

課題名	地球温暖化の節足動物媒介性ウイルス疾患の流行に及ぼす影響に関する研究		
担当研究機関	厚生労働省国立感染症研究所		
研究期間	平成13-17年度	合計予算額 (当初予算額 ベース)	56,286千円 (うち17年度 8,427千円)
研究体制	<p>(1) 地球温暖化のウイルス感染節足動物に及ぼす影響に関する研究 (国立感染症研究所)</p> <p>(2) 地球温暖化の節足動物媒介性ウイルス疾患患者数に及ぼす影響に関する研究 (国立感染症研究所、一部大分大学へ研究委託)</p> <p>(3) 節足動物媒介性ウイルス疾患の予防に関する研究 (国立感染症研究所)</p>		
研究概要	<p>1. 序 (研究背景等)</p> <p>節足動物媒介性ウイルス疾患は50種類以上が存在し世界レベルで重要な感染症が多い。日本にとっても輸入感染症として大きな問題となりつつある。これらのウイルス感染症は患者数も多く致死率の高いものが多い。ワクチンはごく限られた疾患にしか実用化されておらず、また特異的な治療法もない。多くが熱帯・亜熱帯地域において流行しているが、近年温帯地域に流行域が拡大しているものもある。流行の程度は年ごとに異なる。流行の程度を規定する重要な要素のひとつが媒介動物の数であると予想されるが明らかではない。節足動物媒介性ウイルス疾患に対する総合的対策のためには、地球の温暖化がこれらの節足動物が媒介するウイルス性疾患の流行と流行地域の拡大にどのような影響をおよぼすかを明らかにする必要がある。特に気温の年度変化や雨量、日照時間などの変化が蚊の数、行動、生息域にどのような影響を及ぼすかを明らかにする必要がある。また、地球温暖化とウイルス感染蚊の率や絶対数、行動変化との関連も明らかにする必要がある。従って、ワクチン、抗ウイルス剤、ネット・殺虫剤等、種々の予防治療対策の検討を行い、節足動物媒介性ウイルス疾患の予防・治療法を確立するための基礎的研究を行う必要がある。本プロジェクトは、以上の問題を解明することにより、地球温暖化により拡大する節足動物媒介性ウイルス疾患に対する総合的対策の構築を可能にするものである。</p> <p>2. 研究目的</p> <p>節足動物媒介性ウイルス疾患は日本にとっても輸入感染症として大きな問題となりつつある。これらのウイルス感染症は患者数も多く致死率の高いものが多い。多くが熱帯・亜熱帯地域において流行しており、特異的な治療法は確立されていない。デングウイルスや日本脳炎ウイルスは節足動物媒介性ウイルスとして特に重要なウイルスでありヒトに感染した場合、出血熱や脳炎などの重篤な疾患を引き起こす。これらのウイルスは地球温暖化によるウイルスを媒介する蚊の生息範囲の拡大に伴い今後、日本が位置する温帯地域への拡大も危惧される。</p> <p>デングウイルス媒介蚊であるヒトスジシマカは東南アジアを起源とするヤブカである。東北地方におけるヒトスジシマカの分布域拡大にどのような因子が関わっているかを明確にするために、東北地方各都市におけるヒトスジシマカの推定世代数を算出することを目的とした。さらに、媒介蚊の越冬生態を調査し、冬期における越冬蚊の防除の可能性を検討した。また、蚊の刺咬に起因する疾患の疫学に関連して、気温上昇がどのように感染蚊の媒介と寿命に影響するかを、感染蚊のウイルス媒介能およびその生存率を調べることによって明らかにすることを目的とした。</p> <p>日本において国内感染がある日本脳炎ウイルスに対しては、現在ワクチンが使用されているため、日本脳炎ウイルスの活動をヒト患者数において把握することは困難である。一方、日本においては、ほとんどのブタは6ヶ月以内に肉用として屠殺されるため、毎年夏季には日本脳炎に免疫を有しないブタが存在することになる。従って、夏季におけるブタの抗体陽性率は日本脳炎ウイルスの活動が反映されることになる。1982年から2003年の夏季の気象データとブタにおける日本脳炎ウイルス抗体陽性率から、その関連性を解析することを目的とした。</p>		

