

## 学 位 論 文 要 旨

氏名: Ngo Thuy Bao Tran

題 目 : Studies on zoonotic infection of novel tick-borne viruses in Japan  
(日本における新規マダニ媒介性ウイルスのヒトへの感染に関する研究)

### 論文要旨 :

Tick-borne viruses are carried by ticks and cause severe diseases in human and animals, resulting in significant public health problem in the world. In Japan, three human pathogenic tick-borne viruses, tick-borne encephalitis virus (TBEV), severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) and Yezo virus (YEZV) have been reported until now. The first case of TBEV infection was diagnosed in the southern area of Hokkaido in 1993, and TBEV infection was also reported in domestic animals, livestock, and wild animals in Hokkaido. Since the first case of infection, SFTSV has been reported from 23 provinces of Japan and 498 cases of SFTS were reported until 2020. YEZV was first identified from two patients in Hokkaido who showed acute febrile illness with thrombocytopenia and leukopenia after tick bite in 2019 and 2020, and antibodies to YEZV were also found in wild deers and raccoons.

In recent years, several novel tick-borne viruses have been isolated or detected in Japan as Tarumizu tick virus, genus *Coltivirus*, Kabuto Mountain virus (KAMV), genus *Uukuvirus*, family *Phenuiviridae*, Oz virus, genus *Thogotovirus*, Mukawa virus, genus *Phlebovirus*, and Yamaguchi virus, genus *Flavivirus*. However, the informations on their pathogenesis and transmission cycle are still limited. In this thesis, serosurveillance of novel tick-borne viruses which were isolated in Japan in 2018, Oz virus and KAMV, were performed among mammals including humans to understand the potential as zoonotic pathogens.

For surveillance of Oz virus, sera of 24 humans, 40 monkeys, 124 wild boars and 76 Sika deer in Yamaguchi prefecture were analyzed by VN test, resulting in positive ratio of 8.3%, 47.5%, 60.5% and 74%, respectively. An ELISA using an Oz virus-infected cell extract was established for the surveillance of Oz virus infection among various mammals in Japan. The results were compared to those of the VN test to determine the correlation between the ELISA and the VN test, resulting the correlation coefficient between established ELISA and VN test in monkeys, wild boars, and Sika deer were 0.9163, 0.8807, and 0.7569, respectively. Since the results from ELISA and VN test are correlated significantly, the established ELISA was applied for the serosurveillance of Oz virus infection in various samples in Japan. The nationwide surveillance of Oz virus infection indicated that Oz virus was distributed mainly in the southern and western parts of Japan, but not in the northern and eastern parts of Japan. In addition, two hunters were positive for

antibodies against Oz virus, suggesting Oz virus might be a zoonotic pathogen.

Serological surveillance of KAMV infection among humans and wild mammals including monkey, wild boar, Sika deer, bear and nutria in Yamaguchi prefecture was conducted by VN test and indirect immunofluorescence assay (IFA). Sera of 24 humans, 59 monkeys, 171 wild boars, 233 Sika deer, 7 bears, and 27 nutria in Yamaguchi prefecture were analyzed by VN test. The positive ratio of humans, monkeys, wild boars, and Sika deer were 20.8 %, 3.4 %, 33.9 % and 4.7 %, respectively. No positive samples were detected in bears and nutria. Though VN test was less sensitive than IFA especially in monkey sera, all VN-positive sera were confirmed to be positive by IFA using infected cells. The correlation coefficients between VN test and IFA in human, monkey, wild boar, and Sika deer sera were 0.5745, 0.7198, 0.9967 and 0.9525, respectively. Since several hunters were seropositive against KAMV, KAMV might be a potential tick-borne zoonotic pathogen. In addition, KAMV was detected in a nymphal pool of *Haemaphysalis formosensis* ticks collected from vegetation by flagging in Wakayama Prefecture. *H. flava* seems to be a vector tick for KAMV, but also *H. formosensis* tick might be considered a candidate vector.

In conclusion, our results showed that Oz virus and Kabuto Mountain virus are circulating among wild mammals and ticks in Japan and sometimes infected human, suggesting that these two viruses might be the tick-borne zoonotic viruses. Further investigation is required to clarify whether Oz virus and Kabuto Mountain virus can cause diseases in human.

