

プロジェクト 2 : ウイルス

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究最終報告書

デングウイルスの我が国への侵入監視の強化に関する研究

分担研究者： 倉根一郎 （国立感染症研究所ウイルス第一部）
協力研究者： 高崎智彦 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
伊藤美佳子 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
田島 茂 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
根路銘令子 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
林 昌宏 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
大松 勉 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
小滝 徹 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）

研究要旨：

わが国で分離したデングウイルス 1-4 型計 33 株の E 遺伝子の全塩基配列を決定した。さらに、この情報に、これまで世界各国で報告されている 389 株の E 遺伝子情報に加え、世界におけるデングウイルス 1-4 型に関する系統樹を作成した。デングウイルス 1, 2, 3 型については各々 5 つの遺伝子型に、また 4 型については 2 つの遺伝子型に分類されることを確認した。この系統樹は現在世界にあるデータのほとんどを含んでいるものであり、今後アジアにおけるデングウイルス株の解析を進める上で重要な基盤的データとなる。

A. 研究目的：

デング熱・デング出血熱はデングウイルスの感染によって起こる 2 つの異なる病態である。デング熱は急性熱性疾患であり予後はよいが、デング出血熱は血漿漏出と出血傾向を主症状とする致死的な病態である。デングウイルスはアジア、中南米、アフリカにおける熱帯・亜熱帯地域のほとんどの

国に侵淫している。特に東南アジア、南アジア、中南米の国々において患者の報告が多い。全世界では 25 億人がデングウイルス感染のリスクがある地域に生活している。年間約 5 千万から 1 億人がデングウイルスに感染し、約 50 万人がデング出血熱を発症すると推定されている。デングウイルス侵淫地域の拡大と、デング出血熱患者の増加

が大きな問題といえる。現在、患者数、侵淫地域の広さから、デング熱・デング出血熱は世界的に最も重要なウイルス感染症の一つといえる。特に東南アジアにおいては最も重要なウイルス感染症といえる。日本にはデングウイルスは侵淫しておらず国内感染はない。しかし、流行国からの帰国者にいわゆる輸入感染症としてのデング熱・デング出血熱患者が存在し、その数は増加傾向にある。また、近い将来、デングウイルスが日本に侵入する可能性も考慮しておく必要がある。本研究では、アジアや中南米等世界各地で分離されたデングウイルスの遺伝子解析を行い、世界におけるデングウイルスの系統樹を作製することにより、デングウイルス対策の基盤的データを作成することを目的とした。

B. 研究方法：

1) 国立感染症研究所ウイルス第一部において輸入デング熱患者から分離したデングウイルス 1-4 型のうち 33 株の E 遺伝子の全塩基配列(デングウイルス 1 型 1485 塩基、2 型 1485 塩基、3 型 1479 塩基、4 型 1485 塩基)を決定した(表 1 参照)。さらに、これまで世界各地のデングウイルス分離株について報告されている E 遺伝子データを収集解析し、デングウイルス 1-4 型それぞれに関する系統樹を作製した。

(倫理面への配慮)

検体はデング様症状を示した患者の診断を目的として採取された。結果は各担当医師に返され患者の診断に用いられた。

C. 研究結果：

1) デングウイルス 1-4 型分離株の系統

樹：

(1) わが国における 17 株のデングウイルス 1 型分離株を他の 61 の世界各地の分離株とともに解析した。デングウイルス 1 型は 5 つの遺伝子型に分類され、それぞれの遺伝子型は分離された地域を比較的よく反映していた(図 1 参照)。

(2) わが国における 7 株のデングウイルス 2 型分離株を他の 201 の世界各地の分離株とともに解析した。デングウイルス 2 型は 5 つの遺伝子型に分類され、それぞれの遺伝子型は分離された地域を比較的よく反映していた(図 2 参照)。

(3) わが国における 5 株のデングウイルス 3 型分離株を他の 71 の世界各地の分離株とともに解析した。デングウイルス 3 型は 5 つの遺伝子型に分類され、それぞれの遺伝子型は分離された地域を比較的よく反映していた(図 3 参照)。

(4) わが国における 4 株のデングウイルス 4 型分離株を他の 56 の世界各地の分離株とともに解析した。デングウイルス 4 型は 2 つの遺伝子型に分類された(図 4 参照)。

D. 考察：

わが国でこれまで分離されたデングウイルス 1-4 型それぞれに関し、E 遺伝子の全塩基配列を決定した。さらに、この情報に、これまで世界各国で報告されている E 遺伝子情報を加え、世界におけるデングウイルス 1-4 型すべてに関する系統樹を作成した。この系統樹は現在世界にあるデータのほとんどを含んでいるものであり、今後、アジアにおけるデングウイルス株の解析を進める上で重要な基盤的データとなる。

一方、これらのデータを基にアジアにお

ける Dengue ウイルス ネットワーク を構築するための準備を行った。台湾 CDC、タイ国 NIH、インドネシア・インドネシア大学、フィリピン RITM、ベトナム・パスツール研究所、韓国 NIH が参加し、これらの国々と収集すべき情報、塩基配列決定の方法の画一化等について検討した。また、Dengue ウイルスのデータを収集し、共有するためのウェブサイト案を構築し意見の調整を行っている。

