

厚生労働科学研究費補助金

平成18年度

新興・再興感染症研究事業

ウエストナイルウイルス侵入に備えての診断、予防対策への

基盤的研究（H17－新興－一般－018）

総括研究報告書

平成19（2007）年3月

主任研究者 倉 根 一 郎

（国立感染症研究所）

目 次

I. 総括研究報告

ウエストナイルウイルスの侵入に備えての診断、予防対策への基盤的研究	1
-----------------------------------	---

主任研究者：倉根一郎（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

II. 分担研究報告

WNV 侵入時における患者発生情報の公開方法の検討	17
---------------------------	----

分担研究者：岡部信彦（国立感染症研究所・感染症情報センター）

WNV 侵入前における WNV 感染症の認知状況と支払い意思額の検討	20
------------------------------------	----

分担研究者：岡部信彦（国立感染症研究所・感染症情報センター）

日本人デング熱患者における抗ウエストナイルウイルス交差抗体に関する検討	26
-------------------------------------	----

分担研究者：高崎智彦（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

2003～2006 年国内における蚊からのウエストナイルウイルス検出成績	30
--------------------------------------	----

分担研究者：小林睦生（国立感染症研究所・昆虫医科学部）

野外より採集されたアカイエカとチカイエカの寿命について	39
-----------------------------	----

分担研究者：小林睦生（国立感染症研究所・昆虫医科学部）

マルチプレックス PCR 法による日本産アカイエカ、チカイエカおよびネッタイエカの簡易判別法	44
--	----

分担研究者：小林睦生（国立感染症研究所・昆虫医科学部）

富山県における蚊の発生調査とウイルス保有調査	54
------------------------	----

分担研究者：滝澤剛則（富山県衛生研究所・ウイルス部）

鳥類における WNV 検出法および抗 WNV 抗体検出法の確立に関する研究	62
---------------------------------------	----

分担研究者：山田章雄（国立感染症研究所・獣医科学部）

北海道のカラス類におけるウエストナイルウイルスの疫学調査に関する研究	70
------------------------------------	----

分担研究者：前田秋彦（北海道大学大学院・獣医学研究科）

ウエストナイル熱ワクチンの開発	73
-----------------	----

分担研究者：森田公一（長崎大学・熱帯医学研究所）

日本脳炎ウイルス中和抗体保有マウスのウエストナイル不活化ワクチンによる免疫応答の検討	79
--	----

分担研究者：高崎智彦（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

遺伝子組換えを用いたウエストナイルウイルスサブユニットワクチンの開発・・・・・・・・	85
分担研究者：小島朝人（国立感染症研究所・感染病理部）	
日本脳炎ウイルス Virus-like Particles(VLP)のワクチン効果の検討—アジュバント併用投与効果の検討—	89
分担研究者：森 康子（医薬基盤研究所・基盤研究部）	
治療法開発のためのウイルス高病原性機序の解明・・・・・・・・	93
分担研究者：佐多徹太郎（国立感染症研究所・感染病理部）	
弱毒化ウエストナイルウイルス（WNV）の作製に関する研究—WNV E 蛋白質糖鎖付加の粒子形成と細胞変性作用への影響—	96
分担研究者：前田秋彦（北海道大学大学院・獣医学研究科）	
ウエストナイルウイルスによる脳炎発症に関わる T 細胞の解析・・・・・・・・	103
分担研究者：鈴木隆二（国立病院機構相模原病院・臨床研究センター）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・	110

総括研究報告書

ウエストナイルウイルス侵入に備えての診断、予防対策への基盤的研究

主任研究者：倉根一郎（国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長）

研究要旨：

本研究においては、わが国におけるウエストナイルウイルス対策のための総合的科学基盤を確立することを目的として、社会学・疫学研究、検査・診断研究（予防・治療法研究、蚊検査法研究、鳥検査法研究）、予防・治療法研究（ワクチン開発基盤研究、病原性治療法基礎研究）の3項目に分けて遂行した。社会学・疫学研究においては、(1) ウエストナイル熱流行状況に関する国民向け情報をホームページに掲載し国民の啓発を行った。(2) ウエストナイル熱予防対策用CD-R説明書およびQ&A冊子を作成し啓発を行った。(3) ウエストナイル熱に関する国民の理解状況を明らかにした。検査・診断研究においては、(1) ウエストナイル熱・脳炎の病原体・血清検査法の改良を行い、国内各施設に技術移転した。(2) ウエストナイル熱疑い患者検体を検査したが、陰性であった。(3) 国内におけるウエストナイルウイルス媒介蚊の分布域の拡大状況、また定点での消長を明らかにした。(4) 媒介蚊からのウイルス分離法、遺伝子検出法を確立した。検査した蚊はすべて陰性であった。(5) 鳥類からのウエストナイルウイルス遺伝子、抗体検出法を確立した。国内の鳥類における抗体保有状況を検査しすべて陰性であった。予防・治療法研究においては、(1) 組織培養細胞由来不活性化ワクチンの試験的作製を行い、動物における防御能を示した。さらに安全性試験により安全性を確認した。(2) 日本脳炎ウイルスとのキメラワクチンを候補として作製した。(3) サブユニットワクチン候補として中空粒子による中和抗体誘導を明らかにした。(4) フラビウイルスワクチンにおけるポリ・グルタミン酸のアルミアジュバント効果を確認した。(5) ウエストナイル熱、脳炎の病態解明のための動物モデルを作製した。(6) ウエストナイル脳炎における脳内の細胞性免疫解析法を確立した。以上の研究によりウエストナイルウイルスに対する総合的な厚生労働行政施策を策定するため科学的基盤および情報基盤を進展させた。

分担研究者：

岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター センター長）

小島朝人（国立感染症研究所感染病理部 室長）

小林睦生（国立感染症研究所昆虫医科学部 部長）

佐多徹太郎（国立感染症研究所感染病理部 部長）

鈴木隆二（国立病院機構相模原病院臨床研究センター 室長）

高崎智彦（国立感染症研究所・ウイルス第一部 室長）

滝澤剛則（富山県衛生研究所 部長）

森田公一（長崎大学熱帯医学研究所 教授）

山田章雄（国立感染症研究所獣医科学部 部長）

前田秋彦（北海道大学大学院獣医学研究科 助教授）

森 康子（医薬基盤研究所基盤研究部 部門長）

A. 研究目的

ウエストナイル熱・脳炎は北米大陸においては 2006 年にも引き続き多くの患者発生が報告されている。また、2005 年には日本でも初めて輸入ウエストナイル熱患者が確認された。

