

G. 研究発表

1 論文

Jongwutiwes S, Putaporntip C, Iwasaki T, Ferreira MU, Kanbara H, Hughes AL.

Mitochondrial Genome Sequences Support Ancient Population Expansion in *Plasmodium vivax*.
Mol. Biol. Evol. 22:1733-1739 (2005).

Yoes P, Dachlan YP, Yotopranoto S, Sutanto BV, Santoso Sri HB, Widodo AS, Sutanto A, Gerudung IKK, Takagi M, Tsuda Y, Tanabe K, Kawamoto F, Yoshinaga K, Kanbara H. Malaria endemic patterns on Lombok and Sumbawa islands, Indonesia.
Trop. Med. Health 33 : 105-113 (2005).
Matsuoka H, Nguon C, Kanbe T, Jalloh A, Sato H, Yoshida S, Hirai M, Arai M, Socheat D, Kawamoto F.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Cambodia: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common variant in the Cambodian population. J. Human Genet., 50:468-472 (2005)

Arakawa T, Komesu A, Otsuki A, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Matsumoto Y, Tsuji N, Wu Y, Torii M, Tsuboi T. Nasal immunization with a

malaria transmission-blocking vaccine candidate, Pfs25, induces complete protective immunity in mice against field isolates of *Plasmodium falciparum*.
Infect. Immun. 73:7375-7380 (2005).

Rungruang T, Kaneko O, Murakami Y, Tsuboi T, Hamamoto H, Akimitsu N, Sekimizu K, Kinoshita T, Torii M. Erythrocyte surface glycosylphosphatidyl inositol anchored receptor for the malaria parasite. Mol. Biochem. Parasitol. 140, 13-21 (2005).

Kaneko O, Yim-Lim BYS, Iriko H, Ling IT, Otsuki H, Grainger M, Tsuboi T, Adams JH, Mattei D, Holder AA, Torii M. Apical expression of three RhopH1/Clag proteins as components of the *Plasmodium falciparum* RhopH complex.
Mol. Biochem. Parasitol. 143, 20-28 (2005).

Asahi H, Kanazawa T, Hirayama N, Kajihara Y. Investigating serum factors promoting erythrocytic growth of *Plasmodium falciparum*. Experimental Parasitology 109: 7-15 (2005)

Sakihama N, Ohmae H, Bakote' e B, Kawabata M, Hirayama K, Tanabe K. Limited allelic diversity of *Plasmodium falciparum msp1* from populations in the

Solomon Islands, a highly endemic area. Am. J. Trop. Med. Hyg. 74, 31 – 40 (2006).

Ishikawa H, Ohmae H, Pangilinan R, Redulla A, Matsuda, H. Modelling the dynamics and control of *Schistosoma japonicum* transmission on Bohol island, the Philippines. *Parasitology International*. 55:23-29 (2006)

Fujita K, Chen TT, Nishina T, Ishikawa H. Modeling of Re-emerging *Plasmodium vivax* in the Northern Area of the Republic of Korea based on a mathematical model. *J. Fac. Environmental Sci. & Tech. Okayama U.* 11:1-7 (2006)

Ishikawa H, Mathematical modeling of *Echinococcus multilocularis* transmission, *Parasitology International*, 55S:259-261 (2006)

Nishina T, Chen TT, Fujita K, Ishikawa H. A stochastic model of *Echinococcus multilocularis* focusing on protozooles. *J. Fac. Environmental Sci. & Tech. Okayama U.*, 11: 9-14 (2006)

T. Sawasaki, M.D. Gouda, T. Kawasaki, T. Tsuboi, Y. Tozawa, K. Takai, Y. Endo. The wheat germ cell-free expression

system: Methods for high-throughput materialization of genetic information. In “Chemical Genomics: Reviews and protocols. *Methods in Mol. Biol.* 310: 131-144”, Humana Press, (Totowa, NJ). Ed. E.D. Zanders.(2005).

木村幹男 :特集 話題の感染症. 6. 海外旅行と輸入感染症 *INFECTION CONTROL* 2005;14:531-535.

重松美加, 菊池 均, 木村幹男 :特集 外旅行と感染症. I. 渡航者感染症およびその取り組みの現状. 化学療法の領域 2005;21:1401-1407.

Jalloh A, Thien HV, Ferreira MU, Ohashi J, Matsuoka H, Kanbe T, Kikuchi A, Kawamoto F. Sequence variation in the T-cell epitopes of the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein (CSP) among field isolates is temporally stable: a five-year longitudinal study in Southern Vietnam. *J. Clin. Microbiology*, (in press) (2006).

Putaporntip C, Jongwutiwes S, Iwasaki T, Kanbara H, Hughes AL. Short communication: Ancient common ancestry of the merozoite surface protein 1 of *Plasmodium vivax* as inferred from its homologue in *Plasmodium knowlesi*. *Mol. Bio. Parasitol.* (in press) (2006)

Mita T, Kaneko A, Hwaihawanje I, Tsykahara T, Takahashi N, Osawa H, Tanabe K, Kobayakawa T, Bjorkman A. Rapid selection of dhfr mutant allele in *P. falciparum* isolates after the introduction of sulfadoxine/pyrimethamine in combination with 4-aminoquinolines in Papua New Guinea. *Inf. Gen. Evol.* (in press) (2006)

田辺和裕、抗原多様性が語るマラリア原虫の寄生適応と進化、細胞工学（印刷中）(2006)

2.学会発表

Tsuboi T, Takeo S, Iriko H, Jin L, Han E-T, Kaneko O, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Sawasaki T, Torii M, Endo Y.

Wheat germ cell-free system: A powerful tool to identify novel vaccine candidates based on the *Plasmodium falciparum* genome database. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Takeo S, Iriko H, Jin L, Tsuchimochi M, Han E-T, Kaneko O, Torii M, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Sawasaki T, Endo Y, Tsuboi T. High-throughput screening for asexual blood stage *Plasmodium falciparum* vaccine candidates. ASTMH 54th annual

meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Iriko H, Takeo S, Jin L, Kaneko O, Torii M, Sattabongkot J, Singh S, Sawasaki T, Endo Y, Tsuboi T. Screening of novel malaria transmission-blocking vaccine candidates using wheat germ cell-free protein synthesis system. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Iriko H, Kaneko O, Otsuki H, Tsuboi T, Torii M. Gene conversion and extensive polymorphism of the RhopH1/clag family members in *Plasmodium falciparum*. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Han E-T, Seok W-S, Kim Y-S, Tsuboi T, Chai J-Y. Changing patterns of the reemerging *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Asahi H, Investigating factors promoting erythrocytic growth of *Plasmodium falciparum*. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

木村理沙、矢野和彦、駒木-安田加奈子、坪井敬文、鳥居本美、狩野繁之、河津信一郎 2-Cys 型ペルオキシレドキシシン (PfTPx-1)欠損熱帯熱マラリア原虫のトランスクリプトーム解析. 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

矢野和彦、駒木-安田加奈子、大槻均、坪井敬文、鳥居本美、狩野繁之、河津信一郎 2-Cys 型ペルオキシレドキシシン (TPx-1)ノックアウトがマラリア原虫の媒介蚊体内発育に及ぼす影響の解析 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

前田卓哉、齋藤智也、竹尾暁、鈴木寛子、坪井敬文、河津信一郎、竹内勤、浅井隆志熱帯熱マラリア原虫におけるアピコプラスト型ピルビン酸キナーゼの解析 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