現在、わが国においては Dengue ウイルスの国内感染はない。一方、輸入感染症としての Dengue 熱・Dengue 出血熱症例は年間約 50 例の報告がある。しかし、空港検疫所において東南アジアからの有熱患者における Dengue ウイルス感染者の割合をウイルス学的検査、血清学的検査によって調査すると、数%が Dengue ウイルス感染であるという結果も得られていることから、診断されていない Dengue 熱・Dengue 出血熱輸入例は、報告数よりかなり多い可能性も推察される。Dengue 熱は台湾においては流行が報告されている。また、媒介蚊となるヒトスジシマカはわが国に生息する。従って、わが国においても、輸入感染症としてのみならず Dengue ウイルスの侵入に十分に注意する必要がある。

E. 結論：

わが国でこれまで分離された Dengue ウイルス 1-4 型 33 株の E 遺伝子の全塩基配列を決定した。さらに、この情報にこれまで世界各国で報告されている E 遺伝子情報に加え、世界における Dengue ウイルス 1-4 型に関する系統樹を作成した。この系統樹は現在世界にあるデータのほとんどを含んでい

るものであり今後アジアにおける Dengue ウイルス株の解析を進める上で重要な基盤的データとなる。

F. 健康危機管理情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Anantapreecha, S., Chanama, S., A-nuegoonpipat, A., Naemkhunthot, S., Sa-ngasang, A., Sawanpanyalert, P., and Kurane, I.: Serological and virological features of dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Thailand from 1999 to 2002. *Epidemiology and Infection*. *Epidemiology and Infection* 133(3):503-507, 2005
- 2) Tajima, S., Takasaki, T., Matsuno, S., Nakayama, M., Kurane, I.: Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan. *Virology*. 332(1):38-44, 2005.
- 3) 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
- 4) Mawa, M., Takasaki, T., Ito, M., Inoue, S., Morita, K. and Kurane, I.: Immunoglobulin A antibody responses in dengue patients: a useful marker for serodiagnosis of dengue virus infection.

Clinical and Diagnostic Laboratory
Immunology 12:1235-1237, 2005

5) Sumalee, C. Sukprasert, W.,
Sa-ngasang, A., A-nuegoonpipat, A.,
Sangkitporn, S., Kurane, I. and
Anantapreecha, S. : Detection of Japanese
Encephalitis (JE) Virus-Specific IgM in
Cerebrospinal Fluid and Serum Samples
from JE Patients. Jap. J. Infect. Dis.,
58 (5): 294-296, 2005

6) Tajima, S., Nukui, Y., Ito, M.,
Takasaki, T., Kurane, I. : Nineteen
nucleotides in the variable region on 3'
non-translated region are dispensable
for replication of dengue type 1 virus in
vitro. Virus Research 116:38-44, 2006

7) 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

8) Sa-ngasang, A., Anantapreecha, S.,
A-nuegoonpipat, A., Chanama, S.,
Wibulwattanakij, S., Pattanakul, K.,
Sawanpanyalert, P. and Kurane, I. :
Specific IgM and IgG responses in primary
and secondary dengue virus infections
determined by enzyme-linked
immunosorbent assay. Epidemiology and
Infection 134 (84): 820-825, 2006.

9) Ito, M., Yamada, K., Takasaki, T.,
Pandey, B., Nerome, R., Tajima, S.,
Morita, K. and Kurane, I. : Phylogenetic
analysis of dengue viruses isolated from

imported dengue patients: possible aid
for determining the countries where
infections occurred.

Journal of Travel Medicine.
14(4):233-244, 2007

10) Anantapreecha, S., A-Nuegoonpipat,
A., Prakrong, S., Chanama, S.,
Sa-Ngasang, A., Sawanpanyalert, P. and
Kurane, I. : Dengue virus cross-reactive
hemagglutination inhibition antibody
responses in patients with primary
dengue virus infection. Japanese Journal
of Infectious Diseases. 60(5):267-270,
2007.

11) Takasaki, T., Kotaki, A., Nishimura,
K., Sato, Y., Tokuda, A., Lim, C.K., Ito,
M., Tajima, S., Nerome, R. and Kurane,
I. : Dengue virus type 2 isolated from an
imported dengue patient in Japan: first
isolation of dengue virus from Nepal.
Journal of Travel Medicine. 15(1): 46-49,
2008.