さらに近年シベリア等世界の他の地域においても流行やウイルスの侵入が報告されている。このような状況からウエストナイルウイルスはわが国にとっても大きな脅威であると考えらるべきである。現在、ウエストナイルウイルスは未だわが国へは侵入していないが、高感受性を有するトリや蚊は日本国内にも存在することから、仮にわが国に本ウイルスが侵入した場合には急速に日本各地に侵淫することも予想される。また輸血、臓器移植、母乳、透析、経胎盤感染等、蚊の吸血以外の経路による感染対策も必要となる。また、国内への侵入に備えたワクチンの早急な整備も必要となる。さらに、海外において感染した疑い患者が帰国した場合には、迅速な検査による確定診断が必要となる。従って、ウエストナイルウ

イルス感染対策としてウイルス、ヒト、蚊、トリ等多面的な研究が要求される。

目的：ウエストナイルウイルス対策のための総合的科学基盤の確立を目的とする。以下の 7 つの目標を有する。1) 世界のウエストナイル熱流行状況の把握と流行マップの作成等により、国民のウエストナイル熱・脳炎に対する理解を深める、2) より安全な抗体検査法の確立、ウイルス検出法の確立と標準化、国内各施設への技術移転、およびウエストナイルネットワークの構築を行う、3) 国内への侵入に備えたワクチンの早急な整備のための基盤確立する、4) 感染蚊検査法の確立、標準化、及び国内各施設への技術移転、および日本における媒介蚊の感受性を明らかにする、5) 感染トリ検査法の確立、標準化、及び国内各施設への技術移転を行う、6) 治療法開発に向けてのウエストナイルウイルス高病原性機序を解明する、7) ウエストナイルウイルスに対する防御免疫を解明する、ことにより新たな治療法開発への基盤を確立する。本研究の研究成果は我が国において、北米

におけるようなウエストナイル熱・脳炎の大流行を防ぎ、国民の健康を守り、社会の安定を維持することに貢献する。

B. 研究方法

本研究は主任研究者倉根、分担研究者 12 名（岡部、小林、山田、高崎、森田、小島、森、佐多、前田、鈴木、滝澤）が遂行した。本年度は当初の研究計画に沿い、疫学研究、検査・診断研究（予防・治療法研究、蚊検査法研究、鳥検査法研究）、予防・治療法研究（ワクチン開発基盤研究、病原性治療法基礎研究、防御免疫基盤研究）に関して研究を進めた。国内におけるウエストナイル熱の理解状況、病原体・遺伝子検査法の確立、感染蚊・感染鳥検出のための検査法の確立、ワクチン及びアジュバント開発の基盤的研究、及びウイルスの高病原性解明のためのモデル開発、病原性の分子基盤の解明、を行なった。研究はこれらの各分担研究が独立した科学的事実の集積にとどまることなく、有機的に関連して進められるよう主任研究者の責任を持って進められた。さらに、確立した技術の国内各機関への技術移転、継続的な改訂を行なうことにより、日本全体におけるウエストナイル検査システム網の充実を行なう等、研究成果が行政施策に直結しうるように遂行した。

（倫理面への配慮）

ヒト検体を用いる場合には、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各研究機関における倫理委員会において承認を得た上で研究を遂行する。研究対象者に対して、研究の目的、個人の不利益、危険性に対して十分に説明し、倫

理委員会により承認されたインフォームド Consent にサインあるいは捺印を得た上で遂行する。動物を用いる実験の倫理面においては、各研究機関の動物実験委員会において審査し承認を得た上で行なった。

C. 研究結果

1. ウエストナイルウイルスの認知に関する研究

最近渡航を経験したもの、もしくは渡航を予定しているものを対象にウエストナイルウイルス（WNV）感染症の認知状況を把握し、啓発を行うべき対象・啓発方法を特定することを目的とした。対象は年齢が 20-69 歳であり、過去 3 年間に海外渡航歴とあるもの、もしくは将来 1 年間に渡航予定があるものとした。第 1 次調査で渡航歴（渡航予定）の有無と渡航先を質問し、2 次調査においては、渡航歴（渡航予定）のあるものを対象に、①基本情報（性・年齢など）と②渡航情報（渡航期間、渡航先）、③WNV 感染症の認知状況[西ナイル熱（ウエストナイル熱）を見聞きしたことがあるか否か、感染経路、死亡リスクの高い年齢群]について質問した。また、⑤日常生活と海外渡航時における蚊対策方法、⑥渡航時の感染症情報の収集方法や情報源、⑦WNV 侵入前の現時点での予防対策に関する支払い意思額（WTP：willingness to pay）について質問した。WNV 感染症の認知率[ナイル熱（ウエストナイル熱）を見聞きしたことがあるか否か、感染経路、65 歳以上の高い死亡リスクの全てを正しく理解していたものの割合]は全体の 2%であった。また、認知率は 10 回以上の渡航歴があるもの、50 歳代男性において高かった。対象者 2102 人のうち、

「渡航先の感染症流行を気にする」且つ「渡航先の感染症情報を入手する」と解答した者は、735 人（35%）であった。735 人のうち、最も役にたった感染症情報の入手方法は 20-50 歳代においてインターネット、60 歳代においてはパンフレットであった。インターネットの情報源として最も利用割合が高いのは、「公的機関（保健所・検疫所・国立感染症研究所・厚生労働省・外務省）」、パンフレットの情報源として最も利用割合が高いのは「旅行代理店」であった。予防における支払い意思額は約 8 千円であった。国内における WNV 感染症の認知率が低いことが把握され、現段階においては、全ての渡航者に WNV 感染症の情報提供が必要であると考えられた。また、海外旅行等を扱ったウェブサイトにおいては、容易に検疫所や国立感染症研究所のホームページにリンクするように工夫する、旅行代理店では感染症に係るパンフレットの配布することによって、多くの渡航者に対して感染症情報を提供できることが示唆された。

2. ウエストナイルウイルス侵入時における患者発生情報の公開方法に関する研究

ウエストナイルウイルス侵入時における情報公開として、GIS（地図情報）を提供する体制を整え、日本で国内発生があった場合の疫学情報をわかりやすく公開するかを検討した。架空住所データによって等級量シグナル表示（ポイント表示）と比例シグナル表示（ポイント表示）、ある単位で集計した等級量表示（面表示）が地図上での表現方法として可能であることが分かった明らかになった。また日別データを用いて、アニメーションの表示も可能であることが

