

47-4 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

課題代表者 国立感染症研究所ウイルス第一部・倉根一郎 (kurane@nih.go.jp)

1. 研究の目的

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。ワクチンの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。さらに、感染蚊の吸血行動が非感染蚊に比べどのように変化するかも重要なテーマとなる。ごく限られた疾患にしか実用化されていない。従って、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。

2. 研究の方法

デング熱媒介蚊であるヒトスジシマカの東北地方の各都市部におけるヒトスジシマカの分布の現状をフィールド調査により確認し、さらに各地域の気象データをもとに、ヒトスジシマカの分布に及ぼす気温の影響を解析した。ウエストナイル熱に関して、ヒトスジシマカは効率の良い媒介蚊であり、同蚊の分布域を明らかにする仕事の重要性がより高まって

いる。東北地方における媒介蚊の分布域拡大に、どのような因子が関わっているかを明確にするために、いままでの分布調査の結果を過去 7 年間の年平均気温の推移と積算温日度の関係から解析し、各都市におけるヒトスジシマカの推定世代数を算出した。一方、わが国において国内感染が起こりうる日本脳炎に関しては、各地方の夏季における気象観測データから、平年より気温の低い年と高い年を選択し、各年のブタにおける日本脳炎ウイルス抗体測定調査結果の解析を行った。

3. 研究成果

3.1. ウイルス媒介節足動物の分布域拡大に関する研究

我が国におけるヒトスジシマカの分布域は北へ拡大しており、1960 年代には仙台市で初めて分布が確認された。その後、1990 年代に分布域は広範に広がり、我々の調査では、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、太平洋側では石巻市、気仙沼市で分布が確認されている。1999 年から 2000 年にかけて分布域が広がったことが示唆された。この結果を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理解できる。また、ヒトスジシマカの発育零点である年平均気温 11℃ との関連で、日平均気温が 11℃ 以上を示す連続した日数と積算温日度を計算し、各々の都市におけるヒトスジシマカの推定世代数を試算した。その結果、分布が確認されている都市の世代数は 3.7-4.5 であるのに対して、分布が確認されない都市では 2.8-3.6 と明らかに低い傾向が認められた。世代数はその地域の個体数を反映することから、11℃ 以上を示す日数と日平均気温の高さが同蚊の分布・定着に重要な条件と考えられた。2003 年に盛岡市内でヒトスジシマカが 2 コロニー確認され、内陸部で大きな北限の移動となった。これらの侵入個体が今後定着するか注意して調べる必要がある。なお、年平均気温が将来 2

上昇した場合には、青森県全域の平野部に同蚊が分布域を広げることが予想される。

3.2. ウイルス媒介能および感染蚊の寿命に対する気温の影響に関する研究

アルボウイルス感染症の勃発時における蚊防除対策の一環として、日本に生息する蚊3種のウエストナイルウイルス(WNV)媒介試験およびデングウイルス(DEV)感染蚊の28度の寿命を検討した。28度の温度条件下で、WNV媒介蚊3種の(アカイエカ、ヒトスジシマカ、チカイエカ)の Maus へのウイルス媒介試験をおこなった。その結果、WNV感染のアカイエカが Maus 吸血でウイルスが媒介されることが初めて証明された。上記のアカイエカ媒介試験で、アカイエカ1個体の刺咬で Maus が発症した。DEVに経口感染した日本産2蚊種(ミヤラシマカ、ヒトスジシマカ)及びタイ産ネッタシマカを用いて、28度の感染蚊の寿命を調べた。その結果、感染蚊の寿命は若干短いように思われたが、有意な差は認められなかった。上記蚊3種のDEV感受性に関して、経口感染したミヤラシマカが本ウイルス感受性であることが初めて明らかとなった。また、ミスジシマカでは胸部注射法でウイルス感受性を有することが初めて証明された。

3.3. 節足動物媒介性ウイルス疾患の予防、治療に関する研究

(1) 日本脳炎に関しては、各地方の夏季における気象観測データから、ブタにおける日本脳炎ウイルス抗体測定調査結果の解析を行った。夏季の温度とブタの抗体保有率には相関性が見られた。一方、降水量とブタの抗体保有率には負の相関が見られた。

(2) 日本脳炎・デングの Maus モデルを用いて DNA・蛋白ワクチン混合液の針無注射投与方法を検討した結果、中和抗体誘導能の相乗的上昇が認められ、有用なワクチン投与方法であることが示された。

(3) ウエストナイル熱ワクチンの生ワクチン開発を遺伝子工学的手法で達成するため、その骨組みとなる日本脳炎生ワクチン株(ML17)の全塩基配列を決定して、弱毒化の分子基盤を確立した。さらに、ウエストナイルウイルスの迅速診断法を確立した。

4. 今後の課題

2003年に盛岡市で初めてヒトスジシマカが採集された。今後の東北地方における温暖化傾向が、疾病媒介蚊の分布域の拡大にどのような影響を与えるか詳細は不明であるが、年平均気温が2度上昇のメッシュ気候図から考えると、相当広範に分布域が北側へ広がる可能性があり、今後、ヒトスジシマカの媒介昆虫としての対策がより一層重要となると考えられる。一方、媒介蚊の病原体媒介能、ならびにその生物学的特性に環境要因の中で気温が密接に影響していることが示唆された。同一病原体が異なる媒介蚊種によって媒介される場合、疫学的な考察と媒介蚊防除戦略の構築は、蚊の種類毎に異なると予想される。蚊種の生息北限を考慮すると同時に、我が国全土での分布状況をも考慮して、アカイエカとヒトスジシマカの疫学的役割を検討する必要がある。

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が考えられるが、何れも実用化されているものは少ない。防御免疫を誘導する実験ワクチンとして、キメラワクチン、DNAワクチンを開発し、さらたにより効果的なワクチン投与方法についても新知見を得たが今後さらに基礎的検討を進めていく必要がある。

5. 成果文献

Kobayashi, M., et al., 2002: Analysis of northern distribution of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Japan by geographical information system. J. Med. Entomol. 39:4-11

Eshita, Y., et al., 2003: Isolation of arboviruses from field-collected mosquitoes (Chapter 6). In: Anthology VI. Arthropod Borne Diseases, (Edited by Richmond, J. Y.), American Biological Safety Association. pp.63-71.

Yamada, K., et al., 2003: Antibody responses determined for Japanese dengue fever patients by neutralization and hemagglutination inhibition assays demonstrate cross-reactivity between dengue and Japanese encephalitis viruses. Clin. Diag. Lab. Immunol. 10(4):725-728.