12) Pandey, B.D., Morita, K., Khanal,
S.R., Takasaki, T., Miyazaki, I., Ogawa,
T., Inoue, S. and Kurane, I. : Dengue
virus, Nepal. Emerging Infectious
Diseases. 14: 514-515, 2008.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Dengue viruses isolated from returners from foreign country

Identification	Visited countries*	Year of isolation	Sero-types	Geno-types	GenBank accession number
98-35-1	<i>Thailand</i>	1998	1	1	AB111064
99-36/1	<i>Paraguay</i>	1999	1	5	AB111065
01-15/1	India, Sri Lanka, Thailand, Laos, Thailand, Malaysia, Thailand, Bangladesh, <i>India</i> and finally <i>Thailand</i>	2001	1	1	AB111066
01-36/1	Singapore, Malaysia, <i>Thailand</i> , Indonesia	2001	1	1	AB111067
01-37/1	<i>Samoa</i>	2001	1	4	AB111068
01-42/1**	Thailand, Cambodia, Thailand	2001	1	1	AB111069
01-44/1	<i>Thahiti</i>	2001	1	4	AB111070
01-61/1	<i>Cambodia</i>	2001	1	1	AB111071
01-65/1	<i>Thailand</i>	2001	1	1	AB111072
N02-23/1	<i>Thailand</i>	2002	1	1	AB111079
02-07/1	<i>Indonesia</i>	2002	1	4	AB111073
02-09/1	<i>Indonesia</i>	2002	1	4	-
02-13/1	<i>Philippines</i>	2002	1	4	AB111074
02-17/1	<i>Indonesia</i>	2002	1	4	AB111075
02-20/1	<i>Thailand</i>	2002	1	1	AB111076
02-33/1	<i>Thailand</i>	2002	1	1	AB111077
02-38/1	<i>Thailand</i>	2002	1	1	AB111078
94-05/1	<i>Indonesia</i>	1994	2	1	AB111448
96-19/1	<i>India</i>	1996	2	1	AB111449
00-09/1**	<i>East timor</i>	2000	2	1	AB111450
00-36/1	<i>Philippines</i>	2000	2	1	AB111451
00-43/1	<i>Sri Lanka</i>	2000	2	2	AB111452
01-04/1	<i>Indonesia (Singapor-Trandit)</i>	2001	2	1	AB111453
01-46/1	<i>Philippines</i>	2001	2	1	AB111454
00-27/1	Thailand, Bangladesh	2000	3	2	AB111080
00-28/1	Cambodia, <i>India</i>	2000	3	3	AB111081
00-40/1	<i>Thailand</i>	2000	3	2	AB111082
00-41/1	<i>Thailand</i>	2000	3	2	AB111083
96-17/1	<i>Thailand</i>	1996	3	2	AB111084
96-33/1	<i>India</i>	1996	4	1	AB111085
99-10/1	<i>Thailand</i>	1999	4	1	AB111086
02-12/1	<i>Indonesia</i>	2002	4	2	AB111087
02-21/1	Cambodia, Thailand	2002	4	1	AB111088

*Italic letters indicate the infected region of the patients.

**It indicates the dengue virus strains isolated from patients serum by direct sequencing. No marks indicates the strains isolated from c6/36 cells.