## 学位論文審査の結果の要旨

|      |   |
|------|---|
| 氏名   | Ngo Thuy Bao Tran   |
| 審査委員 | 主査：国立感染症研究所獣医科学部<br>獣医科学部長 前田 健   |
|      | 副査：山口大学 教授 水野 拓也  |
|      | 副査：鹿児島大学 教授 遠藤 泰之   |
|      | 副査：国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構<br>動物衛生研究部門 上級研究員 梁瀬 徹   |
|      | 副査：山口大学 准教授 下田 宙  |
| 題目   | Studies on zoonotic infection of novel tick-borne viruses in Japan<br>(日本における新規マダニ媒介性ウイルスのヒトへの感染に関する研究) |

## 審査結果の要旨：

ダニ媒介性ウイルスはダニによって運ばれ、人間や動物に深刻な病気を引き起こし、世界で重大な公衆衛生上の問題を引き起こす。日本では、これまでにダニ媒介脳炎ウイルス (TBEV)、重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV)、Yezo ウイルス (YEZV) の3種類の人に病原性を有するダニ媒介性ウイルスが報告されている。TBEV 感染の最初の症例は 1993 年に北海道南部で診断され、北海道の生産動物、伴侶動物、野生動物でも感染が確認された。SFTS においては、2012 年末の国内での最初の症例の発見以来、23 府県から報告され、2020 年末までに 498 例の症例が報告された。YEZV は、2019 年にダニに刺された後に血小板減少症と白血球減少症を伴う急性熱性疾患を示した北海道の 2 人の患者から最初に同定され、YEZV に対する抗体は野生の鹿やアライグマからも検出された。近年、日本では、Tarumizu ダニウイルス、Kabuto Mountain ウイルス (KAMV)、Oz ウイルス、Mukawa ウイルス、Yamaguchi ウイルスが発見されているが、病原性や感染環に関する情報は非常に限られている。

本論文では、新規マダニ媒介性ウイルスの人獣共通感染症の病原体としての可能性を明らかにするために、2 種類のマダニ媒介性ウイルスである Oz ウイルスと KAMV のヒト、野生動物、マダニでの調査を実施した。本論文は 2 章より構成される。

## 第 1 章 新規トーゴトウイルスである Oz ウイルスの人獣共通感染

Oz ウイルスはタカサゴキララマダニより愛媛県で分離された新規トーゴトウイルスである。マウスに致死感染をすることが知られている。本章では Oz ウイルスの血清疫学調査として、山口県のヒト 24 頭、サル 40 頭、イノシシ 124 頭、ニホンジカ 76 頭の血清を用いてウイルス中和 (VN) 試験を実施した。その結果、陽性率はそれぞれ 8%、48%、60.5%、

74%であった。大規模な Oz ウイルスの血清疫学調査を実施するために、Oz ウイルス感染細胞抽出物を使用する ELISA を確立した。ELISA の結果を VN 試験の結果と比較した結果、相関係数はサル 0.9163、イノシシ 0.8807、シカ 0.7569 であった。確立された ELISA を用いて、国内の様々な動物血清を用いて血清疫学調査を実施した。その結果、Oz ウイルスは西日本に分布しているが、東日本には分布していないことが明らかとなった。さらに、2 人の狩猟者が Oz ウイルスに対する抗体を保有していたことから、Oz ウイルスは人獣共通感染症の病原体である可能性が示唆された。

## 第 2 章 新規 Uuku ウイルスである Kabuto Mountain ウイルスの人獣共通感染

Kabuto Mountain ウイルス (KAMV) は兵庫県のフタトゲチマダニより分離された、ブンヤウイルス目フェヌイウイルス科 Uuku ウイルス属に属するウイルスで、マウスに感染することが報告されている。本研究では KAMV の血清疫学調査として、山口県のヒト、サル、イノシシ、ニホンジカ、クマ、ヌートリアの血清を用いて VN 試験および間接蛍光抗体法 (IFA) を実施した。山口県のヒト 24 頭、サル 59 頭、イノシシ 171 頭、ニホンジカ 233 頭、クマ 7 頭、ヌートリア 27 頭の血清を用いた VN 試験により、ヒト、サル、イノシシ、ニホンジカの陽性率は、それぞれ 20.8%、3.4%、33.9%、4.7%であった。クマとヌートリアからは陽性は検出されなかった。感染細胞を使用した IFA により、すべての VN 試験陽性血清が IFA によっても陽性であることが確認された。20%もの狩猟者が KAMV に対して VN 抗体陽性であったことから、KAMV はダニ媒介性人獣共通感染症の病原体である可能性が示唆された。また、和歌山県の植生マダニのウイルス遺伝子調査によりタカサゴチマダニ *Haemaphysalis formosensis* から KAMV 遺伝子が検出されたことから、本マダニも KAMV のベクターである可能性が示唆された。

本論文で、Oz ウイルスと Kabuto Mountain ウイルスが国内の野生動物とマダニの間で感染環を形成しており、時にヒトに感染していることが明らかとなった。Oz ウイルスと Kabuto Mountain ウイルスのヒトへの病原性に関しては、更なる調査研究が必要であるが、本研究で得られた知見は公衆衛生学的に大きく貢献することが期待された。

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。