明らかになった。作業量と情報量の比較をした結果、情報公開では、ポイント表示ではなく、空間結合された表示が望ましく、その空間結合する単位は、都道府県単位で集計した等級量表示（面表示）を用いることが最適であると検討された。

3. ウエストナイルウイルス感染の検査・診断法に関する研究

1) 日本人デング熱患者における抗ウエストナイルウイルス交差抗体に関する検討：

フラビウイルス属における異なるサブグループ間の交差中和抗体の存在はしばしば報告されている。日本脳炎不活化ワクチンの接種者に黄熱ワクチン（弱毒生ワクチン）を接種した場合、ウエストナイルウイルスに対して交差中和反応を示したという報告もあり、多くの日本人のように日本脳炎ウイルスに対する免疫学的記憶がある場合、血清診断上交差反応が強くなる可能性が高い。そこで我々は、日本人デング熱輸入症例の回復期血清を用いて、IgM 抗体、IgG 抗体、中和抗体における交差抗体を検討した。日本脳炎 IgG ELISA およびウエストナイルウイルス IgG ELISA の双方で陽性であった検体が 27 例中 19 例存在した。また 1 例のみウエストナイルウイルス IgG 陽性、日本脳炎 IgG は陰性であった。この検体に関しては、ウエストナイルウイルス中和抗体が 10 倍であった。ウエストナイルウイルスおよび日本脳炎ウイルス IgG 抗体陽性の 19 検体に関して、ウエストナイルウイルス中和抗体価が 40 倍から 640 倍と高い抗体価を示した。これらの高い交差中和抗体価を示した検体のホモの血清型デングウイルスに対して中和抗体価を測定したところ 1000 倍

以上と非常に高い中和抗体価が確認された。一方、ウエストナイルウイルスおよび日本脳炎 IgG 抗体がともに陰性であった 7 血清ではウエストナイルウイルスに対する中和抗体価は全て 10 倍以下であった。日本人輸入デング熱症例の回復期血清では、ウエストナイルウイルスに対する中和抗体価が陽性（交差中和抗体）を示す検体がかんり存在することが明らかとなった。米国のウエストナイルウイルスはデング熱の流行地域である中南米にも拡大しており、これらの地域からの帰国したウイルス性と思われる発熱患者においては、血清診断において両疾患の検査を実施する必要がある。

2) ウエストナイルウイルス感染蚊検出のための遺伝子検査法の確立

① 2003~2006 年国内における蚊からのウエストナイルウイルス検出成績：

1999 年に米国で起こったウエストナイル (WN) 熱の流行は、2007 年現在でも収束の兆しは見え、特に北米大陸においては毎年多くの症例が報告されている。わが国への WN ウイルスの侵入の可能性が依然として危惧される中、我々は 2003 年 3 月から継続して蚊からのウイルス分離および検出を行ってきた。特に 2006 年は、渡り鳥の飛来地に注目した東京港野鳥公園（東京都品川区）ならびに谷津干潟（千葉県船橋市）において 6 月から 10 月にかけて定期的に、また、ロシアウラジオストックの対岸に位置する北海道サロベツ原野においては 7 月に蚊の捕集を行った。これまでの 4 年間の調査で 11 属 50 種合計 24,407 個体を捕集し、1,431 プールを作成した。これらの蚊プールは Vero, BHK21 および C6/36 細胞に接種し、

少なくとも 2 回の blind passage を経た培養上清から RNA を抽出し、RT-PCR あるいは TaqMan RT-PCR でウイルスゲノムの存在を判定した。捕集蚊はいずれもウイルスゲノムの検出において陰性であった。本年度の結果により、これまでに検査したすべての検体からウイルスは検出されなかったことが確認され、ウエストナイルウイルスの国内への侵入は未だ見られないと結論された。

② 富山県における蚊の発生調査とウイルス保有調査

ウエストナイルウイルス感染症対策として、現在の状態を把握するため富山県における蚊の発生調査とウイルス保有調査を行った。蚊の発生状況とウイルス保有状況、幼虫の発生源を調査した。蚊の成虫は、農村住宅を除く民家とカラスのねぐら近くではヒトスジシマカとアカイエカが多数捕集され、農村住宅と畜舎付近ではコガタアカイエカが捕集された。このように調査定点により種構成と発生数に違いがみられた。蚊からウエストナイルウイルスや日本脳炎ウイルスは分離されなかった。幼虫の発生源は、3 年間の調査において 184 種類 1,053 個の溜水環境を調べ、有水率 76.5%、幼虫生息率 26.9%であった。蚊の種類としては、ヒトスジシマカの幼虫が多く、しかも多数生息していることが示唆された。

③ マルチプレックス PCR 法による日本産アカイエカ、チカイエカおよびネッタイエカの簡易判別法：

アカイエカ、チカイエカおよびネッタイエカは我が国における代表的なアカイエ

カ群種蚊である。これらの蚊はウエストナイル熱の媒介蚊と考えられているが、形態的な判別が難しいため、それぞれのベクター能がいまだ評価されていない。マルチプレックス PCR の原理を応用して、これら 3 亜種の分子分類法を確立することを目指した。ACE オーソログス・アセチルコリンエステラーゼ (o-ACE) 上に見いだされた多型領域を利用してアカイエカおよびチカイエカに特異的なプライマー (ACEpal17、ACEpip2) をデザインし、3 亜種共通のプライマー 2 種 (F1457、B1246s) とともに PCR を行うことで、亜種分類を試みた。アニーリング温度やアニーリング時間を検討した結果、分子分類に最適な PCR 条件を見出すことに成功した。アカイエカ、チカイエカおよびネッタイエカのそれぞれ 3 コロニー、計 54 匹を用いて個々に PCR を行うことで、今回考案した手法が高い精度をもって亜種の判別を行うことが可能であることを確認した。さらに、今回用いたゲノム抽出法では、成虫の脚 1 本由来のテンプレートを用い、35 サイクルの PCR で十分量の DNA が増幅されること、また卵舟由来のゲノムを用いても判別可能であることが明らかとなった。

④ 野外より採集されたアカイエカとチカイエカの寿命に関する研究：

蚊成虫の野外における平均寿命は疾病媒介能力を評価する際に非常に重要な生態的パラメーターである。アカイエカおよびチカイエカの野外個体群を対象として平均寿命の評価を行った。ドライアイストラップによってアカイエカとチカイエカの成虫を捕獲し、室温 27℃、相対湿度 55% の飼育室で