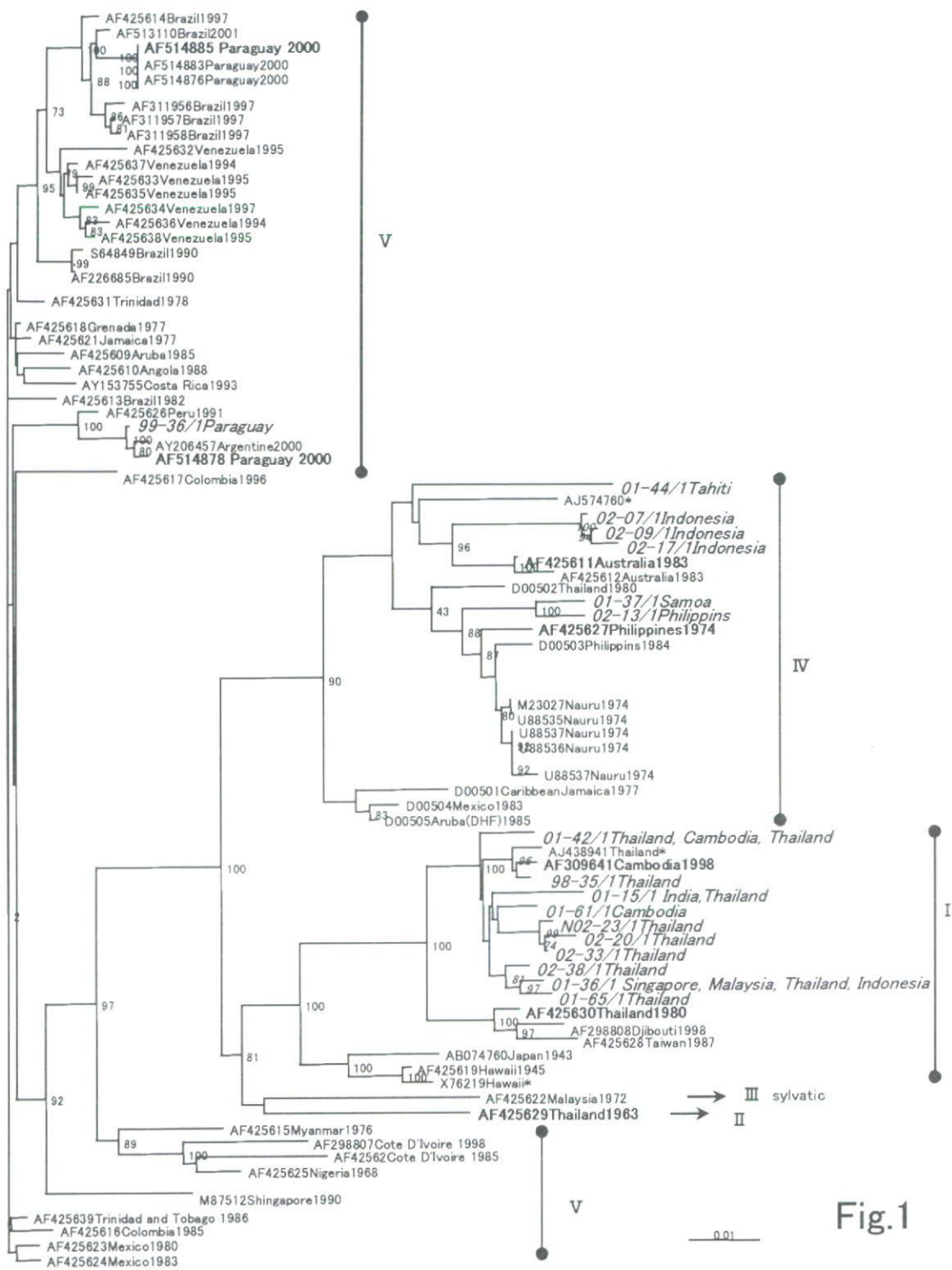


Fig.1

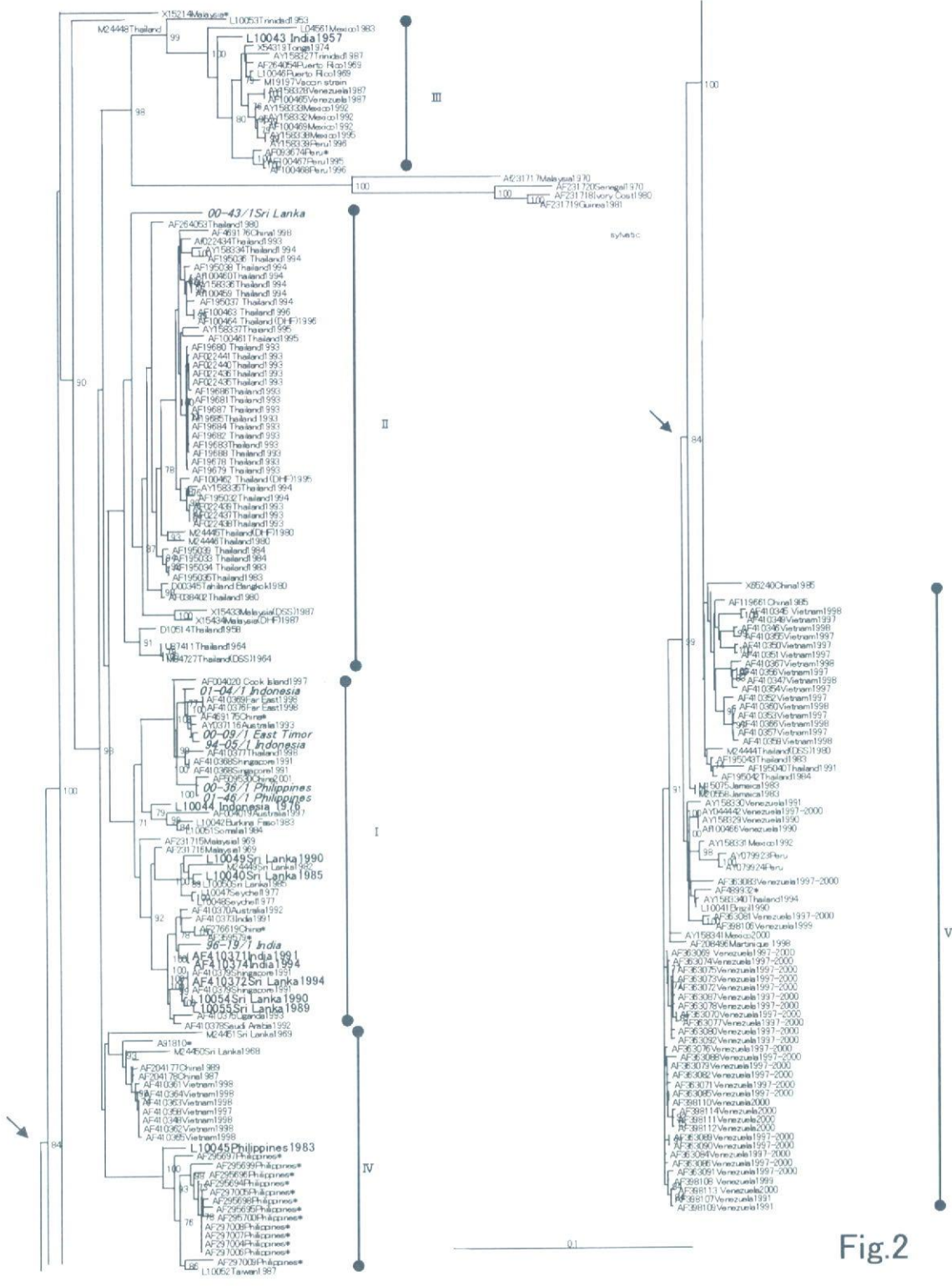


Fig.2



Fig.3



Fig.4

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症事業）

分担研究報告書

アジアのデング熱情報閲覧サイトの構築

分担研究者 高崎智彦（国立感染症研究所ウイルス第一部）

協力研究者 田島茂、小滝 徹、林 昌宏、倉根一郎

（国立感染症研究所ウイルス第一部）

研究要旨

デングウイルス感染症は東南アジア・中南米を中心として世界的規模で熱帯・亜熱帯地域に拡がっており、re-emerging infectious diseases（再興感染症）の一つとして、極めて重要な感染症になっている。わが国では過去 60 年間国内流行のない感染症であるが、近年、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例が年間数十例報告されている。2007 年 6 月にスリランカ（コロンボ）で開催された Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) ボードミーティングに参加し、デング熱の流行地である東南アジア、南アジアおよび中南米の諸国のデング熱研究、サーベイランス関係者と交流し、各国のデング熱関連 Web サイトを調査し、国立感染症研究所ホームページ内に Asian ArboNet というサイトをアジアのデング熱情報が閲覧できるように構築した。

A. 研究目的

デングウイルス感染症はわが国では過去 60 年間国内流行のない感染症であるが、熱帯・亜熱帯地域では流行域が拡大しており、再興感染症の一つとして、世界的に重要な感染症になっている。感染症法の施行に伴い、4 類感染症として全数届け出制となり、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例への対策が重要となった。海外、特に東南アジアにおけるデング熱流行状況を迅速に把握する目的で、国立感染症研究所ホームページ内にサイトを構築し、厚生行政に資することを目的とした。

B. 研究方法

Asia-Pacific Pediatric Dengue Vaccine Initiative Board Meeting (2007 年 6 月 21 から 23 日；コロンボ) に出席し、アジアや南米におけるデング熱の疫学調査方法や実験室診断法に関して意見交換をし、日本における輸入デング熱症例に関する現状を報告した。その後、本会議の目標であるアジア太平洋地域各国におけるデングウイルス感染症サーベイランスのための実用的なガイドライン（案）の作成に参画した。さらに、各国のデング熱に関するサイトについての情報を収集し、国立感染症研究所ホームページ内に、Asian ArboNet のサイト
(<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/DengueNet%20Web/ToppageArboNet.ht>)

m) を構築し、各国にリンクした。

C. 研究結果

Asian ArboNet のサイト

<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/DengueNet%20Web/ToppageArboNet.htm>

を構築し、各国の下記のサイトにリンクした (図 1)。

1) シンガポール

<http://www.dengue.gov.sg/>

2) スリランカ

<http://www.epid.gov.lk/denguepage.htm>

3) 香港

<http://www.travelhealth.gov.hk/eindex.html>