大槻均、金子修、入子英幸、竹尾暁、坪井敬文、鳥居本美、ネズミマラリア原虫の赤血球結合分子相同体 EBL の局在と病原性 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

梁恵賢、有末伸子、三田村俊秀、Udomsangpetch R、坪井敬文、鳥居本美、堀井俊宏. Studies of expressions and polymorphism of the SERA-homologous genes in *Plasmodium vivax*. 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

入子英幸、竹尾暁、金玲、金子修、鳥居本美、坪井敬文. 新規熱帯熱マラリア伝搬阻止ワクチン候補抗原のゲノムワイドな探索 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

竹尾暁、入子英幸、金玲、金子修、鳥居本美、坪井敬文. 熱帯熱マラリア原虫プロテインアレイを利用した新規ワクチン候補抗原分子の探索第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

神原廣二、吉永一未、高木正洋、前川芳秀、I. K. Gerudug, Aan Suryanatha, Iskandar Yam, Yoes P. Dachlan: The most basic and important malaria control method is the case detection and treatment. 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

藤田一寿、西浦 博、石川洋文、韓国北部地域における三日熱マラリア再興の数理モデル解析. 第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

田辺和裕、先濱直子、金子明、熱帯熱マラリア原虫集団に見られる遺伝的可変性、第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

先濱直子、大前比呂思、田辺和裕、ソロモン諸島における熱帯熱マラリア原虫の抗原多型、第74回日本寄生虫学会大会、

米子、4/8-9、2005。

日谷明裕、木村幹男：マラリア予防におけるスタンバイ治療の位置づけ。日本醫事新報田辺和祐、先濱直子、金子明、熱帯熱マラリア原虫集団に見られる遺伝的可変性、第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

朝日博子、泉山信司、高崎智彦、遠藤卓郎、マラリア原虫の Lactate dehydrogenase 測定法を用いた感染、増殖測定法の応用と改良。第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

藤田一寿、西浦 博、石川洋文、韓国北部地域における三日熱マラリア再興の数理モデル解析。第74回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

Tanabe K, Sakihama N, Ohmae H, Kaneko A Evolution of antigen polymorphisms of malaria parasites in isolated populations. 第7回日本進化学会、東京、8/28、2005。

神原廣二、Dachlan Yoes P., Basuki

Sukmawati, Iskandar Y., Zeinudin K.: インドネシア、スンバワ島ウータンにおけるアルテスネート・アモディアキン併用療法。第46回日本熱帯医学会大会、京都、10/14-15、2005。

福留彩子、藤田一寿、仁科朝彦、陳甜甜、石川洋文、国内 SARS 侵入を想定した場合の数理モデルによる流行予測、ワークショップ「熱帯、輸入感染症に対する国内対応」第46回日本熱帯医学会大会、京都、10/14-15、2005年。

田辺和祐、先濱直子、I. Rooth, A. Farnert, A. Bjorkman A、平山謙二、熱帯熱マラリア原虫表面抗原における単塩基多型の安定性。第4回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム、東京、11/5、2005。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきものはない

表1 ソロモン諸島における Passive Case Detection(PCD)と Active Case Detection (ACD)による熱帯熱・三日熱マalariaに比率の変化

Year	Species and Ratio	
	P. falciparum	P. vivax
1996 PCD	82	18
1996 ACD	71	29
2004 PCD	71-80	20-29
2005 PCD	67-82	18-33
2006 ACD	33	67

%

表2 HSRPMI および GFSRPMI 培養液を用いて得られた CQ:クロロキン及び Artemisinin:アルテメシニンの FCR/FMG に対する EC50*

培養液	EC50* of CQ	EC50* of Artemisinin
HSRPMI	17.10 +0.18	28.45 ±2.22
GFSRPMI	17.42 +0.32	30.95 ±3.42

*, nM ±SD

(作成 朝日 博子)

表3 我国で生息が確認されたハマダラカの種類と国内の分布、分布域および人マラリア媒介能

種名	学名	国内の分布	分布域	媒介能
1. コガタハマダラカ	<i>Anopheles (Cel.) minimus</i>	琉球列島（宮古，八重山群島）	東洋熱帯区	Pf, Pv
2. オオハマハマダラカ	<i>An. (Ano.) saperoi</i>	琉球列島（沖縄および八重山群島）		Pf
3. シナハマダラカ	<i>An. (Ano.) sinensis</i>	北海道，本州，四国，九州，対馬，屋久島，琉球列島，大東諸島，	朝鮮半島，濟州島，中国大陸，台湾，香港，インドシナ，たい，マレー半島，シンガポール，スマトラ，ビルマ，アッサム，アフガニスタン	Pv
4. オオツルハマダラカ	<i>An. (Ano.) lesteri</i>	北海道，本州，九州，琉球列島（奄美，沖縄および八重山群島）	朝鮮半島，中国南部，香港，フィリピン，ボルネオ，スマトラ，インドシナ，タイ，マレー半島，シンガポール	Pf, Pv
5. チョウセンハマダラカ	<i>An. (Ano.) coreicus</i>	北海道，本州，四国，九州	朝鮮半島，中国北部	Pv
6. タテンハマダラカ	<i>An. (Cel.) tessellatus</i>	琉球列島（沖縄および八重山群島）	東洋熱帯区：モロッカス群島	*local
7. モンナシハマダラカ	<i>An. (Ano.) bengalensis</i>	琉球列島，	中国南部，台湾，香港，フィリピン，ボルネオ，ジャワ，インドシナ，タイ，マレー半島，ミャンマー，インド東部	
8. エンガルハマダラカ	<i>An. (Ano.) engarensis</i>	北海道		
9. ヤマトハマダラカ	<i>An. (Ano.) lindesayi japonicus</i>	北海道，本州，四国，九州，対馬，屋久島，琉球列島	朝鮮半島，濟州島，中国北部	

（ 作成 津田 良夫 ）

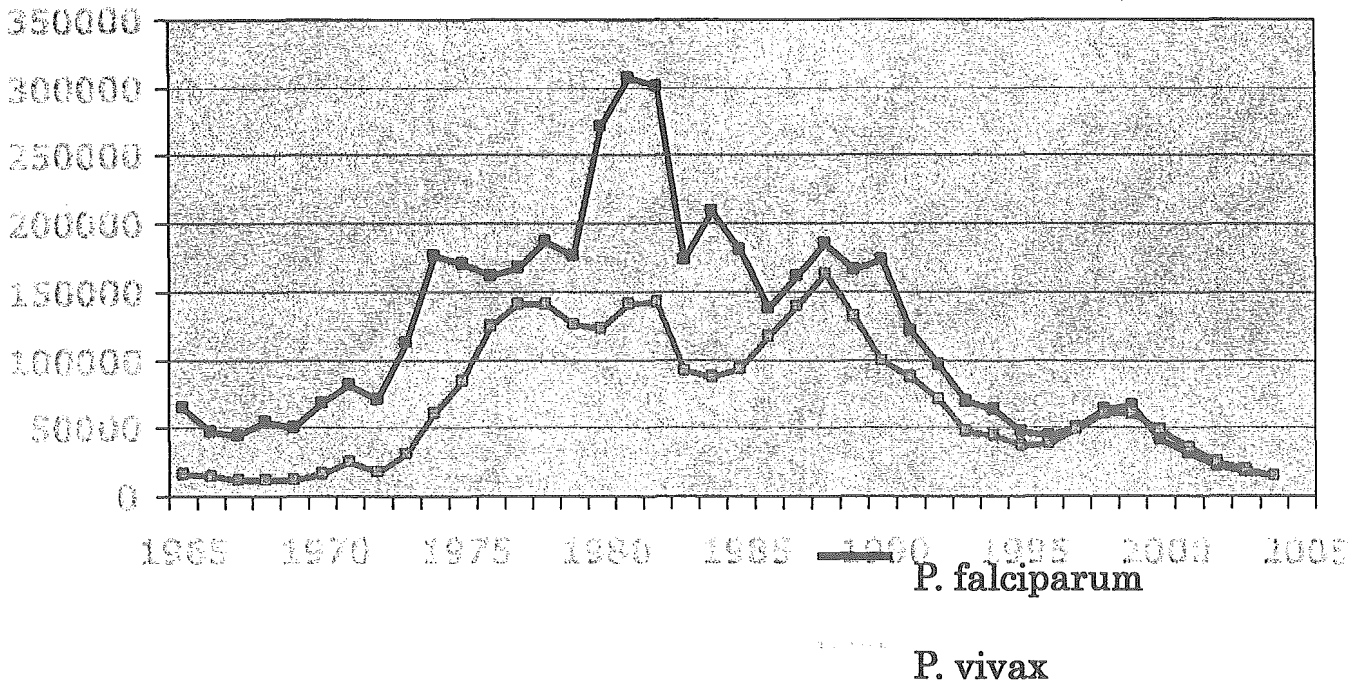
表4 成田空港における飛行機内調査で確認された蚊の種類(2001-2005年)