砂糖水を与えて飼育し、飼育条件下での寿命を調べた。調査は 2005 年と 2006 年の 2 シーズン、感染症研究所構内、落合、春日部など数ヶ所を対象として行った。2 シーズンの調査結果はほぼ同様に、アカイエカの平均寿命 (36~37 日) の方がチカイエカの平均寿命 (17~22 日) よりも有意に長かった。実験室内で得られた生存曲線に基づいて期待寿命を求め、両種の疾病媒介能力について比較考察を行った結果、アカイエカの媒介能力のほうがチカイエカよりも高いことが示唆された。

3) 鳥類におけるウエストナイルウイルス検出法および抗ウエストナイルウイルス抗体検出法の確立に関する研究：

ウエストナイルウイルスの日本への侵入や、国内での流行の拡大には、野鳥の果たす役割も大きいと考えられる。そこで、鳥における WNV や抗 WNV 抗体を検出する方法について JEV との鑑別を考慮しながら検討した。また、鳥類の抗体保有状況を検討した。

① WNV および JEV 遺伝子検出法の確立：LightCycler による、ハイブリダイゼーションプローブを用いた Real-Time PCR、Real-Time RT-PCR を確立した。WNV では env 領域を標的として NY99, Eg101 など lineage1 を検出するものを作製した。JEV では env 領域を標的として JaGAr, Beijing など genotype3 のみ特異的に検出するものと、PolyProtein 領域を標的として genotype1, 3 とも検出するものを作製した。反応条件はすべての検出系で同一とし、一度に検討できるようにした。

② 鳥類における WNV および JEV に対する

抗体検出法の開発：抗 WNV または抗 JEV モノクローナル抗体を用いて、WNV および JEV に対する Blocking-ELISA 法を確立した。Indirect-ELISA ではトリ種と二次抗体の組み合わせによっては反応性が一様でないことがあるが、Blocking-ELISA では、トリ種に関係なく特異的抗体を比較検討することが可能であった。

③ 鳥類における WNV および JEV に対する抗体保有状況調査：渡り鳥および留鳥の WNV および JEV に対する抗体保有状況を PRNT および Blocking-ELISA を用いて検討した。検査した鳥類すべて、PRNT および Blocking-ELISA では WNV および JEV に対する抗体は検出されなかった。WNV で免疫したニワトリ血清は PRNT, Blocking-ELISA とともに JEV と若干の交差反応を示したが、WNV 感染トリ血清は交差反応を示さなかった。

④ 北海道のカラス類におけるウエストナイルウイルスの疫学調査に関する研究：北海道では、海を隔てて隣接するロシアのウラジオストックでウエストナイルウイルスが野鳥において検出されており、そのサーベイランスによる侵入監視体制を整えることが必要性である。そこで、私たちはウエストナイルウイルスに感受性の高いカラス類における疫学調査を北海道において開始した。今年度は、過去に北海道内で斃死したカラス 6 羽の検体を用いて、VecTest による WNV 抗原の検出、特異プライマーを用いた RT-PCR 法によるウエストナイルウイルス核酸の検出、各組織の乳剤を用いた培養細胞でのウイルス分離を行い、ウイルス検出法についての確認試験を行った。全ての検体において、全ての検査において、WNV

は陰性であった。は陰性であった。

4. ウエストナイルワクチン開発に関する研究

1) 不活化およびリコンビナント生ウエストナイルワクチン開発に関する研究：ヒト用不活化ワクチン並びに家畜用リコンビナント生ワクチン開発を目的とした。ヒト用不活化ワクチンには、Vero 細胞を用いた組織培養法でウエストナイルウイルス（ニューヨーク分離株）を増殖し、ホルマリン処理により不活化する方法により作製し本年度は前臨床試験を実施し平成 19 年度中に実施するヒト臨床試験ワクチンロットを作製した。このロットに関して、①ラットにおける単回皮下投与試験、②イヌにおける単回皮下投与毒性試験、③筋肉内局所刺激性試験、④4 週間反復皮下投与試験⑤一般薬理試験としてラットにおける呼吸機能に及ぼす影響、ラットにおける腎機能に及ぼす影響、⑥遺伝毒性試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、を行った。いずれの試験においても異常を認めなかった。

リコンビナント生ワクチン開発には、Fusion-PCR 法によりウエストナイルウイルス NY 9 9 株の E 蛋白遺伝子を弱毒日本脳炎生ワクチン株（ML17 株）に挿入したキメラウイルスを作出し、弱毒株であることを確認したが、脳内に直接接種した場合には若干の増殖性をしめすことから、ウイルス E 蛋白質に人工的な変異を導入することを目的として本年はキメラウイルスの完全長 cDNA をクローニングした。さらに将来的なワクチンの実用化に不可欠のワクチン量の定量系の確立のためウエストナイルウイルス（ニューヨーク株）の単クローン抗体を

作製した。

2) 日本脳炎ウイルス中和抗体保有マウスのウエストナイル不活化ワクチンによる免疫応答の検討：

日本脳炎ウイルスの流行地域である日本を含む東アジアではこれまでに日本脳炎ワクチンが広く普及しており、ウエストナイルワクチンを導入するにあたり日本脳炎ワクチンとウエストナイルワクチンの相互作用を検討することが求められる。そこで本研究において日本脳炎ウイルスに対する基礎免疫を付与したマウスの日本脳炎ワクチンに対する免疫応答の検討を行った。

マウス脳由来日本脳炎不活化ワクチンを4週齢のC3H/Heマウスに免疫し、免疫8週後に組織培養由来ウエストナイル不活化ワクチンを免疫した(JE/WN群)。初回免疫0, 2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16週後に各個体から採血を行い血清を分離し、各血清中の抗日本脳炎ウイルス、抗ウエストナイルウイルス中和抗体価を比較検討した。コントロール群としてJE/PBS群およびPBS/WN群を用意した。その結果初回免疫8週後には免疫群において75%が20倍以上の抗日本脳炎ウイルス中和抗体を有し、15%が抗ウエストナイルウイルス中和抗体を有した。PBS接種群ではいずれのマウスも中和抗体保有率が0%であった。初回免疫16週後にはJE-WN群において抗日本脳炎ウイルスおよび抗ウエストナイルウイルス中和抗体保有率が共に100%であったのに対してJE-PBS群では抗日本脳炎ウイルス中和抗体保有率が55.6%、抗ウエストナイルウイルス中和抗体保有率が0%であった。またPBS-WN群では抗日本脳炎ウイルス中