4) オーストラリア

<http://www.health.qld.gov.au/dengue/>

5) 台湾

<http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=7641&ctNode=920&mp=5>

6) 日本

<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/DengueNet%20Web/egdenguejp.htm>

また、下記の世界機関のサイトにもリンクした (図 2)

1) WHO SEAR

<http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section332.htm>

2) WHO PAHO

<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue.htm>

3) PDVI

今後、インドネシア、タイの英語サイトにもリンクする予定である。

D. 考 察

近年、わが国の輸入デング感染症は増加傾向にある。アジアで流行しているウイルス株は 1 型と 3 型が中心である。この傾向は 2006 年も同様の傾向であった。デングウイルス 2 型による大きな流行が 1998 年に発生して以来、10 年近く経過しており、2 型ウイルスが今後検出された場合、大流行に備えて迅速な情報の交換が必要である。年間約 500 万の日本人が熱帯地域に旅行し、約 200 万の人達が熱帯地域から日本に入国している現状を考え合わせると、南アジア、東南アジアのデング熱流行状況を迅速に把握することが重要である。そのため、今回 Asian ArboNet というサイトを国立感染症研究所ホームページ内に構築したが、現時点では、6 カ国、3 国際機関である。今後もリンク先を増やしていく予定である。また、流行ウイルスの詳しい情報もウェブサイト上で閲覧できる方向で進めていきたい。また現地でウイルス分離等の詳細な検査が必ずしも実施されているとは限らず、日本で輸入症例から分離したウイルス情報を現地にフィードバックするシステムを確立する予定である。

E. 結 語

近年、輸入デング症例は確実に増加傾向にあり、わが国への輸入症例における詳細な検査の実施は、現地への貴重な情報源である。また、各国の流行状況を迅速に収集できるように Asian Arbonet というサイトを作成し、6 カ国 3 国際機関にリンクした。

F. 健康危険情報

なし

第55回日本ウイルス学会（札幌市）2007年10月。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mizuno Y, Kotaki A, Harada F, Tajima S, Kurane I, Takasaki T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(7):738-739.

名和 優、町田早苗、高崎智彦、田島 茂、水野泰孝、倉根一郎. デングウイルス感染の抗体検査：患者尿中のIgA抗体検出。第55回日本ウイルス学会（札幌市）2007年10月。

Tomohiko Takasaki, Akira Kotaki, Kiyomi Nishimura, Yukiyoishi Sato, Atsuko Tokuda, Chang Kweng Lim, Mikako Ito, Shigeru Tajima, Reiko Nerome and Ichiro Kurane. Dengue Virus Type 2 Isolated from An Imported Dengue Patient in Japan: First Isolation of Dengue Virus from Nepal. *J Travel Med.* 2008 15:46-49.