### 3. 研究の内容・成果

#### (1) 地球温暖化のウイルス感染節足動物に及ぼす影響に関する研究

我が国における疾病媒介蚊の重要な種類であるヒトスジシマカは、デング熱のみならずウエストナイルウイルスなど種々のウイルスに対して高い感受性を示すことが知られている。ヒトスジシマカの分布域の北限は、1950年までは栃木県であったが、その後、1958年に仙台市で初めて確認された。1990年代における我々の調査で、日本海側では秋田市、能代市まで、内陸部では一関市、水沢市、盛岡（2003年のみ確認）、太平洋側では石巻市、気仙沼市で分布が確認されている。分布域の拡大は特に、1999年から2000年にかけて広範囲に広がっている。原因の一つである東北地方の各都市における年平均気温との関係で見ると、1997年から1999年にかけて、平均気温が過去30年の平均と比べて約1℃近く上昇していることが明らかとなった。

デング熱媒介蚊であるヒトスジシマカの分布域拡大は、過去約50年で栃木県から秋田県、岩手県まで広がっている。この拡大原因の一つとして温暖化が関係していると考えており、具体的には、年平均気温の上昇、夏期の温度の上昇が大きな要因として考えられる。また、一方、ヒトスジシマカの分布域の拡大は、人工的な容器、古タイヤなどに付着した卵や水中の幼虫が人為的に運ばれることによって起こることが知られており、蚊の成虫が飛翔によって分散し、分布域を広げるのではない。そこで、東北地方の各地域と既にヒトスジシマカが分布している関東地方以南との物流が大きな要因となる。そこで、各都市の人口密度を調べ、1km<sup>2</sup>あたり1,000人以上のメッシュがどの程度連続して存在するかをまとめた。なお、上記の人口密度は、家屋と家屋の距離が100m以上離れていない密度と考えられ、ヒトスジシマカが飛翔によって隣家に移動できる可能性を考慮して選定された。その結果、既にヒトスジシマカの分布が都市域全体に認められている都市である、福島、仙台、塩釜、山形、秋田では50以上のメッシュ（50km<sup>2</sup>）が存在することが示された（図1）。一方、盛岡、弘前、青森、八戸は50以上のメッシュを有するが、未だ定着が認められていない。

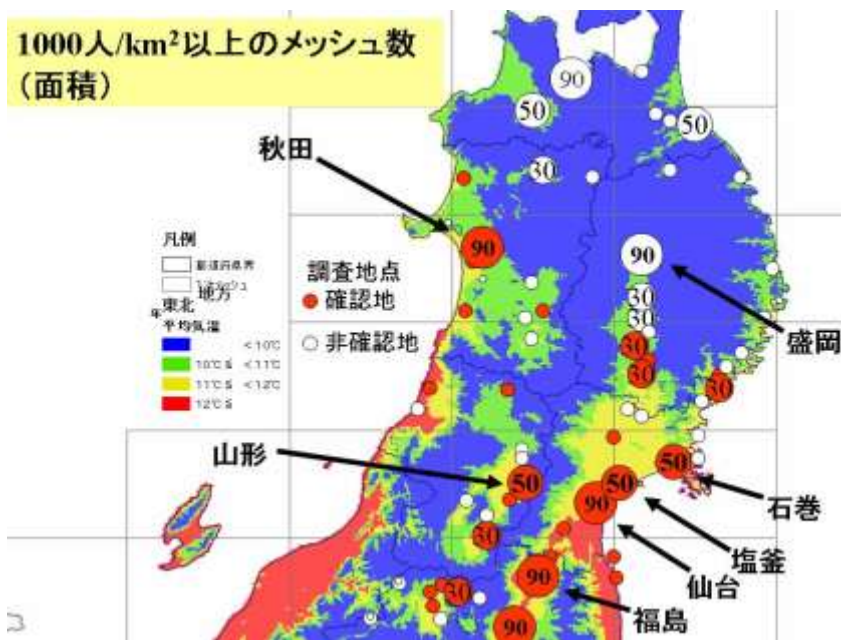


図1. ヒトスジシマカの分布確認都市、未確認都市における人口密度と分布との関係（メッシュ数が50以上の都市で市街地全体に分布が確認される）

今後の温暖化の推移によっては、将来、これらの都市へヒトスジシマカの侵入、定着が認められた場合、短期間で市街地全体に分布が広がる可能性が示唆された。実際、年平均気温が2℃上昇した場合では、盛岡、弘前、青森、八戸を含め東北地方全域の平野部では定着が可能となることが強く示唆された（図2）。戦中のデング熱流行の実態、媒介蚊の発生状況について文献的調査を行い、ヒトスジシマカの密度に関しては現在と大きな違いがないことが示唆された。また、媒介蚊の発生状況、夏期の高温が蚊媒介性感染症の流行に係わっていることが指摘されており、今後注視して媒介蚊の発生状況をモニターすることが重要である。