和抗体保有率が10%、抗ウエストナイルウイルス中和抗体保有率が80%であった。日本脳炎ワクチンにより基礎免疫を与えたマウスにウエストナイルワクチンの追加免疫を行ったところ抗ウエストナイル中和抗体のみならず、抗日本脳炎中和抗体に対するブースター効果が観察された。

3) 遺伝子組換えを用いたウエストナイルウイルスサブユニットワクチンの開発：

ウエストナイルウイルス(WNV)ワクチン開発のために、中和抗体を誘導するウイルス様粒子(VLP)産生細胞の樹立を目的とした。昨年度は、WNV prMの上流に配置するシグナルシーケンスについて、粒子産生の効率化という観点から解析した。本年度は粒子形態と中和エピトープについて調べた。その結果、最もVLP産生効率の高いシグナルシーケンスから得られたWNV VLPは、平衡蔗糖密度勾配遠心法で比重=1.16及び1.11の画分に二相性ピークを示すことが判明した。それぞれのピークにあるVLPは形態上異なっているが、強い中和活性を有するモノクローナル抗体を使用したELISAにおいて同様に反応し、中和エピトープを有すると考えられた。さらに、濃縮したVLPをBALB/cマウスに免疫した血清は中和活性を示した。以上より、VLP抗原産生細胞株を樹立し、ウイルスチャレンジ実験を行う基盤を確立できたと考えられた。

4) ウエストナイルワクチン用アジュバントの開発に関する研究：

ウエストナイルウイルス侵入に備えての予防対策にはワクチン開発は大きな意義を有する。特に不活化ワクチンあるいは非感

染性のサブユニットワクチン開発においては安全かつ効果的なアジュバントの併用が重要である。モデルとして日本脳炎ウイルスに対する新しいワクチン候補として期待されている中空粒子（VLP）を用いた新規ワクチンの効果および、アルムアジュバントとの併用投与による同ワクチンの感染防御効果の是非について検討した。腹腔内への2回接種後でのVLP免疫マウスの血清中に中和抗体が検出されたが、その抗体価は現行の不活化ワクチン投与に比較し低値を示した。ところがVLPにアジュバントとして水酸化アルミニウムゲルあるいはガンマ-ポリグルタミン酸ナノ粒子を併用することによって中和抗体価の増強がみられた。上記を免疫したマウスを用いてウイルス攻撃試験を行った結果、ワクチン非投与群では20%の生存率であったが、VLP 1マイクログラム 2回投与群ではアジュバントの有無に関わらず100%の生存率を示した。しかし、VLP 1マイクログラムの1回投与群では、マウスが8匹中3匹しか生存しなかった。対して、VLPと水酸化アルミニウムを混合投与した群では8匹中7匹、VLPとガンマ-ポリグルタミン酸ナノ粒子混合投与群では9匹中8匹が生存した。本結果より、VLPとアジュバントの混合投与がより効果的である可能性が示唆された。

5. ウエストナイルウイルスの病原性の解明に関する研究

1) 治療法開発のためのウイルス高病原性機序の解明：

ウエストナイルウイルス(WNV)の病態解明および開発した治療薬あるいはワクチンを評価するための動物モデルの作製を試み

た。BALB/cマウスにWNVを感染させた結果、マウスは消瘦、沈鬱などの臨床症状を示した。組織学的検索で、これらのマウスの一部に脳炎が見られ、免疫組織化学法により神経細胞にWNV抗原が検出された。一方で、腸管病変を示す個体が見られた。

接種5日目から体重減少、立毛、目やに、消瘦、沈鬱などの神経症状が見られ、一部の個体では後駆麻痺を示した。瀕死マウスおよび死亡したマウスについて解剖を行ったところ、肉眼的に腸管内出血を起こした例が見られた。この病変は空腸から回腸付近に発生しており、重度のマウスでは出血に加え、腸管全域にわたって鼓腸状態となっていた。これらの病変はいずれの接種経路でも引き起こされた。

発症マウスの一部で脳あるいは脊髄に神経の急性壊死、単核系細胞を中心とする血管周囲性細胞浸潤が見られ、脳炎像を呈していた(図1a-c)。病変にほぼ一致して神経細胞に抗原が検出された。一方で、腸管病変の見られた個体では、組織学的に壊死性小腸炎であることが確認され、粘膜上皮のびらんから潰瘍に至るまで、重症度は様々であった。また、パイエル板では上皮細胞が剥離し、リンパ球の減少がみられた。これらの腸管にウイルス抗原は検出されなかった。そのほかの臓器に組織学的変化はなかった。

組織病変を脳炎のみ、脳炎+腸炎、腸炎のみ、組織病変なしの4つに分類し、接種ウイルスの濃度、経路別または解剖した日数別に特徴を見た。ウイルス濃度、経路別では病変の出現に対し特徴は見られなかったが、解剖日別に分類すると7, 8日目に瀕死となったマウスに腸管病変の出現が多いこ

とが分かった。しかし、脳炎および病変なしについては、どの解剖日にも出現しており、特徴は明らかにならなかった。

2) 弱毒化ウエストナイルウイルス (WNV) の作製に関する研究：

ウエストナイルウイルス (WNV) に対するヒトでの有効なワクチンの開発と、ワクチン候補ウイルスの有効性と安全性をウイルス学的に検討する方法として、組み換えウイルスの作製と弱毒株の作製について検討した。PCR により作製した WNV NY 株 (NYV) のゲノム cDNA (recNYV) と、その E 蛋白質糖鎖付加部位に変異を導入したゲノム cDNA (recNYV/-Gly) を鋳型として、*In vitro* で合成した RNA を 293T 細胞に導入し、培養上清中に放出された組み換えウイルスを回収した。recNYV/-Gly は recNYV に比べ、細胞内に合成された E 蛋白質量に差は認められなかったが、ウイルスの産生量は顕著に少なかった。この結果は、WNV E 蛋白質の糖鎖付加がウイルスの粒子形成に関与していることを強く示唆している。また、recNYV/-Gly では、細胞に対する変性効果も NYV や recNYV に比べ弱かった。従って、作製した糖鎖付加されない組み換え WNV (recNYV/-Gly) は弱毒化していることが示唆された。

3) ウエストナイルウイルスによる脳炎発症に関わる T 細胞の解析

ウイルス感染時において、細胞性免疫はウイルス感染細胞の排除に重要な役割を担っていると考えられている。一方、細胞性免疫が脳炎、脱髄の重症化に寄与するという生体にとって極めて有害であるという報告