2. 学会発表

高崎智彦. 輸入デング熱の診断と治療. 平成19年度第2回静岡県感染症医療関係者研修会.（静岡市）2007年10月13日

田島 茂、高崎智彦、倉根一郎. デング1型ウイルスNS1糖鎖付加部位変異がウイルス複製に及ぼす影響. 第55回日本ウイルス学会（札幌市）2007年10月。

高崎智彦、田島 茂、小滝 徹、水野泰孝、倉根一郎. デング熱患者における尿および唾液中のデングウイルス遺伝子検出. 第

厚生労働科学研究費補助金（新興再興研究事業）
平成 15～17 年度 総合分担研究報告書

国立感染症研究所における 2005-2007 年輸入デングウイルス感染症の
検査・診断状況

分担研究者 田島 茂（国立感染症研究所ウイルス第一部）
協力研究者 小滝 徹、貫井陽子、林 昌宏、高崎智彦
倉根一郎（国立感染症研究所ウイルス第一部）

研究要旨

デングウイルス感染症は東南アジアを中心として世界的規模で熱帯・亜熱帯地域に拡がっており、re-emerging infectious disease（再興感染症）の一つとして、極めて重要な感染症になっている。わが国では過去 60 年間国内流行のない感染症であるが、近年、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例は年間数十例みられる。当研究室で実験室診断された陽性検体数はこの 3 年間で増加傾向を示し、特に 2007 年は 50 例を超えた。さらに患者検体からこれまでに報告の無いゲノム変化を有するウイルス株を分離することに成功した。本研究により邦人等の輸入デング感染症の実態を把握することにより、海外でのデング感染症の蔓延状況により流行状況をいち早く察知可能であることが実証された。

A. 研究目的

デングウイルス感染症はわが国では過去 60 年間国内感染のない感染症であるが、熱帯地域では流行域が拡大しており、再興感染症の一つとして、世界的に重要な感染症になっている。感染症新法の施行に伴い、4 類感染症として全数届け出制となり、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例への対策が重要となった。そこで、本感染症に対する検査・診断、さらにはウイルス分離を行い、厚生行政に資することを目的とし

た。また本研究で得られた情報は、世界におけるデング感染症の現状（トレンド）を把握する上で有益である。

B. 研究方法

国内の医療機関よりデングウイルス感染症疑いで当研究室に送付された患者検体（血液）より血清を分離し、以下の検査・診断および解析に使用した。一部の血清については蚊由来細胞 C6/36 株に接種しウイルスの増殖・分離を試みた。ウイルス RNA は血清および接種した C6/36 株の培養上清

より回収した。リアルタイム RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出は、伊藤らの方法(J.Clin.Microbiol.42:5935-5937,2004)により行った。一部の分離ウイルスについてはゲノム全長の塩基配列を決定した。血清中の抗 Dengue ウイルス IgM および IgG 抗体はそれぞれ IgM-捕捉 ELISA 法および IgG-ELISA 法により測定した。

C. 研究結果および考察

国内の医療機関より Dengue 熱疑いで当研究室に送付された患者検体数は、2005 年に 71 例、2006 年に 76 例、2007 年は 104 例(12 月初旬現在)であった。これらのうち陽性のものはそれぞれ 43、30、52 例であった。特に 2007 年は陽性患者が多かったが、これはこの年の前半に東南アジアで Dengue 感染症が大流行したことが主要因と考えられる。陽性患者はいずれの年でもおおむね男性が 6～7 割を占めた。年代分布は年度で異なるが 10 代～40 代の割合が多く、特に 20 代は毎年多数を占めた。陽性例が春期休暇および夏季休暇付近で比較的多いことから、旅行で Dengue ウイルス蔓延地域を訪れた邦人が Dengue ウイルスに感染するという例が多いものと推測される。しかし 2006 年は 12 月が陽性患者数のピークであった。これはサモアで開催された会議への参加者において集団感染が生じたためであった。またこの事例からサモアで 2006 年 12 月に Dengue 感染症が流行していたことが推測された。同様の集団輸入症例は 2004 年にミクロネシア連邦ヤップ島に滞在した邦人でも起こっている。このように邦人等の輸入 Dengue 感染症の実態を把握することにより、海外での Dengue 感染症の蔓延状況

