

## 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

### (3) 節足動物媒介性ウイルス疾患の予防、治療に関する研究

国立感染症研究所

ウイルス第一部 倉根一郎・高崎智彦

平成 13-17 年 合計予算額 28,436 千円

(うち、平成 17 年度当初予算額 5,377 千円)

#### 「要旨」

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。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。厚生労働省においては国立感染症研究所と地方衛生研究所との連携の下、毎年夏季、ブタの日本脳炎抗体陽性率を日本各地において調査している。このデータを用いて 1982 年から 2000 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を全国規模で解析した。さらに、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、詳細な検討を加えた。その結果、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た。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た。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。

「キーワード」日本脳炎、日本脳炎ウイルス、蚊媒介性ウイルス、気温、降水量

#### 1. はじめに

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。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。現在日本国内に侵淫している節足動物媒介性ウイルスは日本脳炎ウイルスとダニ媒介性脳炎ウイルスの 2 種である。ダニ媒介性脳炎ウイルスによる脳炎は北海道において過去 1 人報告されたのみである。一方、日本脳炎に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。

## 2. 研究目的

節足動物媒介性ウイルス疾患の予防治療に関してはワクチンの開発、抗ウイルス剤の開発によるヒト感染の予防治療対策及びネットや殺虫剤による媒介動物そのものに対する対策が考えられる。本研究においては、まず日本脳炎ウイルスをターゲットとして、日本国内における夏季の気候変動が日本脳炎ウイルスの活動にどのような影響を及ぼすかを検討する。日本脳炎ウイルスは自然宿主である鳥あるいはブタと蚊の間に感染環が形成され自然界においては維持されている。ブタは日本脳炎ウイルスの増幅動物として蚊を介したヒトの発症に大きくかかわっている。上述のように、現在日本においては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。厚生労働省においては国立感染症研究所と地方衛生研究所との連携の下、毎年夏季、ブタの日本脳炎抗体陽性率を日本各地において調査している。このデータを用いて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。

## 3. 研究方法

- 1) ブタにおける日本脳炎ウイルス抗体陽性率は厚生労働省が国立感染症研究所と地方衛生研究所との連携の下に行っている感染症流行予測調査事業のデータを用いた。日本脳炎ウイルス抗体は血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition、HI) 抗体として測定された。
- 2) 夏季の気象データとして最高気温、真夏日日数、平均気温及び降水量を用いた。
- 3) 日本脳炎特異的血球凝集抑制抗体価をエクセルに取り込み、各都道府県のブタ抗体陽性化率の平均値を算出した。また、気象データは1ヶ月毎に記録されたデータをダウンロードし各年の6-10月あるいは6-8月の値の平均値を算出した。さらに、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、詳細な検討を加えた。

## 4. 結果と考察

- 1) 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HI抗体価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(図1)。平均気温25度以上の日数とH I抗体陽性率の間(図2)、及び平均気温30度以上の日数とH I抗体陽性率の間(図3)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(図4)。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(図5)、および最大一時間降水量とH I抗体陽性率(図6)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。