もある。マウスを用いた WNV 脳炎モデルにおいて、細胞性免疫の中でも特に免疫調節に関与する T 細胞に着目し、これが脳炎の発症と防御に果たす役割を明確に解明する事を目的に、WNV と同じフラビウイルス科フラビウイルス属の日本脳炎ウイルス (JEV) 感染脳炎マウスモデルを用いて、脳炎発症に伴って脳内に浸潤する T 細胞について、T cell receptor (TCR) レパトア解析を行った。その結果、感染 12 日目の脳内には特徴的な TCR レパトアの偏りが観察された。また、各レパトアに対して size spectratyping により clonality を検討した。その結果、TCR β 鎖においては、偏りのあるレパトア中に高い clonality が認められた。TCR α に関してはレパトアの偏りと clonality は必ずしも一致していなかったが、複数の個体間で CDR3 に同一のアミノ酸配列を示すクローンが存在していた。以上の事から、近交系マウスを用いた JEV 脳炎モデルでは、脳内に浸潤した T 細胞はクローンレベルで非常に近似した JEV 抗原エпитープを認識している事が示唆された。本実験系を用い、WNV 系での解析を行ない、脳内浸潤 T 細胞の機能と脳炎病態に対する関与を明らかにすることが可能となった。

D. 考察

ウエストナイル熱・脳炎は北米大陸においては 2006 年も多くの患者の発生があった。さらに、日本へ渡り鳥が飛来するシベリアにもウエストナイルウイルスが侵入していることが明らかとなっている。本研究はウエストナイルウイルス対策のための総合的科学基盤の確立を目的として遂行された。

現在わが国におけるウエストナイル熱に

における問題点として、(1) ウエストナイル熱・脳炎に対する国民の理解、啓発のための情報は十分でない、(2) ウエストナイル熱・脳炎の実験室診断技術の標準化、普及は十分でない、(3) ウエストナイル熱ワクチンは実用化されていない、(4) 日本産蚊種のウエストナイルウイルス媒介能や分布調査は行われていない、(5) ウエストナイルウイルス感染鳥検査技術の確立と標準化、普及は十分でない、(6) ウエストナイルウイルスに対する防御免疫、高病原性の機序は解明されていない、等があげられる。その解決を目標として、研究を遂行した。研究は大きく社会学・疫学的研究、検査・診断研究（実験室検査法開発研究、蚊検査法研究、鳥検査法研究）、予防・治療法研究（ワクチン開発基盤研究、病原性治療法基礎研究）の3項目に分けて遂行された。

倉根はウエストナイル熱予防対策用CD-R説明書およびQ&A小冊子を作成し国民の理解を進めた。岡部はウエストナイル熱に関する国民の理解状況を明らかにするとともに、流行状況をリアルタイムに示すシステムを確立した。小林は媒介蚊からのウイルス分離法、遺伝子検出法を確立し、国内で収集した検査した蚊がすべて陰性であることを示した。山田は鳥類からのウエストナイルウイルス遺伝子検出法および抗体検査法を確立した。国内の鳥類における抗体保有状況を検査しすべて陰性であった。高崎はウエストナイル熱検査法の改良を行い、同時に、ウエストナイル熱疑い患者検体を検査し感染を否定した。また、ウエストナイルワクチンと日本脳炎ワクチンそれぞれの特異的防御を示し、また部分的交叉性防御と抗体応答を明らかにした。森田は

組織培養不活性化ウエストナイルワクチンの試験的作製を行い、安全性を確認した。小島はサブユニットワクチン候補として中空粒子による中和抗体誘導を明らかにした。森はフラビウイルスワクチンにおけるポリ・グルタミンサ酸アジュバントの有用性を確認した。佐多はウエストナイル熱、脳炎の病態解明のための動物モデルを作製し、病理学的検索に有用な特異抗体の検討と陽性コントロールの作製を行った。前田は新型検査キットの開発に使用しうる非感染性ウイルス用粒子の作製に成功した。鈴木はウエストナイル脳炎における脳内の細胞性免疫解析法を確立した。滝澤は富山県の定点における蚊捕獲数の変化を示した。今年度は計画どおり研究が進展した。次年度も同様の主任研究者、分担研究者で研究を実施する予定である。

本年度の成果は今後以下のように活用される。(1) ウエストナイル熱・脳炎に対する国民の理解が増進される。(2) ウエストナイル熱・脳炎の輸入症例、国内発生時の迅速かつ確実な診断が可能となり、さらに、地方衛生研究所や検疫所のウエストナイル熱検査の向上と水際対策が促進される。(3) ウイルス侵入時におけるウエストナイルウイルス媒介蚊サーベイランス、および媒介蚊対策に対する科学基盤が提供される。(4) 鳥類による国内へのウエストナイルウイルス侵入のサーベイランス、および侵入した場合の対策を促進する。(6) ウエストナイル熱ワクチン開発が促進される。(7) アジュバントによる防御免疫誘導の増強が可能となる。(7) ウエストナイルウイルス病原性の科学基盤に基づいた治療法開発が可能となる。以上により、わが国における総合的

なウエストナイルウイルス対策の推進が可能となる。

E. 結論

わが国におけるウエストナイルウイルス対策のための総合的科学基盤の確立を目的とし、社会学的研究、検査・診断研究（実験室検査法開発研究、蚊検査法研究、トリ検査法研究）、予防・治療法研究（ワクチン開発基盤研究、病原性治療法基礎研究、防御免疫基盤研究）を遂行した。ウエストナイル熱・脳炎はまだ一般国民に十分には認識されていない。一方、検査・診断研究においては、確立した実験室診断法がヒトにおけるウエストナイルウイルス感染の確定診断に有用であるが、他の類似ウイルス感染時の交差反応に注意すべきであることが明らかとなった。感染蚊や感染鳥の検出法の確立も進展した。これまでに検査した蚊や鳥はすべてウエストナイル陰性であった。予防・治療法研究においては、組織培養細胞由来不活性化ワクチンの試験的作製を行い前臨床試験として安全性を示した。また、ウエストナイルウイルスの病原性解明のためのモデルが確立した。本年度の研究によって、ウエストナイルウイルス対策のための総合的科学基盤が大きく進展した。

F. 健康危機管理情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamano, M., Lim, C. K., Takagi, H., Sawabe, K., Kuwayama, M., Kishi, N., Kurane, I., Takasaki, T. Detection of antibodies to

Japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. *Epidemiology and Infection*, 12, 1-4, 2007

Hoshino K., Isawa H., Tsuda Y., Yano K., Sasaki T., Yuda M., Takasaki T., Kobayashi M. and Sawabe K. (2007) Genetic characterization of a new insect flavivirus isolated from *Culex pipiens* mosquito in Japan. *Virology*. 359: 405-414.