により流行状況をいち早く察知可能であることが実証された。陽性患者の渡航先ベスト 3 は 2005 年がインドネシア、フィリピン、バングラディッシュ、2006 年がフィリピン、マレーシア、ブラジル、2007 年がインドネシア、フィリピン、タイ、インド、ジャマイカであった。特に 2007 年はインドネシアでもバリ島からの輸入症例だけで 11 例と顕著であった。インドネシアからの輸入症例は上半期に、一方フィリピンは 8 月末に多いという傾向がみられた。地域別では、8 割以上が東南アジアを中心に、南アジア、ミクロネシア・ポリネシア地域であり、残りは中南米であった。Dengue ウイルスには 4 種(1 型～4 型)の血清型が存在する。各型の割合をみると 2005 年から 2007 年の 3 年間ではいずれの年も 3 型が約 3 割と最も高く、次いで 1 型で 2～3 割で推移した。2 型は 10%程度であり、4 型は 10%に届かず 2006 年には観察されなかった。同じ渡航国から複数の血清型が観察され場合があり、インドネシアやフィリピンでは 3 種の型が観察される年もあった。しかしこれが渡航国内の同じ地域に複数の型が存在することを意味するのか、あるいはそれぞれ異なる地域で感染したことによるものかは判断できない。

我々は 2006 年末にサモアで集団感染した患者の血清からウイルス(Dengue 1 型ウイルス)の分離に成功した。このウイルスのゲノム全長の塩基配列を決定したところ、3'非翻訳領域内に 21 ヌクレオチドの欠失が存在していた。同様の例は 2003 年と 2004 年にそれぞれセイシェル(17 ヌクレオチド)およびミクロネシア連邦ヤップ島(29 ヌクレオチド)への邦人旅行者(Dengue 熱患者)

でも観察されている (Nukui et al., 2006)。しかしこれらはみな異なる長さの欠失を有しており、配列の相同性も最も近縁関係にあるわけではない。セイシェルおよびヤップ島の株が genotype IV であるのに対し、今回のサモア株は genotype V に分類された。このことは、これらの欠失がそれぞれ個別に生じたことを意味する。我々は以前、これと同等の欠失と通常型のデングウイルス 1 型に導入し、in vitro での増殖能を解析したが、哺乳動物細胞および蚊由来培養細胞での増殖能に有意な差異は見出されなかった (Tajima et al., 2006)。近年これまで観察されなかった欠失が増える傾向にあるということには、何らかの原因があるものと思われる。近年の地球規模の環境変化も関係あるかもしれない。

D. 結論

年間約 500 万の日本人が熱帯地域に旅行し、約 200 万の人達が熱帯地域から日本に入国している現状を考え合わせると、帰国時での検疫所での検査およびその後の確定診断等、輸入感染症としてのデング熱、デング出血熱の把握は益々重要であり、今後もサーベイランスは継続すべきである。デング感染症は北上しつつあり、現在台湾南部は蔓延地域である。この原因として、地球温暖化によるデング熱感染蚊の越冬が示唆されている。沖縄など南西諸島では、この点についても今後注意を払う必要がある。また近年デングウイルスゲノムに特徴的な変異が観察されてきたが、その理由は不明である。今後も注意深くこのウイルスゲノム領域の変化を追跡する必要がある。

E. 健康危機情報
特になし

F. 研究発表
論文発表 (英文)

1. Takahashi, M., Tajima, S., Okada, K., Davis, WC., and Aida, Y. Involvement of bovine leukemia virus in induction and inhibition of apoptosis. *Microbes and Infection*, 7: 19-28, 2005.
2. Tajima, S., Takasaki, T., Matsuno, S., Nakayana, M., and Kurane, I. Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan. *Virology*, 332: 38-44, 2005.
3. Tajima, S. and Aida, Y. Induction of expression of bovine leukemia virus (BLV) in blood taken from BLV-infected cows without removal of plasma. *Microbes and Infection*, 7: 1211-1216, 2005.
4. Okada, K., Nakae, N., Kuramochi, K., Yin, S. A., Ikeda, M., Takami, S., Hirata, T., Goryo, M., Numakunai, S., Takeshima, S., Takahashi, M., Tajima, S., Konnai, S., Onuma, M., and Aida, Y. Bovine leukemia Virus High Tax molecular clone experimentally induces leukemia/lymphoma in sheep. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67: 1231-1235, 2005
5. Tajima, S., Nukui, Y., Mikako, I., Takasaki, T., and Kurane, I. Nineteen nucleotides in the variable region of 3' non-translated region are dispensable for the replication of dengue type 1 virus in vitro. *Virus Research*, 116: 38-44, 2006.
6. Nukui, Y., Tajima, S., Kotaki, A., Ito, M., Takasaki, T., Koike, K., and Kurane, I. Novel

- dengue virus type 1 from a traveler to Yap state, Micronesia, 2004. *Emerging Infectious Diseases*, 12: 343-346, 2006.
7. Wang, H.Y., Takasaki T., Fu, S.H., Sun, X.H., Zhang, H.L., Wang, Z.X., Hao, Z.Y., Zhang, J.K., Tang, Q., Kotaki, A., Tajima, S., Liang, X.F., Yang, W.Z., Kurane, I. and Liang G.D. Molecular epidemiological analysis of Japanese encephalitis virus in China. *Journal of General Virology*, 88: 885-894, 2007.
8. Mizuno, Y., Kotaki, A., Harada, F., Tajima, S., Kurane, I. and Takasaki, T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101: 738-739, 2007.
9. Ito, M., Yamada, K., Takasaki, T., Pandey, B., Nerome, R., Tajima, S., Morita, K. and Kurane, I. Phylogenetic analysis of dengue viruses isolated from imported dengue patients: possible aid for determining the countries where infections occurred. *Journal of Tropical Medicine*, 14: 233-244, 2007.
10. Tajima, S., Nukui, Y., Takasaki, T. and Kurane, I. Characterization of the variable region in the 3' non-translated region of dengue type 1 virus. *Journal of General Virology*, 88: 2214-2222, 2007.
11. Nerome, R., Tajima, S., and et al. Molecular epidemiological analyses of Japanese encephalitis virus isolated from swine in Japan from 2002 to 2004. *Journal of General Virology*, 88: 2762-2768, 2007.
12. Takasaki, T., Kotaki, A., Nishimura, K., Sato, Y., Tokuda, A., Lim, C.K., Ito, M., Tajima, S., Nerome, R., and Kurane, I. Dengue virus type I isolated from an imported dengue patient in Japan: first isolation of dengue virus from Nepal. *Journal of Travel Medicine*, 15: 46-49, 2008.