蚊の種類	飛行機数	飛行機の起点						
		ヨーロッパ	アメリカ大陸			アジア		
<i>Anopheles sinensis</i>	2		LAX-ANC	LAX				
<i>Aedes albopictus</i>	1		IAD					
<i>Aedes vexans nipponii</i>	1		JFK-ANC					
<i>Aedes sp.</i>	1		GRU-JFK					
<i>Culex pipiens pallens group</i>	9		EWR	LAX-ANC	DFW	BKK(2)	BOM-DEL-BKK(3) SIN-MNL	
<i>Culex tritaeniorhynchus</i>	1					DEL		
<i>Culex sp.</i>	6		LAX(2)	IAD(2)		SIN-BKK	PVG	
<i>Other mosquitoes</i>	5	FRA	JFK-ANC			BOM-DEL(2)	BOM-DEL-BKK	
Total	26	1	14			11		

FRA—Frankfurt, LAX —Los Angeles, ANC —Anchorage, IAD —Washington, D. C.,
 JFK —New York, BKK —Bangkok, DEL —Deli, BOM —Mumbai, Sin —Singapore,
 MNL —Manila, TPE —Taipei, PEK—Peking, SHA—Shanghai

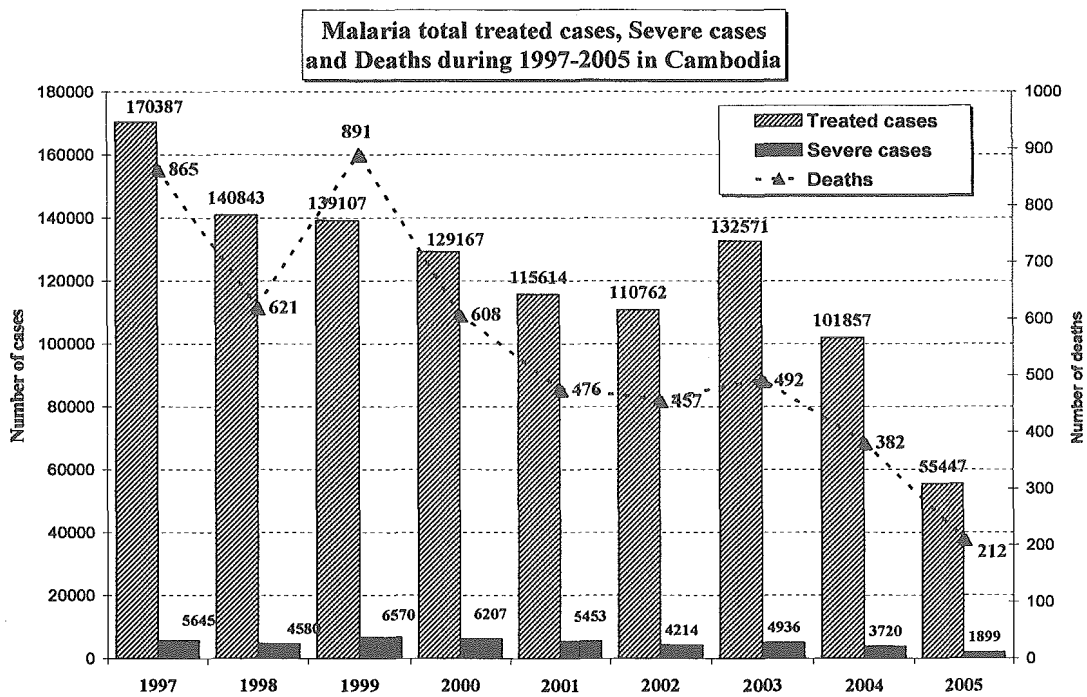
(作成 長谷山 路夫)

図1 タイにおけるマラリア感染状況の変化 (感染者数と熱帯熱・三日熱マラリアの比率)



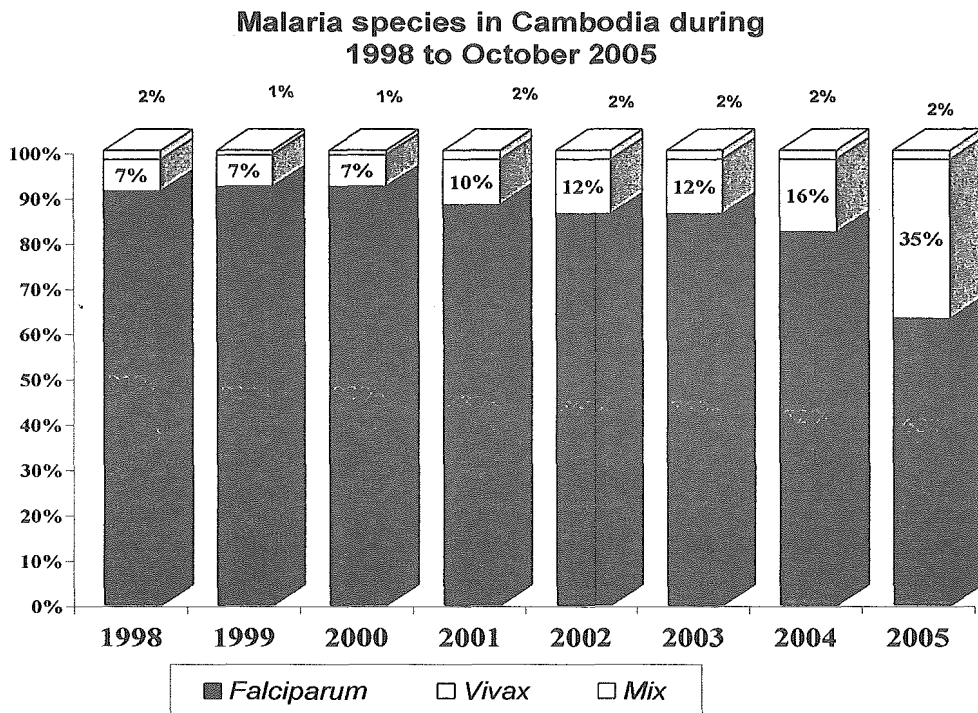
(原図 Jetsumon Prachumsri)