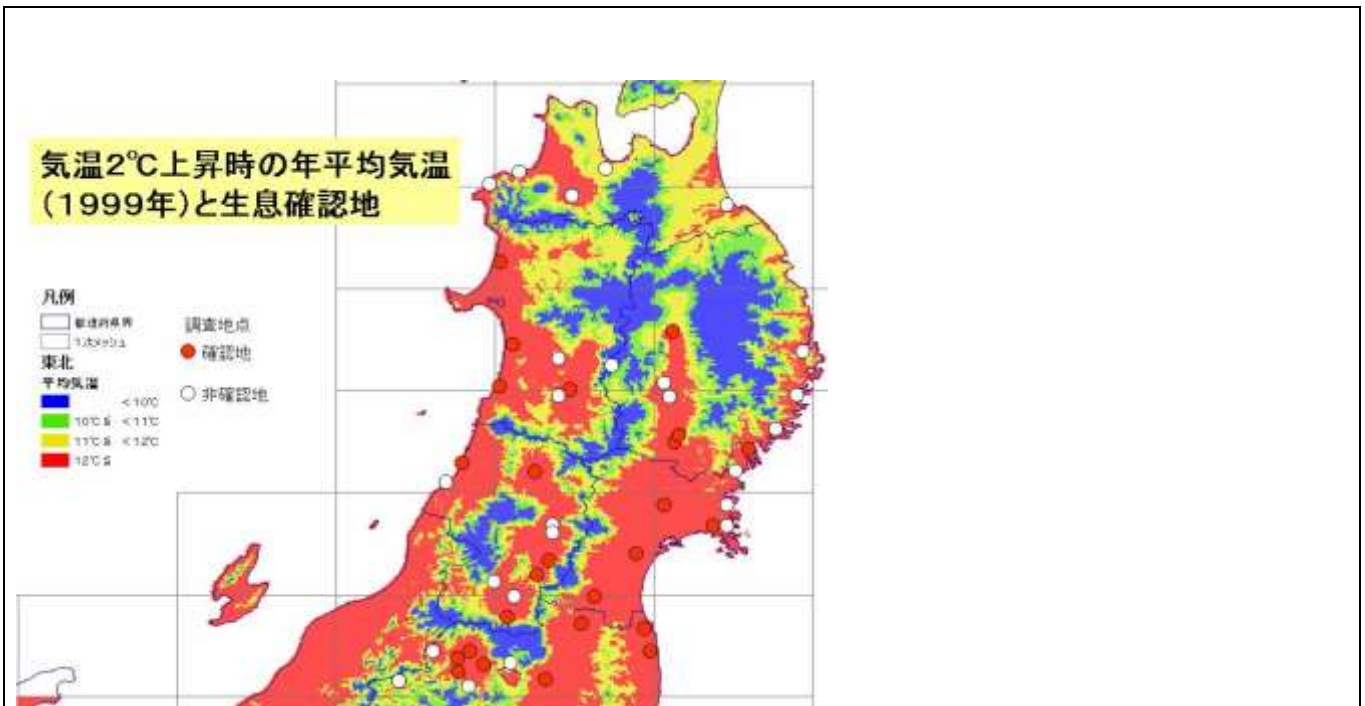


図2. 年平均気温が2°C上昇した場合のヒトスジシマカの分布域拡大の可能性（東北地方全域の平野部で分布域が拡大する可能性）

(2) 地球温暖化の節足動物媒介性ウイルス疾患患者数に及ぼす影響に関する研究：地球温暖化のウイルス感染蚊に及ぼす影響

ウエストナイル熱は、蚊が媒介するウイルス性疾患であり、温帯地域でも患者が発生しているウエストナイルウイルスの媒介に関与する気温要因を調べる際に、ウイルス媒介試験方法の確立が必要となる。WNV 媒介試験において、マウスは好適宿主と考えられていないが、利便性からその有用性を再検討した。さらに、ウエストナイルウイルス感染蚊の生存日数を 15-20°C 条件下で調べ、感染蚊と非感染蚊の生存率を比較した。マウスを用いた蚊のウイルス媒介試験では、マウスのウイルス血症程度は低い、マウス臓器（脳、肝臓、脾臓）のウイルスゲノムは高感度に検出された。