(和文)

1. 田島茂、高崎智彦「ウエストナイル熱」
化学療法の領域 第21巻第10号：
1441-1447, 2005.

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、 巻号数、論文名)	刊行書店名	巻名	ページ	刊行年
Itoda, I., Masuda, G., Suganuma, A., Imamura, A., Ajisawa, A., Yamada, K., Yabe, S., Takasaki, T., <u>Kurane, I.</u> , Totsuka, K. and Negishi, M.	Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan.	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.	75(3)	470-474	2006
Tajima, S., Nukui, Y., Ito, M., Takasaki, T., <u>Kurane, I.</u>	Nineteen nucleotides in the variable region of 3' non-translated region are dispensable for replication of dengue type 1 virus in vitro.	Virus Research	116	38-44	2006
Sa-ngasang, A., Anantapreecha, S., A-nuegoonpipat, A., Chanama, S., Wibulwattanakij, S., Pattanakul, K., Sawanpanyalert, P. and <u>Kurane, I.</u>	Specific IgM and IgG responses in primary and secondary dengue virus infections determined by enzyme-linked immunosorbent assay.	Epidemiology and Infection	134 (84)	820-825	2006
Anantapreecha, S., Chanama, S., A-nuegoonpipat, A., Naemkhunthot, S., Sa-ngasang, A., Sawanpanyalert, P., and <u>Kurane, I.</u>	Serological and virological features of dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Thailand from 1999 to 2002.	Epidemiology and Infection.	133(3)	503-507	2005
Tajima, S., Takasaki, T., Matsuno, S., Nakayama, M.,	Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan.	Virology	332(1)	38-44	2005

<u>Kurane, I.</u>					
Kuwayama, M., Ito, M., Takao, S., Shimazu, Y., Fukuda, S., Miyazaki, K., and <u>Kurane, I.</u> , 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
Mawa, M., Takasaki, T., Ito, M., Inoue, S., Morita, K. and <u>Kurane, I.</u>	Immunoglobulin A antibody responses in dengue patients: a useful marker for serodiagnosis of dengue virus infection.	Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology	12	1235-1237	2005
Sumalee, C. Sukprasert, W., Sa-ngasang, A., A-nuegoonpipat, A., Sangkitporn, S., Kurane, I. and Anantapreecha, S.	Detection of Japanese Encephalitis (JE) Virus-Specific IgM in Cerebrospinal Fluid and Serum Samples from JE Patients.	Jap. J. Infect. Dis.	58 (5)	294-296	2005
Takahashi, M., <u>Tajima, S.</u> , Okada, K., Davis, WC., and Aida, Y.	Involvement of bovine leukemia virus in induction and inhibition of apoptosis.	<i>Microbes and Infection</i>	7	19-28	2005
<u>Tajima, S.</u> and Aida, Y	Induction of expression of bovine leukemia virus (BLV) in blood taken from BLV-infected cows without removal of plasma.	<i>Microbes and Infection</i>	7	1211-1216	2005
Okada, K., Nakae, N., Kuramochi, K., Yin, S. A., Ikeda, M., Takami, S., Hirata, T., Goryo, M., Numakunai, S., Takeshima, S., Takahashi, M.,	Bovine leukemia Virus High Tax molecular clone experimentally induces leukemia/lymphoma in sheep.	<i>Journal of Veterinary Medical Science,</i>	67	1231-1235	2005

Tajima, S., Konnai, S., Onuma, M., and Aida, Y.					
Nukui, Y., Tajima, S., Kotaki, A., Ito, M., Takasaki, T., Koike, K. and Kurane, I.	Novwl dengue virus type 1 from travelers to Yap state, Micronesia.	Emerging Infectious Diseases	12(2)	343-346	2006
Wang, H.Y., Takasaki T., Fu, S.H., Sun, X.H., Zhang, H.L., Wang, Z.X., Hao, Z.Y., Zhang, J.K., Tang, Q., Kotaki, A., Tajima, S., Liang, X.F., Yang, W.Z., Kurane, I. and Liang G.D.	Molecular epidemiological analysis of Japanese encephalitis virus in China.	<i>Journal of General Virology</i>	88	885-894	2007
Ito, M., Yamada, K., Takasaki, T., Pandey, B., Nerome, R., