

20010708

厚生科学研究研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

日本住血吸虫等世界の寄生虫疾患の疫学及び予防に
関する研究 (H12-新興-18)

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 太田 伸生

平成 14 (2002) 年 3 月

厚生科学研究研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

日本住血吸虫等世界の寄生虫疾患の疫学及び予防に
関する研究 (H12-新興-18)

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 太田 伸生

平成 14 (2002) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

住血吸虫ワクチン開発・輸入住血吸虫症に関する研究 太田伸生	1
----------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 住血吸虫ワクチン開発に関する研究 太田伸生	17
2. 新しい対策効果判定法の開発に関する研究 青木克巳	24
3. 住血吸虫の簡易診断法開発に関する研究 朝日博子	27
4. 新規殺貝剤の開発に関する研究 川中正憲	32
5. 住血吸虫のワクチン開発に関する研究 小島荘明	34
6. 対策のための数学モデル作成に関する研究 嶋田雅暁	37
7. 住血吸虫症の病態解析に関する研究 田邊将信	41
8. リモートセンシング/GISに関する研究 二瓶直子	55
9. 住血吸虫の診断用抗原探索、ワクチン開発に関する研究 平山謙二	64
10. 住血吸虫症の疫学に関する研究 松田 肇	69
11. 衛生教育法の開発に関する研究 門司和彦	75

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	78
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	88
-----------------	----

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

日本住血吸虫等世界の寄生虫疾患の疫学及び予防に関する研究

主任研究者 太田伸生 名古屋市立大学教授

研究要旨 住血吸虫症をモデルとして寄生虫感染症対策のあり方に関する研究を進めた。本邦の寄生虫症対策に求められている課題を3つに整理し、既存の寄生虫対策法の再検討、寄生虫症対策に応用しうる新しい方法の開発、および国内の必要な監視体制の維持・整備の3つのアプローチから研究を進めた。既存の寄生虫対策法再検討の課題としたのは流行を予測する数式モデル開発、衛生教育法の見直し、流行地住民の疾病認識のための客観的パラメータの整理、中間宿主対策のための新規薬剤開発などである。流行数式モデルは Stochastic approach に Individual based model を適宜応用することで実際の流行パターンに近いものを開発してきた。流行地住民への衛生教育の効果は、教育終了後3年を経るとその効果は低下し、継続の重要性が明らかになった。中間宿主対策に用いる環境毒性の低い新規殺虫剤をスクリーニングした。新しい対策方法の開発では住血吸虫症の診断法、病態発現機序の解明および日本住血吸虫ワクチンの家畜動物での試験をおこなった。血清の代わりに尿を用いた免疫診断法の標準化を進め、また診断用抗原の安定供給のためにレコンビナント抗原作製をおこなった。ワクチンの候補抗原の虫体内分布に関する新知見を得た。国内の監視体制構築として、海外からの輸入寄生虫症への医療対応と国内の住血吸虫中間宿主貝の生息調査をおこなった。メコン住血吸虫症への対応が診断および病態評価の面で立ち後れていたため、メコン住血吸虫症流行の疫学情報を整備し、免疫診断法と超音波診断上の問題点を整理した。また安全な駆虫薬とされるプラジカンテルも濃厚感染宿主では高頻度でアナフィラキシーショックの副作用を示すことが確認され、ヒトでの安全性についても警告を発した。国内の中間宿主貝生息調査に GIS を本格的に導入し、パソコン上で容易にモニターできるシステムを構築した。これを基にして国内の他の感染症監視はもとより、国外の住血吸虫症流行地での GIS の積極活用が期待される。以上のように研究は概ね計画に沿って順調に進行し、今年度の成果をもとに最終年度に向けたいくつかの問題提起もなされた。

分担研究者

青木克巳 長崎大学熱帯医学研究所・教授
朝日博子 国立感染症研究所・主任研究官
川中正憲 国立感染症研究所・室長
小島荘明 国際医療福祉大学・教授
嶋田雅暁 長崎大学熱帯医学研究所・教授
田邊将信 慶応義塾大学医学部・講師
二瓶直子 国立感染症研究所・客員研究員
平山謙二 長崎大学熱帯医学研究所・教授
松田 肇 独協医科大学・教授
門司和彦 長崎大学医学部・教授

A. 研究目的

住血吸虫症を含む多くの蠕虫感染症は、わが国では今日よくコントロールされた状態にあるが、海外の途上国では濃厚流行地が多数残存している。地球のボーダーレス化に伴ってわが国の人および物流の国際化も進んでいる事実は感染症のボーダーレス化も同時に意味するものであり、蠕虫感染症の国内での再興に対しても一定の監視と対応が必要である。住血吸虫症対策には寄生虫学的、公衆衛生学的小および社会学的要素を包括的に必要とする点で蠕虫症流行対策を考えるよいモデルであることがWHOで位置付けられており、本研究でも国内外の寄生虫感染症対策の問題を住血吸虫症にモデルを求めて研究をおこなっている。

住血吸虫症は途上国に流行地が見られる重要な蠕虫感染症であり、その病害の甚大さから対策事業が各地で展開されている。しかしその実効は十分に上がって

おらず、そのことはわが国にとって輸入感染症や新たな疾患流行の持ち込みなどのリスク要因にもなっている。わが国の住血吸虫症流行は1996年の正式安全宣言を持って終息が確認されているが、旧流行地である山梨県では中間宿主貝が今日なお多数生息しており、住民の不安も一部で聞くことができる。わが国の当面のリスク回避を目的にして、住血吸虫症対策をモデルにして研究することが本研究班の活動目的であり、今年度も計画に従った研究を推進した。

研究班は目的達成のために3つのアプローチをとった。第一では従来すでに行われている住血吸虫対策の方法見直しと改善を目指し、第二では住血吸虫症対策に用いられる方法の新たな開発をおこない、第一と第二のアプローチを併せて今日困難に直面している途上国の住血吸虫症対策の実効を上げることをめざした。第三は国内の監視体制の維持・整備であり、考えられる輸入寄生虫症に対する必要な情報提供、診断、治療などの医療対応に対する助言サービス、および国内に残存する日本住血吸虫の中間宿主貝（ミヤイリガイ）の生息監視モニタリングの方法改善を行なうものである。輸入住血吸虫症としては従来、国内での情報が乏しかったメコン住血吸虫症への対応を整備することを今年度の課題とした。ミヤイリガイの生息監視に要する膨大な時間と労力を軽減するために地理情報システム（GIS）を応用してコンピューター管

理を導入する方法の確立を試みた。

本研究班はこのように異なった専門領域の研究者を集結して多彩なアプローチから進めるもので、住血吸虫症のみならず、世界的に問題となっている他の蠕虫感染症の監視にも応用できるものを開発していく計画である。総合的な感染症監視システムの構築を通じてわが国の新興・再興感染症に対する管理体制整備に貢献することを目指している。

B. 研究方法

研究は3つのアプローチに従って3つのサブグループに分けて進め、それを年間2回開催する全体班会議で討議、調整しながら取りまとめた。

B-1. 従来の対策法の再検討

(1) 住血吸虫対策における住民健康教育の改善

住血吸虫症対策で最も重要なものは感染宿主の駆虫であるが、それと附随して健康教育を通じた再感染防止をいかに徹底させるかが図られる。住血吸虫症の濃厚流行地としてケニアのクワレ県のムワチンガ村で実施していた集団駆虫が1998年に終了した後、3年経過後の住民の虫卵陽性率、その間の新感染率を追跡し、住民に実施した健康教育が住血吸虫再感染防止にどれだけ効果を持つかを調べた。村内の3ヶ所の学校を訪れ、住民の尿検査と自覚症状、川の水との接触頻度等を聞き取り調査した。尿検査で虫卵陽性者には全員投薬治療をした。

(2) 流行地住民の住血吸虫症に関する認識を高める方法の開発

住血吸虫症の病害性を客観的パラメータによって住民に認知させ、住血吸虫症対策にコミュニティとして参加を促す方法を検討した。ビルハルツ住血吸虫症は尿路系が主病変であるので、住血吸虫感染の客観パラメータとして排尿障害の可能性を住民で調査した。ケニアのクワレ県で尿流量計を用いて住民の排尿障害の有無を調べ、さらに一般病院で用いられているアンケートで自覚的な排尿障害を調査し、両パラメータと住血吸虫感染の関係を解析した。

(3) 住血吸虫症流行の数学モデル作成

昨年度から取り組んだ住血吸虫症流行の数学モデルを Stochastic approach から作成する試みに Individual based model を併用して実用に供しうるモデル構築を継続した。シミュレーションに用いる住血吸虫対策のコンポーネントを検討し、それぞれに解析ソフトである SWARM の適用を検討した。

(4) 中間宿主貝対策の方法改善

中間宿主貝の殺貝剤に対する実験室内の感受性試験に改良を加えるために、国内で標準的な方法とされている Komiya らの方法の再検討し、試験時間の短縮と使用器具の簡便化をすすめた。

B-2. 新しい対策武器の開発

(1) 日本住血吸虫ワクチンの開発と疫学的調査

日本住血吸虫ワクチンの候補分子としてカルパインの検討を進め、今年度はカルパイン分子の虫体内の発現分布を明らかにしてワクチン効果発現機序の解析を行なった。日本住血吸虫カルパインLサブユニットドメイン2のレコンビナント分子に対するモノクローナル抗体を作製し、これを用いて日本住血吸虫のセルカリア、日本住血吸虫およびマンソン住血吸虫成虫体での発現部位を蛍光抗体法および免疫組織学的方法で観察した。日本住血吸虫ワクチンの別の候補分子であるパラミオシンに対する流行地住民の抗体産生をフィリピンの流行地で調査した。パラミオシンの異なったフラグメントを用いて抗体アイソタイプと肝繊維化の相関を検討し、パラミオシンに対する抗体産生の症状発現パラメータとしての機能を調べた。

(2) 日本住血吸虫症の新しい免疫診断法の開発

疫学調査において高いコンプライアンスを得るためには苦痛や危険をとまなわないう免疫診断法の開発が必要であるが、今年度は尿を使った非観血的免疫診断の実用化をはかった。フィリピンレイテ島の住血吸虫症研究センター病院を受診した人の尿を用いて、虫卵抗原および虫体抗原に対するIgG、IgA、IgM、IgEサブクラス抗体をELISAで検出した。アビジン-ビオチンで十分に増感することで検出感度を高くして検討した。ELISAなど免疫診断に用いる住血吸虫抗原の安定的な供

給体制を確立するために、診断的価値の高いレコンビナント抗原作製を試みた。日本住血吸虫虫卵のcDNAライブラリーから感染ヒトプール血清でスクリーニングして陽性クローンを拾いだし、DNA配列を決定した。

(3) 住血吸虫症の病態発現機構の解明

住血吸虫感染の慢性症状を特徴付けるのは肝臓の繊維化であり、これが宿主CD4⁺T細胞によって制御されていることが知られている。そこでT細胞の応答制御を通じて症状発現をコントロールすることが可能であり、そのためにT細胞が認識する抗原の単離同定を行なった。また、住血吸虫から分離された瘧疾誘発リポタンパク(CILIP)の機能解析を進め、生理活性を明らかにする実験を行なった。特に血液凝固系に与える効果を調べ、その機能と病態発現または寄生適応における意義を解析した。

B-3. 住血吸虫症の疫学と国内の監視体制

(1) メコン住血吸虫症の疫学情報整備と治療薬の副作用に関する検討

わが国の輸入住血吸虫症としてメコン住血吸虫症は情報が乏しく、診断、治療についても十分なデータ蓄積が進んでいない。そこでラオス、カンボジアにおけるメコン住血吸虫症の流行地の住民の感染状況を明らかにして、さらに保虫宿主としてのイヌ、ウマ、ウシ、水牛、ブタの感染を調べた。メコン住血吸虫症の病変進行度をはかるパラメータとして超音

波診断がどれ程有用であるかも検討した。

駆虫薬のプラジカンテルの安全性はヒトではほぼ確立しているが、極端な濃厚感染の治療に用いた場合の副作用の情報が乏しいため、マウスの住血吸虫濃厚感染にプラジカンテルを単独で投与した場合のアナフィラキシーショック発現の有無を検討した。BALB/c マウスに日本住血吸虫セルカリア 80 隻を感染させ、8 週めにプラジカンテルを 500mg/kg で投与し、経過を観察し、病理所見も観察した。

(2) 国内のミヤイリガイ生息モニタリングへの GIS の応用

山梨県内に定点 120 ケ所を設定し、詳細な位置確認を行なってそれを ArkView を用いてデジタルマップにプロットした。これをパソコン上に示し、国土地理院の設定する 500m 間隔の 4 次メッシュが描かれた地図に図化した。これを基本図として 1996 年から 2001 年までのミヤイリガイの生息状況をプロットして容易に解析できるシステムの作製を試みた。国内の他の旧流行地として千葉県小櫃川流域と利根川流域の土地利用等を含めた解析を人工衛星画像情報を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験は各分担研究者の所属する施設の定めた動物実験規定に従って動物に極力苦痛を与えない方法によって実施された。ヒト試料を用いた研究は、実施した国の政府による実施承認を得た上で行なわれ、採血、採尿などにあたってはイ

ンフォームドコンセントを得てからおこなった。

C. 研究結果

C-1. 従来の方策法の再検討

ケニアの流行地であるクワレ県ムワチンガ村の人口は 1859 名(男 877 名、女 982 名)で、うち 60%にあたる 1113 名を調査した。3 年前の集団駆虫によってほぼゼロのレベルまで対策が進んだにもかかわらず、今回の調査で、虫卵保有者は 572 名で男では 55.6%、女では 49.9%であった。10-14 才の年齢域では男 85%、女が 83%の陽性率であった。WHO 基準に従えば人口の 35%以上が要治療者であった。川の水との接触度としては 15-19 才の年齢域が最も高く、男で 71%、女が 61%であった。

このような高い虫卵陽性率を住民自身がどのように理解しているかによって対策事業への住民参加が促進されるが、客観的な病害指標についてはほとんど情報がない。ビルハルツ住血吸虫症流行地住民の排尿障害を客観評価するために尿流量計を用いて単位時間の排尿流量を測定した。調査対象を学童に限った場合は住血吸虫感染と尿流量値との相関は得られなかった。

住血吸虫症流行の数式モデルは、介在する因子がヒト、中間宿主貝、虫の 3 つの独立のものであるために、正確なシミュレーションが極めて困難である。

Individual based manner をどのように適用

するかを文献的に考察したが、適用条件として考えられる因子の整理をおこなった。コンポーネントとしてなるべく単純な系にすることが必要との認識で、今年度は人間と川との接触だけを用いて、それに比例した虫の侵入と発育のモデルを構築した。以上の検討からシミュレーションをかけた場合でも、現実の流行プロファイルとは大きな違いが残り、生物学的に未解決の因子解明の必要が示された。

ミヤイリガイの薬剤に対する効果測定系としては Komiya 法の標準測定系と比較してプラスチックシャーレを用いれば少ない溶液量で短時間で効果を正確に測定できることが確認された。

C-2. 新しい対策武器の開発

日本住血吸虫ワクチン候補抗原であるカルパインの虫体内分布は、セルカリアの場合、分泌腺にみられる他、尾部を切り落としてシストソミューラに変化した直後のものでは尾部の断端面にも強いシグナルが認められた。成虫体内での分布を調べると、外被表面にはシグナルは認められず、ワクチン効果も抗体が直接虫体に作用するよりも細胞性免疫の機序の関与の可能性が高いと思われた。成虫体の場合、同じ日本住血吸虫の中でも雌雄で発現シグナルの場所が異なっていた他、マンソン住血吸虫と日本住血吸虫とで発現シグナルの分布が異なっていた。

パラミオシンも有望なワクチン候補であるが、流行地住民の抗体産生は用いた

フラグメントによって産生の強弱があり、加齢と相関を示すものと示さないものがあった。肝臓繊維化との相関を調べたところ、パラミオシン全長に対する IgG3 抗体レベルと繊維化の強さが正の相関を示すが、フラグメント 3 に対する IgE レベルは繊維化と負の相関を示した。さらに肝臓繊維化マーカーである血中の Type IV コラーゲンおよび P-III-P レベルとも負の相関を示した。

尿を用いた住血吸虫症の免疫診断法は虫卵抗原を用いて、アビジン-ビオチンによる増感の条件で IgG 抗体検出では血中抗体検出とほぼ同等の成績を示した。しかし IgA や IgM の検出では感度の点で十分ではなく、検出する抗体アイソタイプを選択することが実用化の条件となる。診断用抗原としてレコンビナント分子を用意することが重要であるが、今年度実施した虫卵 cDNA ライブラリーからのスクリーニングでは 140 クローンのシーケンスをおこなったにもかかわらず、すべて同じものしか取れてこなかった。これはミラシジウム抗原であるが、ELISA で用いた場合には感度が十分ではなかった。

病態発現機構解析で CILIP に関する新知見が得られた。この分子は強い抗凝固活性があり、カルシウムイオン存在下に第 IX および第 X 因子を直接活性化した。この分子は住血吸虫に限らず、住血性寄生虫の存在下で検出されることから寄生適応機構の重要な因子である可能性がある