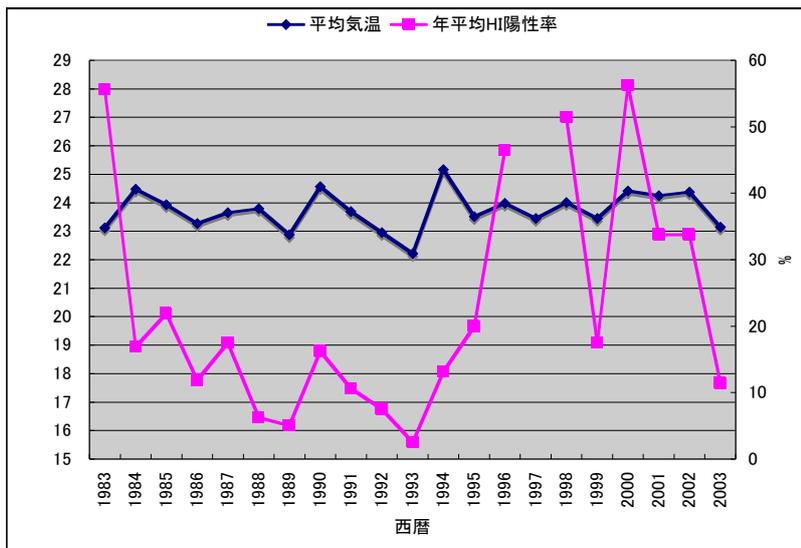


図1. 6-8月の平均気温とH I抗体陽性率

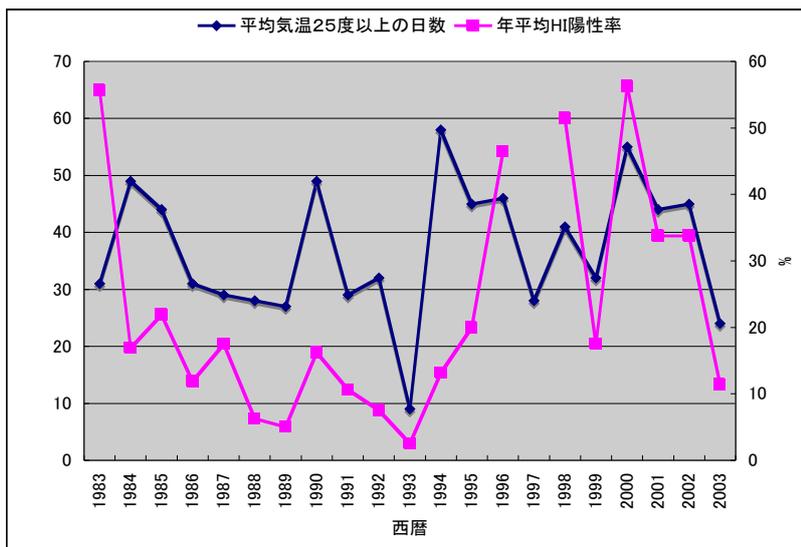


図2. 平均気温25度以上の日数とH I抗体陽性率

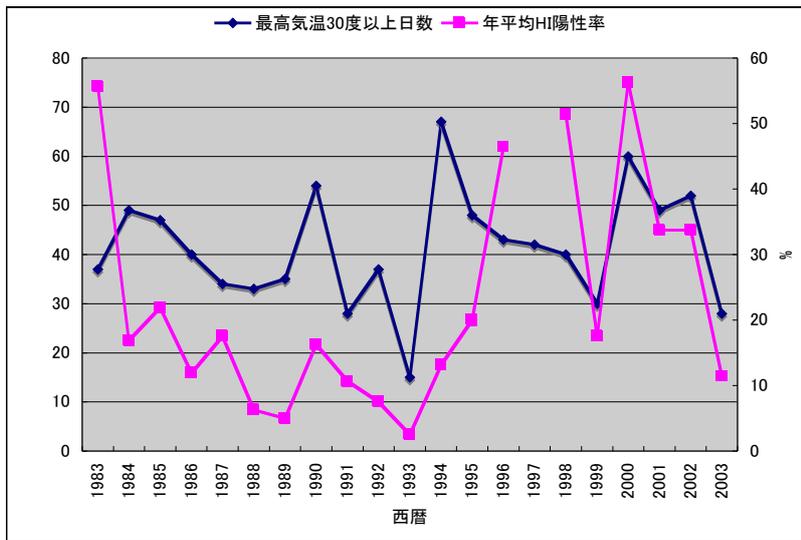


図 3. 平均気温 30 度以上の日数と H I 抗体陽性率

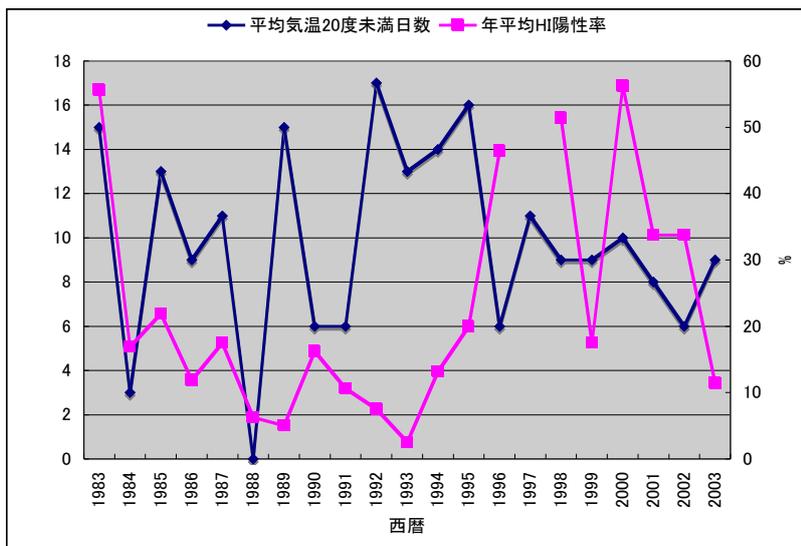


図 4. 平均気温 20 度以上の日数と H I 抗体陽性率

以上のことから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、平均気温 25 度以上の日数等と相関し、一方、夏季における平均 20 度以下の日数、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 H I 抗体陽性率に負の相関が認められる要因については (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。さらに、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し、多くの都市においても長期にわたるデータ解析を行う必要がある。

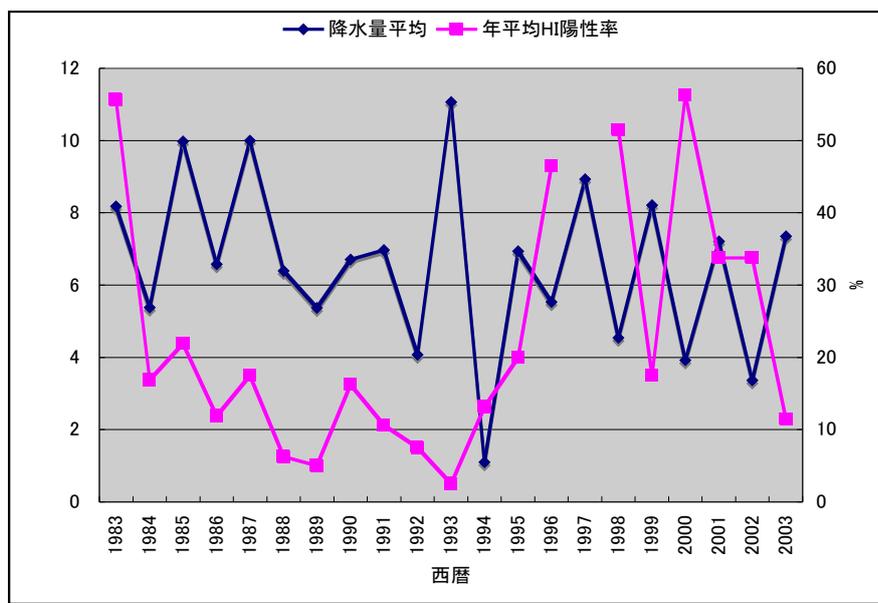


図 5. 平均降水量とH I 抗体陽性率

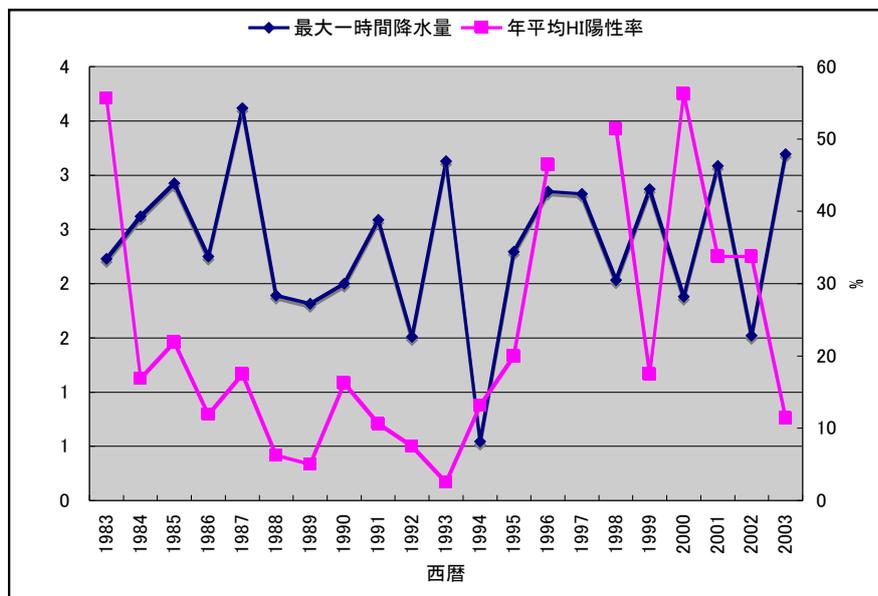


図 6. 最大一時間降水量とH I 抗体陽性率

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。特にデングウイルスに関しては、現在ワクチンが実用化されておらず、仮に日本国内に侵入した場合には、蚊対策や人々の啓発が特に重要であると考えられることから、気候要因の解析が求められる。ウエストナイルウイルスは、従来、アフリカ、西アジア、ヨーロッパ、ロシア等に侵淫していたウイルスであるが、1999年以來米国を中心に北アメリカで大流行をきたし、中米カリブ海諸国へも侵入している。さらに、近年シベリアにおいてもウエストナイルウイルスの侵入が確認されていることから、北米大陸あるいはシベリアからのウエストナイルウイルスの侵入も危惧されている。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イルス侵淫度を左右する要因の一つとなりうることから解析が必要となる。

## 5. 得られた成果

- 1) 日本においては、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た。
  - 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、降水量降水量との間には負の相関性が見られた。
  - 3) 夏季の日本脳炎ウイルス活動状況は種々の気候要因によって影響されている。
- これらの結果は、日本脳炎ウイルスの活動が気候要因に影響されていることを示す。同様の解析は他の節足動物媒介性ウイルスであるデングウイルスやウエストナイルウイルスについてもその活動状況を知る上で重要である。

## 6. 引用文献

特になし

「研究成果の発表状況」

### (1) 誌上発表

- ① Tomohiko Takasaki, Masaru Nawa, Ken-Ichiro Yamada, Akira Takeda, Ichiro Kurane: Evaluation of dengue IgM detection tests using sera from patients with autoimmune diseases. *Journal of Virological Methods* 102, 61-66. 2002
- ② Masaki Takahashi, Toshiki Miwa, Ken-Ichi Yamada, Yuki Yoshi Sato, Keikin Ikawa, Yasuharu Matsumoto, Tomoaki Sano, Tomohiko Takasaki, Reiko Nerome, Mikako Ito, Ichiro Kurane. Detection of dengue virus-infected patients among passengers at the quarantine station of the New Tokyo International Airport. *Jpn. J. Infect. Dis.* 55:215- 216. 2002.
- ③ Ken-Ichiro Yamada, Tomohiko Takasaki, Masaru Nawa, Sadao Yabe, Ichiro Kurane. Antibody responses determined for Japanese dengue fever patients by neutralization and hemagglutination inhibition assays demonstrate cross-reactivity between dengue and

Japanese encephalitis viruses. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 10(4) 725-728, 2003.

- ④ Tomohiko Takasaki, Sadao Yabe, Reiko Nerome, Mikako Ito, Ken-Ichiro Yamada, Ichiro Kurane. Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. *Vaccine* 21(31) 4514-4518, 2003
- ⑤ Eiji Konishi, Mizue Shoda and Takashi Kondo: Prevalence of antibody to Japanese encephalitis virus nonstructural 1 protein among racehorses in Japan: indication of natural infection and need for continuous vaccination. *Vaccine* 22, 1097-1103 (2004)
- ⑥ 高崎智彦、伊藤美佳子：ウエストナイル脳炎. *化学療法の領域* 19(5) 797-801, 2003.
- ⑦ Ito, M., Takasaki, T., Yamada, K., Nerome, R., Tajima, S. and Kurane I.: Development and evaluation of fluorogenic TaqMan reverse transcriptase PCR Assays for detection of dengue virus types 1 to 4. *Journal of Clinical Microbiology* 42: 5935-5937, 2004.
- ⑧ Kuwayama, M., Ito, M., Takao, S., Shimazu, Y., Fukuda, S., Miyazaki, K., and Kurane, I., and Takasaki, T.: Detection of Japanese encephalitis virus genome in cerebrospinal fluids from meningitis patients in Japan. *Emerging Infectious Disease Journal*. 11(3):471-473. 2005
- ⑨ 新井智、多屋馨子、岡部信彦、高崎智彦、倉根一郎：わが国における日本脳炎の疫学と今後の対策について. *臨床ウイルス*. 32: 13-22, 2004
- ⑩ 田部井由紀子、吉田靖子、長谷川道弥、長島真美、村田以和夫、諸角聖、山田堅一郎、高崎智彦、倉根一郎：デングウイルス初感染例における中和抗体測定による血清型判定が可能な病日間の検討. *臨床ウイルス*. 32: 30-35, 2004
- ⑪ 永安聖二、戸梶彰彦、森山ゆり、千屋誠造、小滝徹、高崎智彦、倉根一郎：日本脳炎流行予測調査に用いた豚血清からの日本脳炎ウイルスの分離と遺伝子解析. *高知衛研報* 51:29-31, 2005
- ⑫ Nukui, Y., Tajima, S., Kotaki, A., Ito, M., Takasaki, T., Koike, K. and Kurane, I.: Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap state, Micronesia. *Emerging Infectious Diseases*. 12(2): 343-346. 2006
- ⑬ 小泉加奈子、中島由紀子、松崎真和、小井戸則彦、大曾根康夫、林昌宏、高崎智彦、倉根一郎、秋月哲史：本邦で初めて確認されたウエストナイル熱の輸入症例. *感染症学雑誌* 81(1): 56-57, 2006.