図2 カンボジアにおけるマラリア状況の変化 (感染者数・死亡者数の変化)



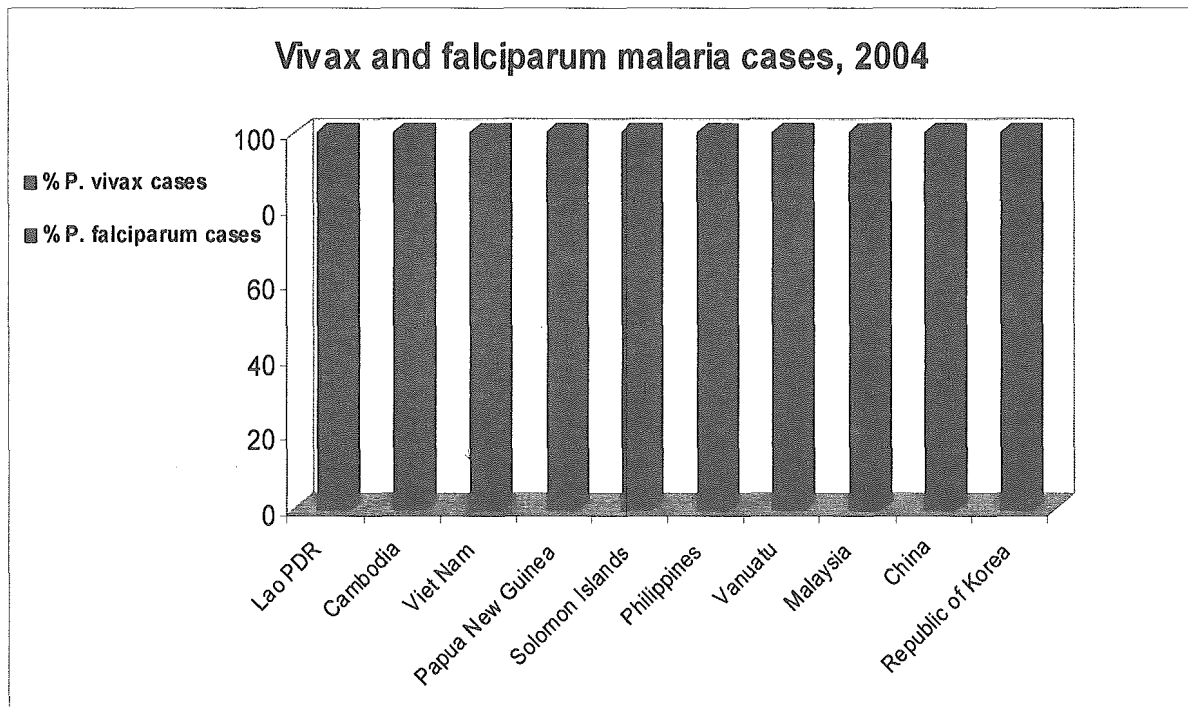
(原図 Duong Socheat & Muth Sinuon)

図3 カンボジアにおけるマラリア感染状況の変化（熱帯熱・三日熱マラリアの比率）



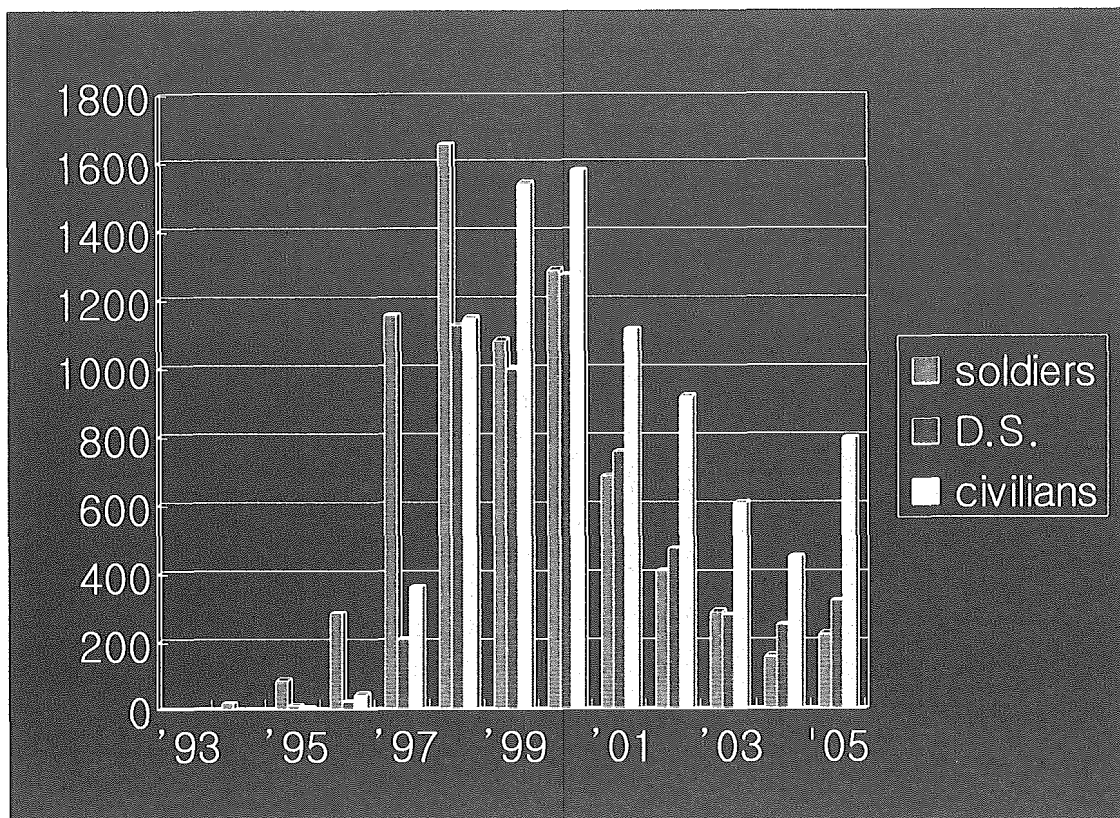
(原図 Duong Socheat & Muth Sinuon)

図4 アジア・太平洋諸国における三日熱・熱帯熱マラリアの状況



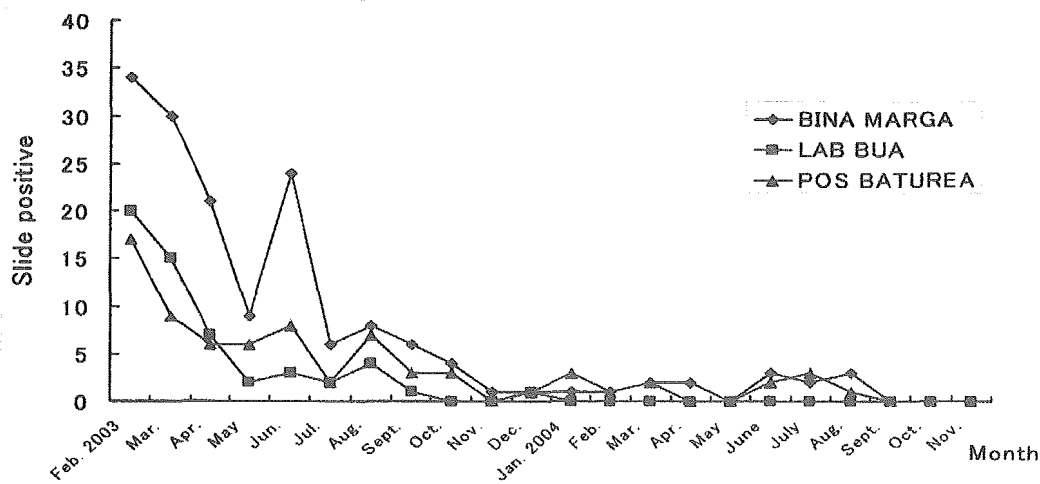
(原図 Kevin Palmer, David Bell & Eva Christophel)

図5 韓国における三日熱マラリア感染者数の推移



(原図 Hyeong Woo Lee)

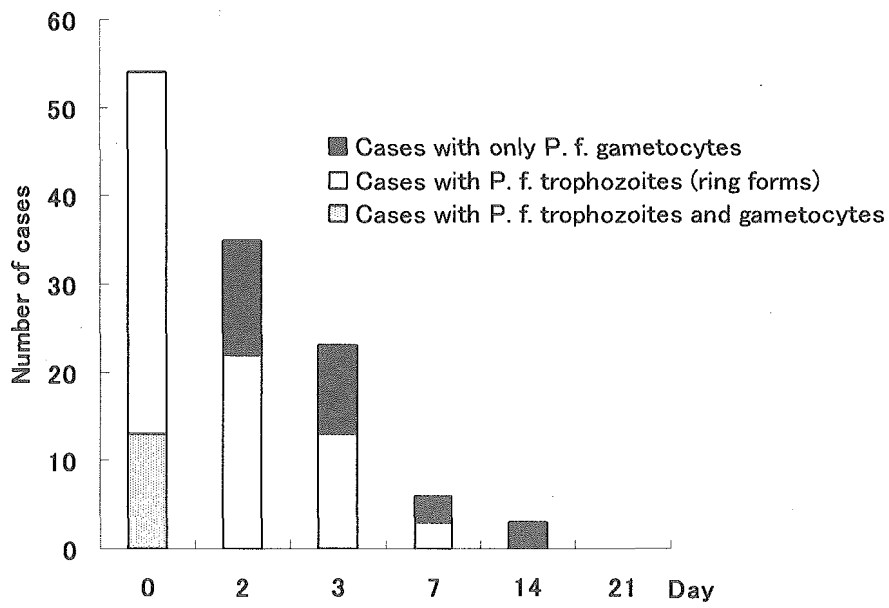
図6 治療的介入の強化によるマラリア感染者数の減少 (インドネシア、ロンボク島)



Parasite positive rate of suspected cases by subvillage and month in 2003 and 2004

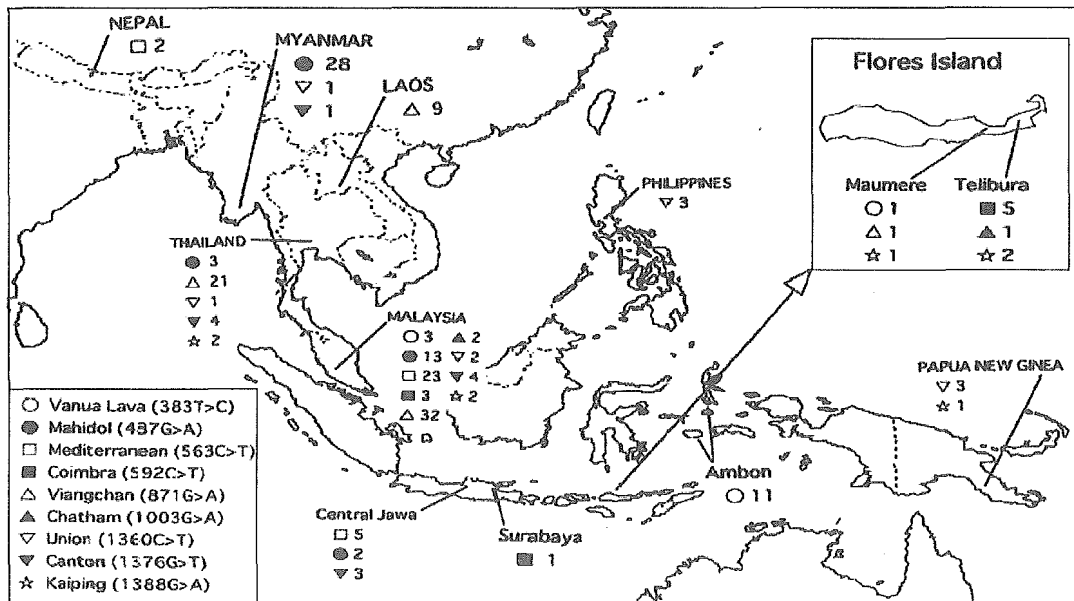
(原図 神原 廣二)

図7 アルテスネートとアモディアキン併用療法による速やかなマラリア原虫の消失



(原図 神原 廣二)

図8 東南アジアにおける G6PD 異常症の疫学



(原図 川本文彦 松岡 裕之)

