9%) が抗体陽性を示した。田辺地域の抗体陽性率を年代別に比較した結果、2013 年 3 月まで 10%以下であった抗体陽性率が、その後上昇し、2015 年 4 月以降では 50%以上の高い抗体陽性率が示され、田辺地域のアライグマにおいて SFTSV の感染が拡大していたことが分かった。体重別の抗体陽性率では 2kg 未満で 66.3%であるのに対し、2-3kg で 38.5%、3-4kg で 30%と低く、幼獣のアライグマは移行抗体を保有していることが明らかとなった。血清を用いた SFTSV 遺伝子検出では全体で 2.4%の遺伝子陽性率を示した。捕獲月別では 1-3 月で 0.7%であるのに対し、4-6 月では 3.4%と高く、マダニが活発となる季節性を反映しているものと考えられた。SFTSV に感染したアライグマでは臓器や糞便中からも遺伝子が検出され、直腸のリンパ組織ではウイルス抗原も検出された。

和歌山県内では 2014 年に初めてのヒトにおける SFTS の症例が報告されており、アライグマにおける SFTSV の感染拡大と一致していた。即ち、アライグマを用いた SFTSV の流行調査がヒトにおける SFTSV の感染リスクの評価に有用であることが示された。

第二章 シカ及びイノシシの血清学的疫学調査による SFTSV 感染リスクの評価

2012 年秋に不明熱で死亡した山口県在住の患者から SFTSV が分離され、この症例が日本国内で、はじめての SFTS 症例として報告された。本章では、国内初の症例が報告された山口県において、患者が報告された 2012 年以前の 2010 年から 2020 年に採取されたシカ及びイノシシの血清を用いたウイルス中和試験による血清疫学調査を実施した。その結果、789 頭中 510 頭 (64.6%) のシカ、及び 517 頭中 199 頭 (38.5%) のイノシシが中和抗体を保有しており、シカで高い抗体陽性率が示された。山口県内でヒト症例が報告される以前の 2010 年には、すでに 46.7%のシカ、11.4%のイノシシが抗体を保有しており、患者が報告される以前より SFTSV が分布していることが確認された。2010 年から 2013 年のシカの抗体陽性率は 42.3%であったが、2015 年から 2020 年では 81.0%と上昇していた。同じ傾向がイノシシについても認められ、18.5%から 52.3%に上昇しており、患者が発生した 2012 年以降においても、この地域における SFTSV に感染するリスクが上昇していることが推察された。血清を用いた遺伝子検査では 229 頭中 1 頭 (0.4%) のシカがウイルス遺伝子を保有しており、116 頭のイノシシから SFTSV 遺伝子は検出されなかった。

以上のことより、国内初の SFTS 症例が報告された山口県では、2012 年以前から SFTSV が分布しており、症例が報告された 2012 年以降において SFTSV の感染リスクが更に上昇している可能性が示された。又、イノシシと比較しシカで高い抗体陽性率が示されたことから、特に、シカは SFTSV の感染における歩哨動物として有用であることが示された。

本研究は、アライグマ、シカ及びイノシシといった野生動物における SFTSV の感染状況を把握することで、地域におけるヒトへの感染リスクの評価や自然環境における SFTSV の流行動態の解明に成功した。現在、日本では SFTSV の分布地域の拡大が問題となっている。野生動物を対象とした疫学研究は地域の SFTSV 感染リスク評価に貢献できる有用な疫学手法であると考えられた。

以上により、本論文は博士 (獣医学) の論文として、妥当なものであると判断された。