Higa, Y., Hoshino, K., Tsuda, Y., Kobayashi, M. (2006) Dry ice-trap and human bait collection of mosquitoes in the eastern Hokkaido, Japan. *Med. Entomol. & Zool.* 57: 93-98.

Paresh Sumatilal Shah, Mariko Tanaka, Afjal Hossain Khana, Edward Gitau Matumbi
Mathenge, Isao Fuke, Mitsuo Takagi, Akira Igarashi, Kouichi Morita.
Molecular characterization of attenuated Japanese encephalitis live vaccine strain ML-17. *Vaccine* Vol.24, 402-411, 2006.

Parida, M. M., Santhosh, S. R., Dash, P. K., Tripathi, Saxena, N. K., Ambuj, P. S., Sahni, A. K., Rao, P. V. Lakshmana, and Morita, K. Development and Evaluation of Reverse transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Rapid and Real-Time Detection of Japanese

Encephalitis Virus. J.Clin. Microbiol.
Vol. 44: 4172-4178, November 2006

鈴木智之 岡部信彦：注意すべき海外感染症の動向，成人病と生活習慣病. 2006.
36:820-824.

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 80(1):56-57 (2006)

林 昌宏，倉根一郎. ウエストナイル熱・脳炎の流行状況. 臨床と微生物, 33(4):393-398, 2006

林 昌宏，倉根一郎. ウエストナイル熱・脳炎. Pharma Medica, 24(8):15-20, 2006

澤邊京子，星野啓太，伊澤晴彦，佐々木年則，伊藤美佳子，高崎智弘，江下優樹，小林睦生 (2006). 蚊からのウエストナイルウイルスの検出法および分離法の検討. Med. Entomol. & Zool. 57: 279-286.

津田良夫，比嘉由紀子，葛西真治，伊澤晴彦，星野啓太，林利彦，駒形修，澤邊京子，佐々木年則，富田隆史，二瓶直子，倉橋弘，小林睦生 (2006). 成田国際空港近接地と周辺地域の媒介蚊調査 (2003, 2004年). Med. Entomol. & Zool. 57: 211-218.

津田良夫，比嘉由紀子，倉橋弘，林利彦，星野啓太，駒形修，伊澤晴彦，葛西真治，

佐々木年則，富田隆史，澤邊京子，二瓶直子，小林睦生 (2006). 都市域における疾病媒介蚊の発生状況調査ードライアイストラップを用いた2年間の調査結果ー. Med. Entomol. & Zool. 57: 75-82.

森田 公一：「西ナイルウイルスの現状と問題点」、成人病と生活習慣病 Vol. 36(8), 910-913, 2006

森田公一：「西ナイルウイルスとワクチン開発」、感染炎症免疫、Vol136 (3) 242-244, 2006

長谷部太，森田公一：「デングウイルス研究の最前線」、医学のあゆみ Vol 218, 845-848, 2006.

1. 学会等発表

1) 国際学会

C. Lim, T. Takasaki, A. Kotaki, R. Nerome, M. Ito, S. Tajima, K. Morita, T. Ishikawa, I. Kurane. Mouse Antibody Response to Inactivated West Nile and Inactivated Japanese Encephalitis Vaccines for Immunization against West Nile virus and other Flaviviruses. 2006 National Conference on West Nile Virus in the United States (San Francisco) 2006/2/23-24

K. Sawabe, H. Isawa, Y. Higa, S. Kasai, K. Hoshino, T. Sasaki, Y. Tsuda and M. Kobayashi. Host feeding patterns of several mosquito species in Japan. 2006 National Conference West Nile Virus, 2006年2月, San Francisco, USA

Shinji Kasai, Osamu Komagata, Yoshio Tsuda, Takashi Tomita and Mutsuo Kobayashi (2007) A simplified molecular identification of the vectors of West Nile fever, *Culex pipiens* complex collected in Japan. 41st Joint Conference on Parasitic Diseases, February 3, 2007, The University of Tokyo, Japan

Morita K. Japanese encephalitis virus ecology in Asia Implies possible rapid region-wide West Nile virus expansion: Needs of Development of West Nile fever vaccines. Scientific Conference of the Pasteur Institute International Network on Emerging and Re-emerging Viral Infections. (Nanoi, Vietnam, November 27-28, 2006)

Morita K. Studies on anti-dengue compounds that inhibit cell entry. International Symposium on Dengue. (Pune, India, November 10, 2006)

2) 国内学会

鈴木智之, 大日康史, 多田有希, ポール・キツタニ, 登坂直規, 菅原民枝, 岡部信彦: 一般市民における WNV 感染症の認知状況とワクチン需要予測調査, 第 47 回日本熱帯医学会・第 21 回日本国際保健医療学会合同学会 長崎 2006 年

原田文植、高崎智彦、高木弘隆、林 昌宏、伊藤美佳子、倉根一郎. 日本人デング熱患

者における抗ウエストナイルウイルス交差中和抗体に関する検討. 第 80 回日本感染症学会 (東京) 2006 年 4 月 20-21 日

加藤廣幸、羽田野善郎、水野泰孝、上田晃弘、源河いくみ、川名明彦、金川修造、原田文植、高崎智彦、倉根一郎、狩野繁之、岡 慎一、木村 哲、工藤宏一郎. フラビウイルス IgM 抗体が偽陽性となった熱帯熱マラリアの一例. 第 80 回日本感染症学会 (東京) 2006 年 4 月 20-21 日

濱野正敬, 林 昌宏, 高木弘隆, 澤邊京子, 桑山 勝, 岸 昇, 高崎智彦, 倉根一郎. 広島県内の野生イノシシにおける日本脳炎ウイルスに対する抗体保有状況. 第 141 回日本獣医学会学術集会 (つくば市) 2006/3/18-20

原田文植, 高崎智彦, 高木弘隆, 林 昌宏, 伊藤美佳子, 倉根一郎: 日本人デング熱患者における抗ウエストナイルウイルス交差中和抗体に関する検討, 第80回日本感染症学会2006年4月

高崎智彦, 小滝 徹, 根路銘令子, 林 昌宏, 伊藤美佳子, 田島 茂, 倉根一郎: 本邦原因不明脳炎・無菌性髄膜炎における日本脳炎ウイルス関与に関する回顧的調査, 第41回日本脳炎ウイルス生態学研究会2006年5月

林 昌宏, 高崎 智彦, 根路銘令子, 伊藤美佳子, 田島 茂, 森田公一, 石川豊数, 倉根一郎: 日本脳炎ウイルス中和抗体保有マウスのウエストナイル不活化ワクチンによる免疫応答の検討, 第54回日本ウイルス学会200

6年11月

井本淳一, 石川知弘, 村上賢二, 林 昌宏, 濱野正敬, 高崎智彦, 倉根一郎, 小西英二: ブタにおける日本脳炎 DNA ワクチンおよびタンパクワクチンの混合投与による中和抗体の誘導, 第 54 回日本ウイルス学会 2006 年 11 月

小原真弓、長谷川澄代、滝澤剛則、堀元栄詞、岩井雅恵富山県内の蚊媒介性ウイルス調査 (2005 年) 第 54 回日本ウイルス学会学術集会 (名古屋市) 11 月

星野啓太, 伊澤晴彦, 津田良夫, 矢野和彦, 佐々木年則, 油田正夫, 高崎智彦, 小林睦生, 澤邊京子. 本邦イエカ属蚊類から分離された新規フラビウイルスの性状解析. 第 59 回日本衛生動物学会大会, 2007 年 4 月 3-4 日, 大阪市.

津田良夫, 星野啓太, 伊澤晴彦, 伊澤晴彦, 中口梓, 葛西真治, 片野理恵, 金京純, 駒形修, 富田隆史, 佐々木年則, 林利彦, 澤邊京子, 小林睦生. 渡り鳥飛来地における蚊の捕集とウエストナイル熱病原体の検出結果. 第 59 回日本衛生動物学会大会, 2007 年 4 月 3-4 日, 大阪市.

星野啓太, 伊澤晴彦, 佐々木年則, 津田良夫, 比嘉由紀子, 矢野和彦, 高崎智彦, 小林睦生, 澤邊京子. 本邦生息蚊類が保有するフラビウイルスの検出および性状解析. 第 41 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2006 年 5 月 26-27 日, 長崎市

津田良夫, 比嘉由紀子, 星野啓太, 伊澤晴彦, 佐々木年則, 澤邊京子, 小林睦生. 広島県倉橋島における日本脳炎媒介蚊の発生状況 (2005 年). 第 41 回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 2006 年 5 月 26-27 日, 長崎市

澤邊京子, 星野啓太, 伊澤晴彦, 佐々木年則, 比嘉由紀子, 津田良夫, 伊藤美佳子, 高崎智弘, 小林睦生. 蚊からのウエストナイルウイルスおよび日本脳炎ウイルスの検出と吸血嗜好性から見た疾病媒介能の検討, 日米医学協力寄生虫疾患専門部会研究成果報告会. 2006 年 2 月, 東京

高橋秀宗、前田才恵、田中道子、佐多徹太郎、小島朝人、ウエストナイルウイルスサブユニットワクチンの開発 第 54 回 日本ウイルス学会 名古屋 2006 年 11 月

吉井洋紀, Pranee Somboonthum, 山岸義晃, 岡本成史, 小島朝人, 石川豊数, 山西弘一, 森 康子; 日本脳炎ウイルス Virus -Like Particles (VLP) を用いたワクチン効果の検討-アジュバント併用投与に関して- 第 10 回日本ワクチン学会学術集会 (大阪) 2006 年 10 月 21-22 日

Parida Manmohan、森田公一: DEVELOPMENT AND EVALUATION OF REVERSE TRANSCRIPTION LOOP MEDIATED ISOTHERMAL AMPLIFICATION ASSAY FOR JAPANESE ENCEPHALITIS VIRUS. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会・愛知県名古屋市、2006 年 11 月 19-21 日

井上真吾、長谷部 太、森田公一: デング

ウイルス感染症における一次感染および二次感染診断法の開発. 第 54 回日本ウイルス学会学術集会・愛知県名古屋市、2006 年 11 月 19－21 日

ウエストナイルウイルスのレプリコンの作製. 橋本新吾、前田潤子、高木弘隆、堀内基広、高島郁夫、倉根一郎、前田秋彦. 第 54 回日本ウイルス学会、2006 年 11 月、名古屋

ウエストナイルウイルスのマイナス鎖 smallRNA の合成. 前田秋彦、前田潤子、高木弘隆、堀内基広、倉根一郎. 第 54 回日本ウイルス学会、2006 年 11 月、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
ウエストナイルウイルス侵入に備えての診断、予防対策への基礎的研究

分担研究課題：WNV 侵入時における患者発生情報の公開方法の検討

分担研究者 国立感染症研究所 岡部信彦

協力研究者 国立感染症研究所 大日康史

国立感染症研究所 多田有希

国立感染症研究所 菅原民枝

国立感染症研究所 鈴木智之

研究要旨

目的：本研究は、WNV 侵入時における情報公開として、GIS（地図情報）を提供する体制を整えることである。WNV 患者数の地図表記の方法を検討し、日本で症例があった場合の疫学情報をわかりやすく公開する。

材料と方法：試行する地図データの材料は、架空住所データに患者数をあてはめたデータと、公開されている発生動向調査のインフルエンザデータ(03/04 と 04/05)を用いた。方法は、GIS による作業量と情報量(地域、患者数)の種類の比較検討を行う。

結果：架空住所データによって等級量シグナル表示(ポイント表示)と比例シグナル表示(ポイント表示)、ある単位で集計した等級量表示(面表示)が地図上での表現方法として可能であることが分かった明らかになった。また日別データを用いて、アニメーションの表示も可能であることが明らかになった。作業量と情報量の比較をした結果、情報公開では、ポイント表示ではなく、空間結合された表示が望ましく、その空間結合する単位は、都道府県単位で集計した等級量表示(面表示)を用いることが最適であると検討された。

考察：GIS（地図情報）を使った情報は、表形式のデータよりも地理的な情報を提供できることから、疫学の分析ツールになりうるとおもわれた。日本で症例があった場合の情報公開として、都道府県単位での GIS（地図情報）を提供する体制と方法が確認された。

A. 研究目的

本研究は、WNV 侵入時における情報公開として、GIS（地図情報）を提供する体制を整えることである。そのために、(1)地図情報へのデータの抽出の検討、(2)地図情報へのデータマッチング

の作業量を検討し、さらに(3)地図上での表現方法を比較情報量の検討を行う。その上で、このように WNV 患者数の地図表記の方法を検討することは、日本で症例があった場合の疫学情報をわかりやすく公開するために役立つこと