アルボウイルス感染症がわが国で勃発した際の蚊防除計画の一環として、わが国に生息する蚊類のウエストナイルウイルス感受性および地球温暖化に伴った媒介蚊の分布域拡大の可能性を検討している。わが国における主要媒介蚊と目されるアカイエカ群のうち、アカイエカ、チカイエカ、およびブリッジベクターと推定されるヤブカ属ヒトスジシマカ群のヒトスジシマカは、ウエストナイルウイルスに感受性を示し、感染したアカイエカは実験的にマウスを発症させた。汽水域で発生するイナトミシオカ幼虫の飼育法の確立後、ウエストナイルウイルスニューヨーク株を用いたイナトミシオカの感受性を調べた感染蚊3個体の各組織でのウイルスゲノム検出率は、腹部では100% (3個体/3個体)、胸部では100% (3/3)、脚部では67% (2/3)、頭部では33% (1/3)であった。28°Cで10日間飼育した経口感染イナトミシオカ4個体中の胸部組織から特異的なPCR産物が認められた。その内、満腹吸液した雌蚊1個体では、腹、胸、脚、頭部組織からウイルスゲノムがRT-PCRで検出された。また、少量吸液した雌3個体では、胸部は100% (3/3)、脚部は33% (1/3)、頭部では67% (2/3)であったが、腹部組織では0% (0個体/3個体)であった。わが国におけるWNVの主要媒介蚊と目されるアカイエカ、チカイエカ、およびヒトスジシマカに加えイナトミシオカが感受性を示したことから、我国では同様に媒介蚊となりうるようになった。

(3) 節足動物媒介性ウイルス疾患の予防に関する研究：

現在日本国内に侵淫している節足動物媒介性ウイルスの一つである日本脳炎ウイルス対してはワクチンが実用化されており患者数も近年は10人以下となっている。しかし、毎年日本国内では夏季日本脳炎ウイルスの活動があることは知られており、これまでのデータの蓄積から、日本における節足動物媒介性ウイルス疾患が気候変動によりどのような影響を受けるかを理解するためにはもっとも適切なウイルスである。

まず、算出された各県ごとの平均気温、真夏日日数、最高気温、降水量を北海道から沖縄まで

の各都道府県について 1982 年から 2000 年に関して解析した。以上のデータをさらに解析して北海道・東北、関東、北陸・甲信越、東海、近畿、中国、四国、九州、についても平均最高気温と H I 抗体陽性率を比較するとこの 2 つのパラメーターにはある程度の関連が認められた。さらに、ブタ抗体陽性率と最高気温、平均気温、真夏日日数、降水量との関連を統計学的に解析すると、最高気温とは相関係数 0.303805 ( $P=0.040$ )、平均気温とは相関係数 0.291111 ( $P=0.050$ ) 真夏日日数とは相関係数 0.53353 ( $P=0.024$ ) と正の相関が認められた。一方、降水量では相関係数  $-0.35678$  ( $P=0.015$ ) で負の相関が認められた。

次にブタの抗体価と気象データが同じ市で調べられている広島県三次市を一例として、1983-2003 年について検討 6 月-8 月のデータを用いて検討を加えた。6-8 月の平均気温と H I 抗体陽性率には関連が認められなかった。平均気温 25 度以上の日数と H I 抗体陽性率の間、及び平均気温 30 度以上の日数と H I 抗体陽性率の間には相関が認められた。一方、平均気温 20 度以上の日数と H I 抗体陽性率の間には負の相関が認められた。次に降水量と H I 抗体陽性率の関係を検討した。平均降水量と H I 抗体陽性率、および最大一時間降水量と H I 抗体陽性率にも負の関係が認められた。従って、三次市のデータ解析の結果は、日本各地のデータを用いた解析と同様の結果であった。以上まとめると、1) 日本脳炎ウイルス増幅動物であるブタのウイルス特異的 H I 抗体保有率は最高気温、平均気温、真夏日日数、平均気温 25 度以上の日数等と相関性が見られる、2) ブタの日本脳炎ウイルス特異的 H I 抗体保有率と夏季における平均 20 度以下の日数、降水量との間には負の相関性が見られる。