## (2) 口頭発表

- ① 高崎智彦、倉根一郎. シンポジウム：新興・再興節足動物媒介ウイルス感染症の現状. 第43回日本熱帯医学会大会（高知）11月. 2002年
- ② Eiji Konishi, Aya Terazawa and Jun-ichi Imoto: Combined immunization with DNA and protein vaccines against Japanese encephalitis or dengue synergistically increases their own immunogenicity in mice. The 37th Joint Viral Diseases Panel Meeting US-Japan Cooperative Medical Science Program. Houston (2003) .
- ③ S. Inoue, MT Alonzo, DJM Cruz, F Tadena<sup>1</sup>, RR Matias, K. Morita and FF

Natividad: Serological Surveillance of Japanese encephalitis virus infection in the Philippines. 15<sup>th</sup> Annual Convention of The Philippine Academic Society for Microbiology and Parasitology, Manila, Philippines. December 6, 2003.

④ MT Alonzo, S. Inoue, DJM Cruz, F Tadena, RR Matias, K. Morita and Natividad FF Serological Surveillance of Japanese encephalitis virus infection in the Philippines. 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Medical Virology, Kuala Lumpur, Malaysia December 7-10, 2003.

⑤ 長谷部太、Parida M., Sophie B., Guillermo P., 井上真吾、森田公一: LAMP 法による西ナイルウイルス遺伝子診断の試み、第 38 回日本脳炎生態学研究会 (平成 15 年 5 月 15~16 日、小樽)

⑥ Parquet C, Cuong VD, 長谷部太, Nga PT, 馬紹平、井上真吾、牧野芳大、森田公一: Emergence of Japanese encephalitis virus genotype 1 in Vietnam. 第 51 回日本ウイルス学会 (平成 15 年 10 月 27 日~29 日、京都、国立京都国際会議場)

⑦ Manmohan P, Guillermo P, 井上真吾、長谷部太、森田公一: Real-time Reverse transcription Loop Mediated Isothermal Amplification for rapid detection of West Nile virus. 第 51 回日本ウイルス学会 (平成 15 年 10 月 27 日~29 日、京都、国立京都国際会議場)

⑧ 倉根一郎: デングワクチン開発の現状。第 45 回日本熱帯医学会教育講演 東京都 平成 16 年 10 月 16 日

⑨ 倉根一郎: 節足動物媒介性ウイルス感染症。日本医師会生涯教育講座 (東京都医師会)。東京都 平成 16 年 11 月 11 日

⑩ 倉根一郎: アルボウイルス感染症におけるウエストナイル熱・脳炎の位置づけ。第 52 回日本ウイルス学会学術集会シンポジウム。横浜市、平成 16 年 11 月 20-22 日

⑪ 倉根一郎: 蚊が媒介する新興・再興ウイルス感染症。第 13 回呼吸器感染症・化学療法研究会。東京都 平成 16 年 11 月 27 日

(3) 出願特許 なし

(4) 受賞等 なし

(5) 一般への公表報道等 なし