図9 輸入マラリアの種類と推定される感染地（2004-2005年）

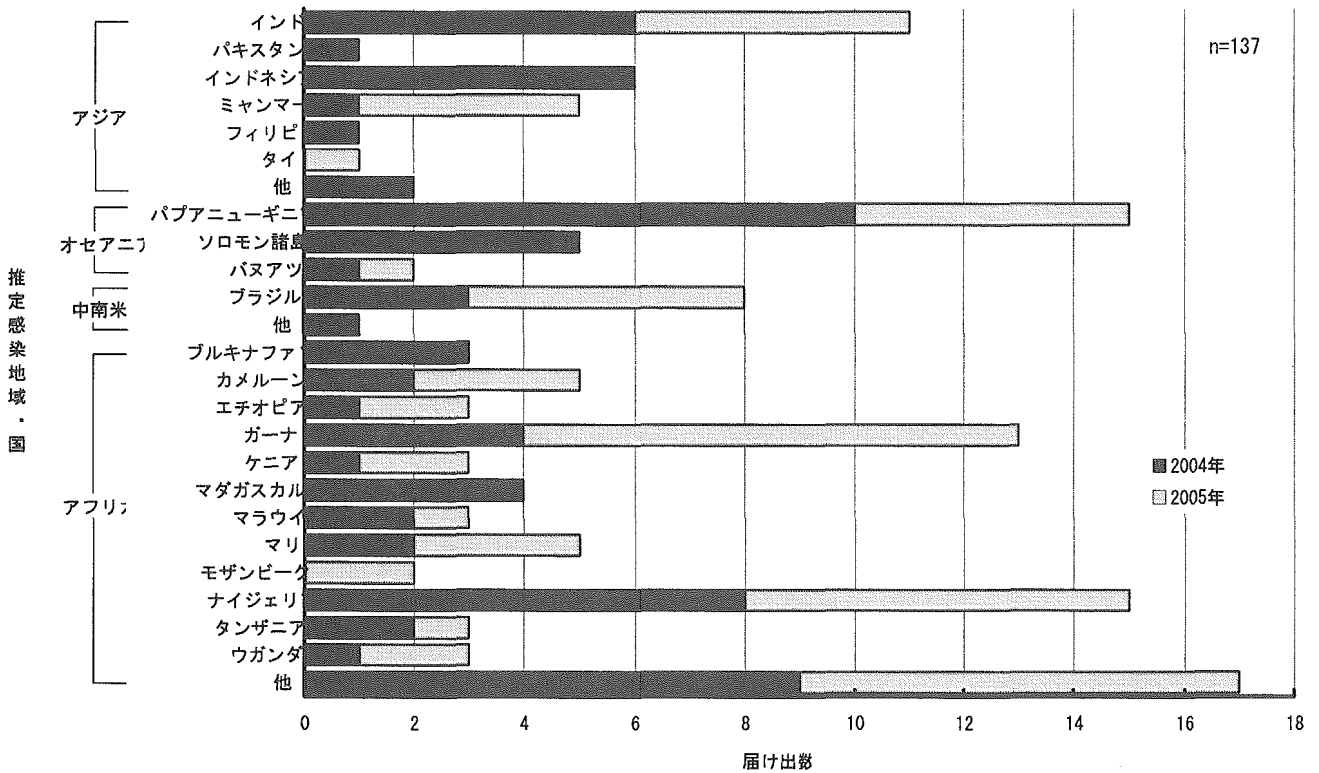
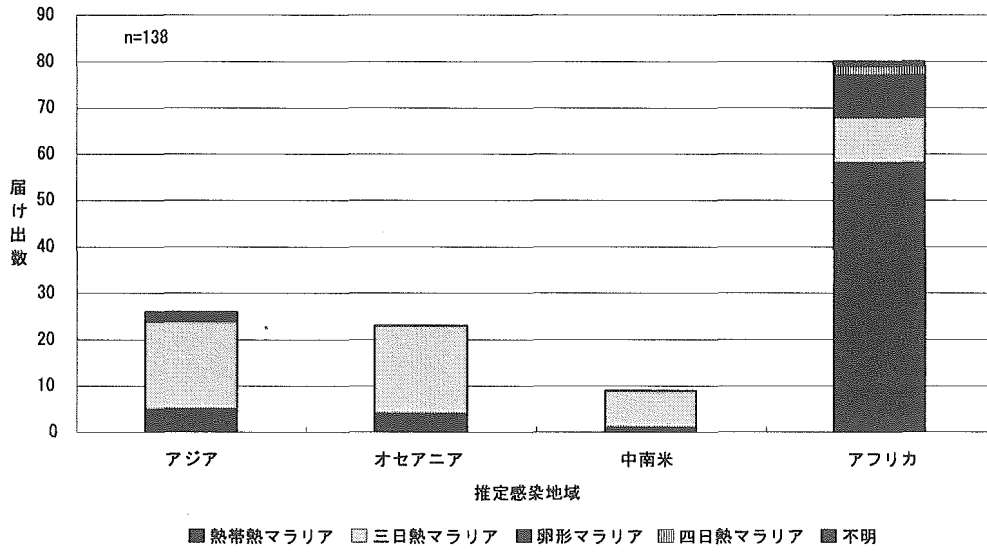


図2. 2004年～2005年のマラリア届け出症例における推定感染地域・国

(原図 木村 幹夫)

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

アジアで流行している感染症の我が国への侵入監視の強化に関する研究
アジア・太平洋地域におけるマラリア感染状況と疫学的指標の変化
ーソロモン諸島におけるマラリア感染状況の変化を例としてー

分担研究者 大前比呂思 （国立感染症研究所 室長）
協力研究者 亀井喜世子 （帝京大学医学部 助教授）

ソロモン諸島国におけるマラリア感染状況の変化を 2000-2002 年におこった民族紛争の前後で検討し、併せて既存の疫学的指標の有用性を検討した。ソロモン諸島国は、1990年代、Annual Incidence が年間 400/1000 を超えるマラリアの高度浸淫地として知られたが、対策の成功によって、1997 年以降は Annual Incidence が年間 200/1000 以下にまで改善した。その後、民族紛争などで国家的なマラリア対策が困難な時期が続いたが、幸い明らかなマラリア再興の兆候を見せることなく経過している。その理由の一つとして、民族紛争によって生じた交通の制限によって、マラリア感染者の移動も制限され、新しいマラリア感染が減少した可能性がある。しかし、今回、Active Case Detection(ACD)として行った村落での横断的一斉調査では、マラリア感染率は 30%以上となり、1996 年の調査と同様の高い感染率を示した。ただし、三日熱マラリアが感染者の 60%以上を占め、1990年代の熱帯熱マラリアの比率と逆転していた。現在も、病院や診療所を受診した有症状者を中心とした Passive Case Detection(PCD)では、熱帯熱マラリアの比率が 80%近くを占めている。マラリア対策が進み、典型的な症状を示す熱帯熱マラリア感染者が減少すると、従来の PCD に頼った疫学的指標だけでは、実際のマラリア感染状況が把握できない可能性が示唆され、今後は ACD も含めたモニタリングの手法と体制の確立が重要と思われた。

A. 研究目的

ソロモン諸島は、1990 年代マラリア感染率が高く、1992 年には Annual Incidence が 440/1000 と、国民の半数近くが年 1 回はマラリアに罹患する状況であった。その後、薬剤浸漬蚊帳の使用やクロロキンを中心とした早期治療によって、1997 年には Annual Incidence が 200/1000 以下に改善した¹⁾。同時にマラリア感染の中心が熱帯熱マラリアから三日熱マラリアに移行していく傾向もみられたが、その後発生した民族紛争によって、国家的なプランに基づく系統的なマラリア対策の実施が困難な状況が続いた。感染の実態についても、住民の

移動が制限されると共にモニタリング体制が崩れた為、なかなか把握できなかった。

ここ数年、政治状況は落ち着きを取り戻したが、まだまだ各地で交通が寸断され、保健・医療サービスへのアクセスは、困難な状況が続いている。そこで、現在のソロモン諸島におけるマラリアの疫学的状況を的確に判断し、アジア・太平洋諸国のネットワークの中で情報を交換すると共に、今後の対策に有用な基本的情報を得る為、1990年代に疫学的調査が行なわれた地域を対象として、再び横断的調査を行って比較検討することとした。

B. 対象・方法

2006年2月、ソロモン諸島のガダルカナル島北東部(図)において、全村民を対象としたマラリアの調査を行った。対象地となった地域:Bは、ソロモン諸島国の首都A:ホニアラ市と直線で50kmのところであり、かつては直通のバス路線もあって、人の往来も盛んであった。しかし、民族紛争後は、破壊された橋の修復が遅れたこともあり、車道から1時間歩かなければ村に到達できない状態が続いている。現在では、首都との人の往来も、従来の10分の1以下にまで減少してしまった。

今回対象となった村落群で、一斉検査に参加した住民の構成は表1のとおりである。予測される実際の年齢構成より、10才以下の若年者と51才以上の高齢者がやや多くなったが、男女比はほぼ同じとなった。

C. 結果

マラリア感染率は、全体では32%と高くなった(表2)。特に20才以下の若年層では、40%を越す感染率となった。基本的には、年齢が上昇すると感染率は低下する傾向がみられたが、40才代では比較的高い感染率がみられた。男女別で比較すると、例数は限られるものの、30-40才代の男性では、同年齢層の女性より熱帯熱マラリアの感染数率が高い傾向がみられた(表3,4)。

D. 考察

2004年度のマラリアのAnnual Incidenceは、ソロモン諸島全体では191/1000、ガダルカナル島では399/1000と報告されている²⁾。いずれも数値も1990年代前半と比較するとよいが、民族紛争直前の1999年の155/1000、150/1000と比較すると悪化している。今回の村落における一斉調査においても、マラリア感染率は30%と高く、表5に示す同一村落における1996年の調査結果と比べても、僅かながら増加していた。ただし、1996年にはマラリア感染者の80%

を熱帯熱マラリアが占めていたのに対し、2006年の調査ではその割合は35%にとどまった。また、1996年の調査では、熱帯熱マラリアは若年層で感染率が高くなる傾向がみられたが、2006年の調査では、むしろ比較的年齢の高い層の男性で、熱帯熱マラリアの感染率が高くなった。

現在、ソロモン諸島におけるマラリア感染に全国的な関する統計としては、病院や診療所を受診し、マラリアと診断された例を中心とするPassive Case Detection(PCD)で確認された患者の報告を利用している。この有症状者による2004年の統計によると、熱帯熱マラリアの占める割合は、ソロモン諸島では71.4%、ガダルカナル島では80%である。かつて、熱帯熱マラリアが多かった頃は、この比率は、表5でも示されるように一斉検査で得られた感染率でも、ほぼ一致していた³⁾⁻⁵⁾。しかし、今回の一斉調査、Active Case Detection(ACD)では、むしろ三日熱マラリアの方が多くなり、PCDで得られた比率との間で乖離がみられた。今回の調査において、三日熱マラリア感染が確認された村民のうち80%以上が無症状であり、従来のPCDだけでは、症状の乏しい三日熱マラリア感染の実態が把握できない可能性が高い。

また、熱帯熱マラリアとは異なって肝内休眠型のステージを有し再発することが多い三日熱マラリアでは、感染率が高いことが、必ずしもその地域で新しいマラリア感染の頻度が高いことを意味するとは限らない。また、肝内型に対して効果のあるプリマキンは、ソロモン諸島では売薬としては入手が難しいので、特に交通機関や流通が限られた地域では、不十分な治療しか受けられなかった可能性がある。さらに、プリマキンによって溶血を起こすG6PD欠損症に関する検査が、殆ど行われていないことも、村落における安全なプリマキン治療に

対する制限になる。

ところで、かつて同一対象地域で、熱帯熱マラリア原虫集団の遺伝的多様性をメロゾイト表面タンパク質1 (*mosp1*) 遺伝子の多型で検討したところ、地域に分布する対立遺伝子の数、異なる対立遺伝子の多重感染率、及び、一人当りの対立遺伝子の数は、東南アジアに比して、有意に少なくなった6)。ただし、数年のうちに頻度の高いハプロタイプの型が変化する傾向も指摘された。この現象は他の地域との交流を反映すると推測されたが、今回得られた熱帯熱マラリアを同様な手法で分析すれば、村落内における熱帯熱マラリアの新感染の頻度の変化について、検証できるかもしれない。

表6は、1996年に行った山岳地の村落:Cでのマラリア感染状況の調査結果を示したものである。総体的に山岳部での感染率は低かったが、今回の一斉調査と似たような傾向を示していた。

ソロモン諸島におけるマラリア媒介蚊の中心は、*Anopheles farauti* であるが、この媒介蚊は、山岳部には殆ど生息していない。山岳部での媒介蚊の中心は、*An. punctulatus* であるが、この蚊のマラリア原虫伝播能力は、*An. falauti* に比べるとかなり低い。従来、マラリアの高度浸淫地だった村落のマラリア感染のパターンが、山岳地域に似てきたのは、実際に新たにマラリア感染のおきる頻度が、現在、かなり減少してきている可能性がある。今後は、媒介蚊の調査を併せて行うと共に、乾季にもマラリア流行のパターンを調査する必要があると思われた。

文献

1) Malaria Control Programme, Annual Report 1997, Vector Borne Disease Control Programme, Ministry of Health & Medical Service, Solomon Islands 1998

2) National Vector Borne Disease Control Programme, Annual Report 2004, Bakote'e B. & the senior staff of SIMTRI & VBDCP, Ministry of Health & Medical Service, Solomon Islands 2004

3) The usefulness and limitation of clinical diagnosis in primary health care for malaria control, Ultrasound as a technique for malaria epidemiologic surveys, Ohmae H, Mizushima Y, Kawamoto F, Uchida Y, Kato H, Kawabata M, Tanaka T, Leafasia J, Bobogare A, Ishii A. Malaria Research in The Solomon Islands (edited by Ishii A, Nihei N & Sasa M) :51-63. 1998

4) Malaria Infection and Human Behavioral Factors: A stochastic model analysis for direct observation data in the Solomon Islands. Nakazawa M, Ohmae H, Ishii A, Leafasia J. Am J Hum Biol 10:781-789. 1998

5) Recombination-based diversity of *Plasmodium falciparum msp1* in Populations from the Solomon Islands. Sakihama N, Ohmae H, Bakote'e B, Kawabata M, Hirayama K, Tanabe K. Am J Trop Med & Hyg 74:31-40. 2006

F. 研究発表

(1) 論文発表

Recombination-based diversity of *Plasmodium falciparum msp1* in Populations from the Solomon Islands. Sakihama N, Ohmae H, Bakote'e B, Kawabata M, Hirayama K, Tanabe K. Am J Trop Med & Hyg 74:31-40. 2006

(2) 学会発表 なし

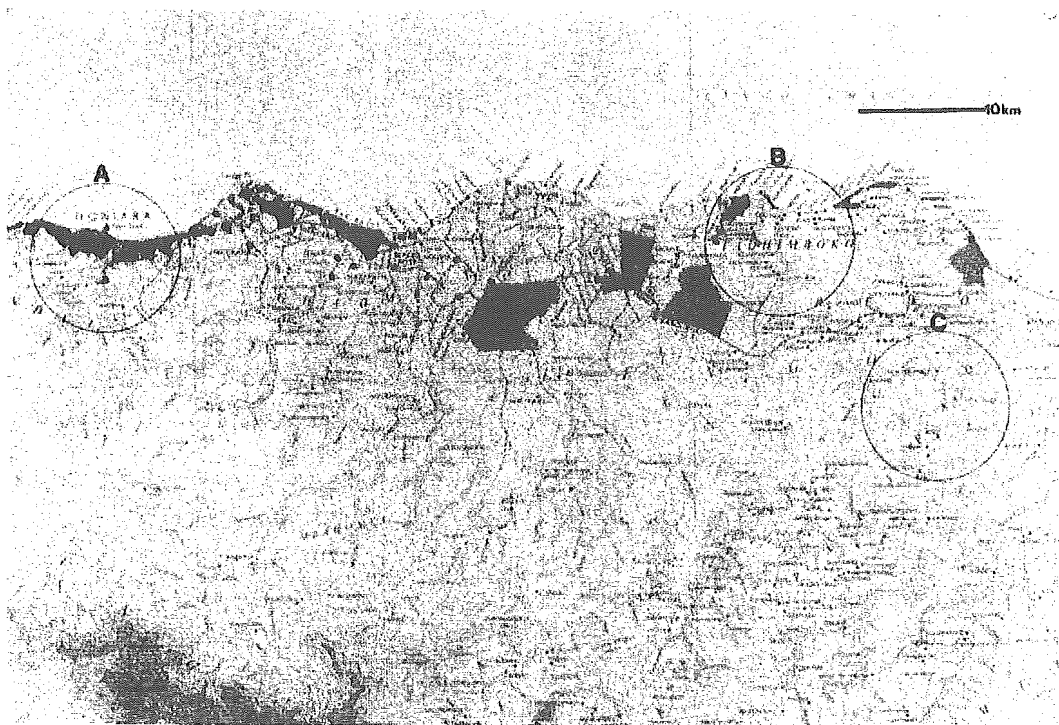


図 ソロモン諸島、ガダルカナル島北東岸のマラリア浸淫地

表1 対象となった村民の構成

年齢	男性	女性	計
～ 10	51	53	105
11～ 20	7	12	19
21～ 30	5	11	16
31～ 40	15	21	36
41～ 50	4	9	13
51～	14	15	29
計	96	121	217

表2 村落群：Bにおけるマラリア感染の状況

年齢	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	混合	計	感染率(%)
～ 10	13	29	1	44 / 105	41.9
11～ 20	3	5	0	8 / 17	47.1
21～ 30	3	1	0	4 / 16	25.0
31～ 40	6	1	0	7 / 36	19.4
41～ 50	2	3	0	5 / 13	38.5
51～	2	0	0	2 / 29	6.9
計	29	39	1	69 / 217	31.8

表3 村落群：Bにおけるマラリア感染の状況（男性）

年齢	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	混合	計	感染率(%)
～10	8	13	1	22 / 51	43.1
11～20	2	2	0	4 / 7	
21～30	1	0	0	1 / 5	
31～40	5	1	0	6 / 15	40.0
41～50	1	1	0	2 / 4	
51～	1	0	0	1 / 14	7.1
計	18	17	1	36 / 96	37.5

表4 村落群：Bにおけるマラリア感染の状況（女性）

年齢	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	混合	計	感染率(%)
～10	5	16	0	21 / 53	39.6
11～20	1	3	0	4 / 12	33.3
21～30	2	1	0	3 / 11	27.2
31～40	1	0	0	1 / 21	4.8
41～50	1	2	0	3 / 9	
51～	1	0	0	1 / 15	6.7
計	11	22	0	33 / 121	27.3

表5 村落群：Bにおけるマラリア感染の状況（1996年）

年齢	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	混合	計	感染率(%)
～10	23	8	3	34 / 95	35.8
11～20	6	1	1	8 / 21	38.1
21～30	3	0	0	3 / 12	25.0
31～40	2	3	0	5 / 22	22.7
41～50	1	1	0	2 / 11	27.3
51～	2	0	0	2 / 25	8.0
計	38	13	4	51 / 186	29.6

表6 山岳部の村落におけるマラリア感染の状況（1996年）

年齢	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	混合	計	感染率(%)
～10	10	14	2	26 / 88	29.5
11～20	2	3	1	6 / 19	31.6
21～30	1	2	0	3 / 10	30.0
31～40	4	1	0	5 / 32	15.6
41～50	2	2	0	4 / 23	17.4
51～	2	0	0	2 / 17	11.8
計	21	22	3	46 / 189	24.3

アジアで流行している感染症の我が国への侵入監視の強化に関する研究
ソロモン諸島における熱帯熱マラリア原虫メロゾイト表面抗原の遺伝子多様性

分担研究者 田辺 和裕 大阪工業大学工学部

研究要旨

熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) メロゾイト表面タンパク質-1 (MSP-1) の遺伝子多様性は有性生殖減数分裂時における対立遺伝子間の組換えによって生じる。マラリア侵淫地であるソロモン諸島国ガダルカナル島における MSP-1 遺伝子 (*msp1*) の遺伝子多様性と組換え頻度を調べ、流行度のより低いタイ及びバヌアツと比較した。*msp1* の 5' recombinant type (5'側可変領域における組換え型)、3' sequence type (3'側保存領域のシーケンスタイプ) 及び *msp1* ハプロタイプ (両者の組み合わせ) について調べた。ソロモン諸島、バヌアツ、タイの間では、5' recombinant type 及び、*msp1* ハプロタイプの分布には明らかな地域差が認められた。ガダルカナルでは患者一人当たりの 5' recombinant type 数の平均値 (感染多重度) がタイよりも低かった。また、ガダルカナルの原虫集団内の *msp1* ハプロタイプの数はタイよりも少なく、バヌアツと同程度であった。*msp1* 内の連鎖不平衡は、ガダルカナルにおいてタイよりも強かった。以上の結果は、*msp1* の組換えは単にマラリア伝播度の強弱で決まるものではなく、集団内に存在する MSP-1 対立遺伝子の数、及び、感染多重度にも依存することを示す。

A. 研究目的

熱帯熱マラリアに対するワクチンの開発において大きな障害となっているものの一つに、ワクチン候補抗原の遺伝的多様性があげられる。抗原遺伝子の多様性はマラリア流行地によって大きく異なる。従って、有力なワクチン候補であるメロ

ゾイト表面タンパク質 1 (MSP-1) においてもその遺伝子 (*msp1*) の多様性の地理的差異を調べる必要がある。MSP-1 対立遺伝子の多様性は主に組換えによって生じる。一般的に、マラリア伝播の強い地域では有性生殖の頻度も高くなるので、*msp1* の組換え頻度も上昇すると考えられ

ている。しかし、我々は南西太平洋バヌアツにおいてはマラリア伝播度がそれほど低くはないにもかかわらず、msp1 の組換えがほとんど起っていないという事を明らかにした (Sakihama et al, 2001)。本研究ではバヌアツに隣接し、マラリア伝播が非常に強いソロモン諸島ガダルカナル島の熱帯熱マラリア原虫集団における MSP-1 対立遺伝子の多様性を調べ、バヌアツ、及び、タイのそれと比較することによって msp1 多様性発生の遺伝的機構を解明する。

B. 研究方法

1995年7月から1996年3月にかけて、ソロモン諸島ガダルカナル島北部の3地域においてマラリア感染者90人から *P. falciparum* を分離した。3地域とサンプルの内訳は以下である。A 地域はホニアラ市内の病院の外来患者 (40株) から、B 地域は Kaotave, Tadhimboko, Nugalitav の3村 (26株) の児童を中心としたマラリア調査から、C 地域は Ruavatu 村 (24株) のマラリア調査から。感染血液から熱帯熱マラリア原虫の DNA を QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) によって抽出した。ガダルカナル島 B 地区において1994年に採取した原虫株、バヌアツ及びタイの原虫株はすでに報告している。(Sakihama et al., 1999; Sakihama et al, 2001; Sakihama et al., 2004)

msp1 ハプロタイプは我々の PCR タイピング法を用いた。(Sakihama et al., 2004)

5' recombinant type (5'側可変領域における組換え型)、3' sequence type (3'側保存領域のシーケンスタイプ) 及び msp1 ハプロタイプ (両者の組み合わせ) について調べた。タイのサンプルについては改良されたタイピング法で再度タイピングを行ない、新旧のタイピング法の相違による不一致をなくした。msp1 3'側 (ワクチン候補の19kD断片領域部分) の DNA シーケンスは Big Dye を用いた直接シーケンス法によって得た。対立遺伝子多様度は Nei (1987) の指数 (h) によった。msp1 における組換え頻度の推定は msp1 多型ブロック及び多型塩基サイトの連鎖不平衡解析 R^2 -test によった。

クロロキン耐性遺伝子 (pfprt) の多型を見るため、同遺伝子第2エクソン領域468塩基をシーケンスによって調べた。pfprt は msp1 ハプロタイプの単独感染株、1994年の30株及び1995-96年の47株について調べた。

インフォームドコンセントは血液提供者 (児童の場合はその親) から得た。本研究はソロモン諸島国の医学研究倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ガダルカナルの3地域では5' recombinant type、及び、msp1 ハプロタイプの分布には有意な差は認められなかった。また、季節変動も認められなかった。しかし、1994年と1995-96年の間では有意な変化が認められた。ソ