従って、夏季の日本脳炎ウイルス活動状況は気候要因によって影響されていると考えられる。

#### 4. 考察

ヒトスジシマカが 1984 年にテキサス州のヒューストンで突然発見され、大きな問題となったが、これは我が国から輸出された古タイヤが原因と考えられている。その後、米国のヒトスジシマカは分布域を広げ、米国の全面積の約 1/4 の地域で確認されている。カルホルニア半島では 1987 年以降約 8 年間でほぼ全域に広がった。一方、米国の北西部への分布の広がり、温度との関係が示唆されており、我が国の東北地方での分布域拡大と同様に、年平均気温が  $11^{\circ}\text{C}$  以下では分布が確認されていない。

今までの東北地方におけるヒトスジシマカの調査において、分布北限の周縁部である盛岡、釜石、大船渡で夏期の一時期だけ分布が確認されたが、翌年同じ場所での調査では全く確認されない現象が認められた。2006 年は秋田県の八森町で 1 コロニーのみの分布が確認されているが、翌年に再度採集されるか注目している。この現象は一時的な分布域拡大と考えられ、夏期に卵、幼虫、成虫が何らかの方法で運び込まれたと推測されているが、秋期の越冬卵を産むタイミング、越冬中における卵の死亡、翌春の幼虫発育の不調など種々の原因で定着が出来なかったと考えられる。しかし、この事実は、同蚊が分布している地域から相当高い頻度で蚊が運び込まれていることを示しており、物流との関係は非常に重要であることが示唆された。

アカイエカは日本全域に分布し、我々が夜間刺される代表的な蚊である。この蚊の近縁種として、外部形態で分類が不可能なチカイエカとネッタイエカが存在するが、都市部のトラップで捕集されるアカイエカには相当数のチカイエカが混在していることが、我々の分子分類の仕事で明らかとなった。アカイエカは成虫で越冬するが、都市部のどのような環境で越冬しているか今まで調査が行われていなかった。今年 2 月の厳冬期に埼玉県春日部市において、暗渠内での越冬蚊の調査を行ったところ越冬成虫が観察された。暗渠内の温度は外気より  $1^{\circ}\text{C}$  前後低く、この温度が越冬に適している可能性が考えられた。

ウエストナイルウイルスの主媒介蚊としてアカイエカ群とヒトスジシマカ群の蚊が標的蚊種と考えられる。アカイエカは青森県にも分布するが、ヒトスジシマカは分布していない。蚊種の生息北限地域で感染蚊が発生した場合は、アカイエカの生存率がヒトスジシマカのそれよりも高いことから疫学的役割については前者のほうがより高い可能性が示唆された。イナトミシオカがウエストナイルウイルスに感受性を示したことから、地球温暖化を考慮した疫学的意義を検討する価値があると考えられる。汽水性の湿原で発生するイナトミシオカ幼虫は、地球温暖化による海水の上昇による発生水域の拡大あるいは、異常気象に伴った渡り鳥と媒介蚊と接触頻度の増加などが推測される。

ブタの日本脳炎ウイルス H I 抗体陽性率は最高気温、平均気温、真夏日日数と相関し、一方、降水量とは負の相関を示すことが示唆された。日本においては日本脳炎ウイルスの媒介蚊はコガタアカイエカであると考えられている。平均気温、最高気温、真夏日日数等によって代表される夏季の気温が高い年度においてはコガタアカイエカの数が増加し、活動が一層活発となることが日本脳炎 I H 抗体と上記の要因に相関が認められる要因と考えられる。一方、降水量とブタの抗体陽性率に負の抗体が認められ要因については (1) 降水量が多いことにより、蚊の幼虫が流さ

れ蚊の発生が減少することにより、日本脳炎ウイルスの活動が減少すること、(2) 降水量の多い年は気温が低い傾向があり、そのため蚊の発生数が減少すること、あるいは(3) 蚊の発生数自体は減少しないとしても、雨の影響、あるいは気温の影響で蚊の活動自体が減少すること等が考えられる。今後、以上の点に関してはさらなる解析が必要である。また、今回解析に用いた気象要因以外の要因について解析が必要である。現在日本国内において感染しうる蚊媒介性ウイルス感染症は日本脳炎のみである。しかし、世界的にはデング熱が台湾、中国にすでに侵入していること、日本国内においてもデングウイルス媒介しうるヒトスジシマカが生存することから、デング熱、デング出血熱においても患者数と気象要因の解析が重要である。また、ウエストナイルウイルスは、1999年以來米国を中心に北米大陸で大流行をきたしているし、シベリアにも侵入していることが知られている。仮に、ウエストナイルウイルスが日本に侵入した場合には日本における気象状況も国内でのウエストナイルウイルスの活動を左右する要因の一つとなりうることから今後の解析が重要である。