る。一方、住血吸虫性肝臓線維症発症に必須である宿主 T 細胞の認識分子の同定として今年度新たにマンソン住血吸虫 150/166 kDa 分子を同定し、それが C57BL/6 および CBA マウスともに Th1/Th2 応答を誘導した。ホモロジー検索から Albumin precursor と考えられた。従来明らかにしている Sm-40 に加えて病態誘導分子の候補として複数の検討対象が得られた。

C-3. 住血吸虫症の疫学と国内の監視体制

メコン住血吸虫症の疫学調査を完了した。カンボジア領内のメコン側流域とその支流沿いの各地の感染率を明らかにした。感染率が極めて高度の地域もあり、邦人の渡航安全情報としても有用と思われた。保虫宿主の調査ではイヌの感染例を初めて明らかにし、メコン住血吸虫の場合にヒトとイヌの監視が重要であることが考えられた。メコン住血吸虫症の免疫診断には日本住血吸虫やマンソン住血吸虫由来の抗原を用いることによる false negative 例が多く、注意が必要である。

駆虫薬としてヒトで頻用されているプラジカンテルは稀に腹痛などの消化器症状が副作用として知られている。この薬剤を動物の治療に用いた場合、死亡例があることから、その機序をマウスで検討した。濃厚感染マウスの治療では半数が投薬後 60 分以内にショック死し、病理学的検索では明らかな消化管アレルギーの所見がみられた。

山梨県内のミヤイリガイの生息調査に GIS を用いたモニタリングシステムを導入した。山梨県内の定点を当初 120 ケ所に設定したが、2001 年度から 60 ケ所に半減させた。いずれにしても定点を示したパソコン処理によって簡便にミヤイリガイの生息動向調査が行なうことができるようになり、感染症の監視システムとしての活用が期待される。設定した定点のデータとしては、ミヤイリガイの生息が確認される定点数が減少傾向にあるものの、生息が確認される定点では生息密度が上昇していた。

D. 考察

わが国の住血吸虫症再興を監視するための検討を行なう上で、現在の日本で考えるべき事項としては海外からの住血吸虫の国内への持ち込みを防止し、また輸入症例発生の際には国内でのきちんとした医療対応と二次的な波及防止が挙げられる。海外の途上国の各所で住血吸虫症流行地が存在し、かつその対策の実効が上がっていないことはわが国にとってリスクとなる。その観点から現在流行が続いている海外の地域で対策を促進するべく支援することは十分に意義がある。本研究の第一のアプローチでは途上国で実施されている住血吸虫症対策の問題点を取扱ってきた。住血吸虫症の対策パッケージとしてはすでに確立されたものがあるが、その実施を阻む要因が存在している。対策の効を上げるために必要な地

域参加の活動を如何にして導くかが最大の困難要因である。今年度の研究でも地域住民に住血吸虫症の病害性を認識してもらうためのパラメータを検討し、それを住民の健康教育に反映させる方策を考察した。尿路系住血吸虫症の病害性として昨年度は尿路上皮細胞の悪性化の頻度が高いということを確認したが、今年度の研究では排尿困難の客観指標を求めてみた。しかし検討対象が若年集団であったため明らかな排尿障害と住血吸虫感染との相関は認められなかった。住民への説明材料として直接の病害性を提示するためには悪性細胞出現頻度よりも排尿障害の方がより理解を得やすいと思われ、今後も検査集団をより高齢者にして検討を続ける予定である。住民の衛生教育が単独で住血吸虫症防止に効果を持つことができるかを今年度の研究で試したが、結果は集団駆虫なしでは効果は持続しないと結論せざるを得なかった。特に調査地区が住血吸虫症の濃厚流行地であり、日常生活で川の水との接触を制限するのが困難な環境であるため、人間の行動制限でできる限界があるものと思われた。

住血吸虫症の流行をシミュレートする数式モデルは対策事業の効果的推進に大きく貢献するものであるが、今日までそのモデル作成には成功していない。ウイルス感染流行で用いられるに stochastic approach を基本にしつつ、住血吸虫のような macroparasite に用いるように必要な方法の開発を行わなくてはならない。

今年度の研究では stochastic approach に individual based model を併用するということで基本的な戦術を確定したが、それをどのように組み合わせていくかを試行錯誤でくり返していく他に現状では妙手がない。現時点で得られるシミュレーションでは現実と比べて大きなばらつきを示すものに留まっており、その克服のためにはコンポーネント分析にも新しい情報を投入して検討を重ねる必要がある。

第二のアプローチの新しい武器としてワクチン、診断法開発、診断用抗原作製、病態機構解析を基にした治療的应用などの研究が進んだ。国内の住血吸虫研究ラボの減少とともに免疫診断に用いる抗原の供給に今後不安がある。レコンビナント抗原を安定供給できる体制作りが望ましいが、今年度の研究では大規模スクリーニングにもかかわらずわずか1種類しか取ることができなかった。この現象自体は興味あるところであるが、診断抗原供給という目的には十分に応えていない。そのためにはこの方法によるアプローチを続けたい。非観血的免疫診断法として尿を用いた診断法は疫学調査や1次スクリーニングに十分実用可能と思われる。今後はディップ法やイムノクロマト法などに応用して利用価値の高いものになりたいと考えている。

ワクチン開発はワクチン抗原の虫体内分布の確認とアジュバントとしての CpG オリゴヌクレオチドの可能性を検討した。カルバインは日本住血吸虫、マンソン住

血吸虫ともに有望なワクチン候補であるが、この両種で発現部位が異なっていることはワクチン効果の発現機序が日本住血吸虫とマンソン住血吸虫とで何らかの違いがある可能性が考えられた。抗パラミオシン IgE 抗体の肝臓繊維化との負の相関も今年度の新知見であり、今後はその生物学的機序解明を進め、慢性症状発症の予防、治療的な面への応用も検討したい。

CILIP に関する解析データは重要な示唆を包含している。住血吸虫感染宿主から分離された物質がきわめて強力な血液凝固作用を持つことがわかったが、その意義は不明である。しかし CILIP が住血吸虫感染以外にマラリア、リーシュマニア感染でも増加するという現象があり、これら血液寄生病原体に対して CILIP が防御的に働く可能性を考えている。

第三のアプローチでは国内の厚生行政への貢献を特に念頭においた。輸入住血吸虫症として対応の遅れが目立っていたメコン住血吸虫症の医療対応に必要な情報を整備することができた。最近の解析でメコン住血吸虫症が日本住血吸虫症と比べてもユニークなものであることが明らかにされてきた。免疫診断でも国内で入手可能な日本／マンソン住血吸虫抗原では見落としの可能性が高く、日本国内でもメコン住血吸虫抗原の供給体制を持つ必要がある。一般に臨床症状は重篤であるので正確に診断して迅速な医療対応を行なうべきである。

この研究で注目すべきはプラジカンテル治療によるアナフィラキシーショックである。人間ではほとんど事故がない薬剤であるが、極端に濃厚な感染動物ではプラジカンテルの投与でアナフィラキシーショックを起こして死亡する。ヒトでも稀にみられる腹痛などの副作用の原因には腸管アレルギーが疑われており、ヒトの場合にどの程度の感染濃度からはプラジカンテルの単独投与が危険と言えるのか、動物実験でさらに情報を集める必要がある。

国内のミヤイリガイ生息モニタリングに GIS を導入したのはわが国の医療にとってもモデルケースとなるものである。特にベクターを介する感染症ではその監視に多大な労力を要する場合が多く、今回示したようなデジタルマップ上で容易にコンピューター管理できる方法の推進は大きな意義を持つ。さらに今回のような山梨県と地理的状況が類似する国外の流行地が存在するので、今後の流行監視に国外でも積極活用することで対策事業の効率化が進むと期待される。山梨県の旧流行地ではミヤイリガイ生息定点の数は減少傾向にあるものの生息が確認される定点では生息密度が確実に上昇している。その意味で今後も何らかの形でミヤイリガイの生息動向把握が必要と考えている。

E. 結論

住血吸虫症対策の一層の効率化を目指

して3つのアプローチからの研究を進めた。流行地住民を対象とした疾病認識と住民の健康教育の効果をモニターした結果、住民の集団駆虫を中心にしてさらにインセンティブ誘導に様々な工夫を加えることの重要性が確認された。それに加えて流行予測のシミュレーションの実現が望まれるが、その困難な試みにも基本的な開発戦術がほぼ確立した。新しい対策の武器としてワクチン、新規診断法、病態解明技術などの検討が進んだが、これらを実用に供するための作業を急ぐ必要がある。国内の監視体制の整備は今年度で大きく進んだが、それらの情報提供を積極的に進めて途上国への渡航邦人の安全に寄与することを考えている。さらに医療面へのGISの活用が本格的に進む見通しとなったが、今回の試みをさらに他の感染症や他の流行地に応用活用を広げ、疾病対策の効率化を図ることを提言した。

F. 健康危険情報

吸虫症の治療薬であるプラジカンテルはしばしばステロイド剤との併用を薦めることがあるが、住血吸虫症の治療には通常単独投与をしている。動物実験データからは、極端に濃厚な住血吸虫感染例に同剤の単独投与を行なった場合はアナフィラキシーをとまなう危険の大きいことが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zhang R, Yoshida A, Kumagai T, Kawaguchi H, Maruyama H, Suzuki T, Itoh M, El-Malky M & Ohta N. Vaccination with calpain induces a Th1-biased protective immune response against *Schistosoma japonicum*. *Infect Immun*, 69: 386-391, 2001.
- 2) He H, Zhang R, Kawaguchi H, Itoh M, Chen Y & Ohta N. Role of testosterone in host-parasite interaction during murine experimental infection of *Schistosoma japonicum*. *Jpn J Trop Med*, 29: 1-4, 2001.
- 3) Okumura-Noji K, Sasai K, Zhang R, Kawaguchi H, Maruyama H, Tada T, Takahashi H, Okazaki M, Miida T, Sakuma N, Kimura G, Ohta N & Yokoyama S. Cholesteryl ester transfer protein-deficiency causes slow egg embryonation of *Schistosoma japonicum*. *Biochem Biophys Res Commun*, 286: 305-310, 2001.
- 4) Yoshida A, Maruyama H, Kumagai T, Amano T, Kobayashi F, Kuribayashi K & Ohta N. Enhanced UV γ 1 tumor growth in CBF1 mice infected with *Schistosoma mansoni* due to modulation of Th1-mediated host responses. (*Submitted*)
- 5) Williams, D.L., Asahi, H., Botkin, D.J. and Stadelcker, M.J. Schistosome infection stimulates host CD4⁺ T helper cell and B cell

- responses against a novel egg antigen thioredoxin peroxidase. *Infection and Immunity* 69(2), 1134-1141, 2001
- 6) Stadecker M J, Hernandez, H.J. and Asahi, H.: The identification and characterization of new immunogenic egg components: implications for evaluation and control of the immunopathogenic T cell response in schistosomiasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 96, 29-33, 2001
- 7) Asahi H, Osman A, LoVerde PT and Stadecker MJ : Albumin precursor homologue is a novel T helper cell immunogenic egg component in murine infection with *Schistosoma mansoni*. In preparation, 2002
- 8) Agatsuma T, Iwagami M, Liu CX, Saitoh Y, Kawanaka M, Upatam S, Qui D & Higuchi T. : Molecular phylogenetic position of *Schistosoma sinensium* in the genus *Schistosoma*. *J Helminthol*, 75:215-221, 2001.
- 9) Osada Y, Janecharut T, Hata H, Mahakunkijcharoen Y, Chen X.-W, Nara T, Kita K & Kojima S. : Protective immunity to *Schistosoma japonicum* infection depends on the balance of T helper cytokine responses in mice vaccinated with γ -irradiated cercariae. *Parasite Immunol.*, 23: 251-258, 2001.
- 10) Yoshimine H, Oishi K, Mubiru F, Nalwoga H, Takahashi H, Shimada M, Mugerwa R, Nagatake T. : Community-acquired pneumonia in Ugandan adults: Short-term parenteral ampicillin therapy for bacterial pneumonia. *Am J Trop Med Hyg*, 64(3): 172-177, 2001
- 11) Yamamoto T, Shimada M, Moji K, Mizota T. : Research activities on emerging and reemerging diseases. *Jpn J Trop Med Hyg*, 29(2): 231-234, 2001
- 12) Horio M, Nakamura K, Shimada M : Risk of *Toxoplasma gondii* Infection in Slaughterhouse Workers in Kitakyushu City. *J UOEH* 23(3) : 233-243, 2001
- 13) Fukao T, Yamada T, Tanabe M, Terauchi Y, Ota T, Takayama T, Asano T, Takeuchi T, Kadowaki T, Hata J-i & Koyasu S. : Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice. *Nature Immunology*, 3(3): 295-304, 2002
- 14) Kobayashi M, Nihei N & Kurihara T. : Analysis of northern distribution of *Aedes abopicus* (Diptera : Culicidae) in Japan by geographical information system. *J of Medical Entomology*, 39:1-11, 2002.
- 15) 二瓶直子, 小林睦生 : 地理情報システム GIS の感染症領域への応用。 Lab

- Clin Pract, 19:18-21, 2001.
- 16) 内田明彦、内田紀久枝、川上 泰、土井睦雄、神田栄次、二瓶直子：神奈川、山梨、静岡、長野各県および東京都に生息する野生生物の寄生虫調査。日本獣医師会雑誌、54：635-639、2001.
- 17) Nihei N & Kobayashi M : Application of GIS/RE for the analysis of the distribution of *Aedes Albopicus* Mosquito, a vector of Dengue fever. Asia GIS 2001, 2001.
- 18) Kikuchi M, Looareesuwan S, Ubalee R, Tسانor O, Suzuki F, Wattanagoon Y, Na-Bangchang K, Kimura A, Aikawa M, Hirayama K. : Association of adhesion molecule PECAM-1/CD31 polymorphism with susceptibility to cerebral malaria in Thais. Parasitol Int, 50(4):235-239, 2001.
- 19) Ubalee R, Suzuki F, Kikuchi M, Tسانor O, Wattanagoon Y, Ruangweerayut R, Na-Bangchang K, Karbwang J, Kimura A, Itoh K, Kanda K, Hirayama K. : Strong association of a tumor necrosis factor- α promoter allele with cerebral malaria in Myanmar. Tissue antigens 2001, in press.
- 20) 平山謙二 : マラリア感染におけるサイトカインの役割。臨床免疫、35(1):30-37, 2001
- 21) Kenji Hirayama : Immunogenetic analysis of severe forms of parasitic diseases. Acta Medica Nagasakiensia, 46:1-5, 2001
- 22) 千種雄一、大竹英博、桐木雅史、松田肇、大前比呂思、岩村幸雄、Socheat D、Sinuon M、Seila S、Saem C、Ly CS : カンボジア・クラチエ省のメコン住血吸虫症。患者の脾腫について。日本臨床寄生虫学会誌、12 : 63-65、2001
- 23) 松田肇、千種雄一、桐木雅史、大前比呂思、磯部さく子、苅部知朗、菅谷 仁、寺野 彰 : フィリピンおよび中国からの輸入日本住血吸虫症。日本臨床寄生虫学会誌、12 : 66-69、2001.
- 24) 井戸田一朗、日台裕子、菊地 賢、山浦 常、戸塚恭一、安並 毅、溝口秀昭、松田肇 : トキソプラズマ脳症に Manson 住血吸虫症を合併した AIDS の 1 症例。日本臨床寄生虫学会誌、12 : 86-88、2001.
- 24) Imase A, Kobayashi K, Ohmae H, Matsuda H & Iwamura Y.: Horizontal and vertical transmission of mouse class I MHC sequence in *Schistosoma mansoni*. Parasitology, 123:163-168, 2001.
- 25) 佐々木由利、桐木雅史、瀬尾直美、古田恵美子、松田肇 : 日本住血吸虫中間宿主ミヤイリガイの血球。東京医科大学紀要、27 : 29-37、2001

26) Matsumoto J.: Adverse effects of praziquantel treatment of *Schistosoma japonicum* infection : involvement of host anaphylactic reactions induced by parasite antigen release. Int J Parasitol, 32:461-471, 2002

2. 学会発表

1) Maruyama H, Ohta N. : *Strongyloides venezuelensis* : Life in the intestinal mucosa. 36th Joint Conference on Parasitic Diseases, US-Jpn Cooperative Medical Science Program, July 2001, Washington D.C., USA.

2) Imase A, Kirinoki M, Matsuda H, Ohmae H & Iwamura Y.: Horizontal and vertical transmission of mouse class I MHC sequence in *Schistosoma japonicum*. 36th Joint Conference on Parasitic Diseases, U S - Jpn Cooperative Medical Science Program, July 2001, Washington DC, USA.

3) Yoshida A, Maruyama H, Amano T, Kobayashi F, Iseki M, Ohta N. : Influence of *Schistosoma mansoni* infection on the onset and the development of other parasitic diseases. 2nd International Symposium on Schistosomiasis, July 2001, Shanghai, China.

4) Zhang R, Wu S, Yoshida A, Gao S, Min L, Ohta N. : Vaccination with calpain induces a Th1-biased protective immune

response against *Schistosoma japonicum*. 2nd International Symposium on Schistosomiasis, July 2001, Shanghai, China.

5) Kenji Hirayama, Mihoko Kikuchi, Honggen Chen, Ratawan Ubalee, Tong Yin, Xiaonan Gu, Jianxiang Liu, Shaoji Zhang, Hongchang Yuan. : Synergistic effect of two susceptible genetic markers, HLA-B5*0101 and IL-13P A/A, on the development of post-schistosomal liver fibrosis. 2nd International Symposium Schistosomiasis. July, 3-6 2001, Shanghai, China.

6) Asahi H, Osman A, LoVerde PT and Stadecker MJ. Albumin precursor homologue is a novel T helper cell immunogenic egg component in murine infection with *Schistosoma mansoni*. : The 50th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, USA, November, 2001.

7) Kenji Hirayama, Human genetic factors in parasitic diseases. : Second International Congress of Parasitology and Tropical Medicine. 9-11 October, 2001, Kuala Lumpur, Malaysia

8) Kenji Hirayama, Naoko Nihei : THE USE OF GIS/RS FOR SURVEILLANCE OF ENDEMIC PARASITIC DISEASES, ALOS 国際 symposium, 2001年、3月、東京

9) Kenji Hirayama : Synergistic effect of two susceptible genetic markers, HLA-DR*1501 and IL-13PA/A, on the development of post-schistosomal liver fibrosis. 第 37 回ブラジル熱帯医学会総会、2001 年、3 月、サルバドール市、ブラジル

10) Niheji N & Kobayashi M. : Use of GIS/RS for the analysis of endemic parasitic diseases. ASIA GIS 2001, Nagasaki.

11) Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T, Okada E, Sakamoto N, Tanabe M, Takeuchi T, Yajima T, Hibi N. : Selective elimination of IL-7 receptor+ mucosal lymphocytes ameliorated established chronic colitis. 101st Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, May, 2001, Atlanta, USA

12) 熊谷 貴, 吉田彩子, 丸山治彦, 張 仁利, 天野皓昭, 太田伸生 : 各発育段階における日本住血吸虫 Calpain 抗原の解析。第 70 回日本寄生虫学会大会、2001 年 4 月、山形

13) 朝日博子, Douglas J. Botkin, Miguel J. Stadecker, David L. Williams : 新しく同定された Manson 住血吸虫卵由来 thioredoxin peroxidase (TPx-1) によって誘導されるヘルパー T 細胞及び B 細胞応答。第 70 回日本寄生虫学会大会、2001 年 4 月、山形

14) 勝又達哉, 熊取厚志, 青木克己 : 住血吸虫セルカリア-脂肪酸刺激による preacetabular gland の Ca 濃度上昇。第 70 回日本寄生虫学会大会、2001 年 4 月、山形

15) 山内秀彦, 松山拓史, 青木克己 : 住血吸虫ミラシジウムの中間宿主貝への chemoklinokinensis。第 70 回日本寄生虫学会大会、2001 年 4 月、山形

16) 二瓶直子, 齊藤康秀, 近藤昭彦, 太田伸生, 平山謙二, 陳 炎, 陳 紅根, 茅根司郎 : 中国湖南省および江西省における日本住血吸虫中間宿主貝 *Oncomelania hupensis* の分布に関わる環境要因の解析。第 70 回日本寄生虫学会大会、2001 年 4 月、山形

17) 菊池三穂子, 陳紅根, 平山謙二 : 日本住血吸虫感染の肝線維化症の重症度を規定する HLA-クラス II アレルの免疫学的調節機能。第 70 回日本寄生虫学会大会、2001 年 4 月、山形

18) 松田 肇, 桐木雅史, 松本 淳, 大竹英博, 辻 守康, 安羅岡一男, Sinuon M, Chuong SL, Socheat D, Phetsouvanh R, Pholsena K, Kitikoon V. : メコン住血吸虫症の血清疫学調査。第 70 回日本寄生虫学会・第 53 回日本衛生動物学会合同大会、2001 年、4 月、山形

19) 今瀬敦子, 桐木雅史, 松田 肇, 大

前比呂思、岩村幸雄：日本住血吸虫に存在するマウス MHC クラス I の配列。第 70 回日本寄生虫学会・第 53 回日本衛生動物学会合同大会、2001 年、4 月、山形

20) 千種雄一、大前比呂思、大竹英博、桐木雅史、Hagan EJ、安羅岡一男、松田 肇：フィリピン共和国・東ミンドロ州の日本住血吸虫症流行地住民患者の肝臓超音波画像の経年的変化。第 70 回日本寄生虫学会・第 53 回日本衛生動物学会合同大会、2001 年、4 月、山形

21) 大竹英博、千種雄一、大前比呂思、Sinuon M、Socheat D、Hagan EJ、松本 淳、桐木雅史、林 正高、松田 肇：日本住血吸虫症とメコン住血吸虫症における超音波並びに検査診断学上の相違。第 70 回日本寄生虫学会・第 53 回日本衛生動物学会合同大会、2001 年、4 月、山形

22) 桐木雅史、Chaiw oraporn R、大竹英博、松本 淳、千種雄一、Kitikoon V、松田 肇：メコン住血吸虫と日本住血吸虫の交叉抗原性に関する研究。第 70 回日本寄生虫学会・第 53 回日本衛生動物学会合同大会、2001 年、4 月、山形

23) 小林睦生、二瓶直子、栗原 毅：本州寒冷地でのヒトスジシマカの分布について。第 53 回日本衛生動物学会、2001 年 4 月、山形

24) 二瓶直子：節足動物媒介性疾患対策における GIS およびリモートセンシングの可能性。第 53 回日本衛生動物学会シンポジウム、2001 年 4 月、山形

25) 小林睦生、二瓶直子、斉藤典子、佐々木年則、栗原 毅、安居院宣昭：岩手県ヤマトヤブカに認められた寄生原虫 *Ascogregarina sp.* について。第 53 回日本衛生動物学会、2001 年 4 月、山形

26) 藤巻康教、DaO To Quyen、佐藤ゆき、Nguyen Thi Dang、Ha Huy Khoi、Do Thi Kim Lien、青木克己、山本 茂、太田房雄：ベトナムハノイの学童におけるアレルギーと栄養状況および寄生虫感染。第 42 回日本熱帯医学会大会、2001 年 9 月、東京

27) Siswanto, Shimada M, Joseph R, Kisu T, Suparmanto P: A questionnaire survey for dengue control in Blitar municipality, east Java province, Indonesia: An evaluation for better community education approach. 第 42 回日本熱帯医学会大会、2001 年 9 月、東京

28) 太田伸生：日本住血吸虫症対策のためのアジア地域ネットワークの現状と問題点。第 42 回日本熱帯医学会大会、2001 年 9 月、東京

- 29) Ruyongal J, Siswanto, Kisu T, Shimada M, Mathew E : A Study of Communicable Diseases Pattern in Hoima District, Uganda. Based on the Monthly Reports from 34 Health Units in the year 2000. 第 16 回日本国際保健医療学会総会、2001 年 10 月、東京
- 30) 千種雄一、大前比呂思、大竹英博、桐木雅史、Socheat D、Sinuon M、Seila S、Saem C、Chuong SL、松田 肇 : カンボジア・クラチエ省のメコン住血吸虫症患者の脾腫について。第 12 回日本臨床寄生虫学会、2001 年、6 月、東京
- 31) 松田 肇、千種雄一、桐木雅史、大前比呂思、磯部さく子、荻部知郎、菅谷仁、寺野 彰 : フィリピンおよび中国からの輸入日本住血吸虫症を疑う症例。第 12 回日本臨床寄生虫学会、2001 年、6 月、東京
- 32) 山崎元美、岡田英理子、松本智子、岡本隆一、大島茂、戸塚輝治、金井隆典、矢島知治、日比紀文、田邊将信、竹内 勤、石川博通、渡辺 守 : 腸管粘膜浸潤 IL-7 レセプター陽性細胞による慢性大腸炎の惹起。第 31 回日本免疫学会、2001 年 12 月、仙台
- 33) 深尾太郎、田邊将信、嘉陽啓之、太田孝幸、竹内 勤、小安重夫 : PI3K キナーゼは樹状細胞からの IL-12 産生を抑制することで、過剰な Th1 反応から生体を守っている。第 31 回日本免疫学会、2001 年 12 月、仙台
- 34) 今瀬敦子、樺澤満美子、桐木雅史、松田 肇、大前比呂思、岩村幸雄 : Horizontal and vertical transfer of mouse class I MHC sequence in schistosomes. 第 24 回日本分子生物学会大会、2001 年、12 月、横浜
- 35) 二瓶直子、梶原昭徳、斉藤康秀、桐木雅史、千種雄一、松田 肇、太田伸生 : GPS/GIS による甲府盆地のミヤイリガイ定点調査、日本における日本住血吸虫症の監視体制の検討。第 61 回日本寄生虫学会東日本大会シンポジウム、2001 年、10 月、千葉
- 36) 松本 淳、松田 肇 : 日本住血吸虫感染宿主におけるプラジカンテル投与にともなう副作用 : その病態と発症機序について。第 61 回日本寄生虫学会東日本大会、2001 年、10 月、千葉
- 37) 山崎元美、岡田英理子、岡本隆一、金井隆典、矢島知治、日比紀文、田邊将信、竹内 勤、石川博通、渡辺 守 : 腸管粘膜浸潤 IL-7 レセプター陽性細胞移行による慢性大腸炎の惹起。第 38 回消化器と免疫、2001 年 8 月、東京
- 38) 山崎元美、松本智子、岡田英理子、

岡本隆一、中村哲也、金井隆典、矢島知治、日比紀文、田邊将信、竹内 勤、石川博通、渡辺 守：腸管粘膜浸潤 IL-7 レセプター高発現細胞による慢性大腸炎発症。第 39 回消化器と免疫、2002 年 3 月、札幌

39) 長田良雄、Bosompem KM、小島莊明、太田伸生：ガーナ共和国のビルハルツ住血吸虫浸淫地における感染者と非感染者の抗体応答の検討。第 71 回日本寄生虫学会大会、2002 年 3 月、伊勢原

40) 田邊将信、永田博司、関塚永一、奈良武司、宮崎耕司、谷 正人、小川 勝、小泉 周、三好俊一郎、金子章道、青木孝、北 潔、竹内 勤：マンソン住血吸虫虫卵性肉芽腫に存在する瘰癧誘発リポ蛋白(CILIP)の作用発現機構。第 71 回日本寄生虫学会、2002 年 3 月、伊勢原

41) 岡田英理子、山崎元美、岡本隆一、大島 茂、金井隆典、坂本直哉、矢島知治、日比紀文、田邊将信、竹内 勤、石川博通、渡辺 守：腸管粘膜浸潤 IL-7 レセプター陽性細胞の移入による新しい慢性大腸炎モデルの作成。第 87 回日本消化器病学会、2001 年 4 月、東京

42) Sasaki Y, Kirinoki M, Seno N, Furuta E & Matsuda H.: Humoral factor(s) from *Schistosoma japonicum*-susceptible and resistant strains of *Oncomelania nosophora*,

第 72 回日本動物学会大会、2001 年、3 月、福岡

43) 松本 淳、松田 肇：日本住血吸虫感染宿主マウスへのプラジカンテル投与にともなう副作用の発現機序：虫体抗原により惹起される宿主即時型アレルギー反応の関与。平成 13 年度日米医学協力研究会寄生虫疾患専門部国内会議、2002 年、2 月、名古屋

44) 佐々木由利、瀬尾直美、桐木雅史、古田恵美子、松田 肇：日本住血吸虫感染に差のある二地域のみヤイリガイの血球。日本比較免疫学会第 13 回学術集会、2001 年、7 月、札幌

45) 二瓶直子：寄生虫症の監視システム、地理情報システム GIS とリモートセンシング RS の統合に向けて。札幌市民大学講座、2002 年 2 月、札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。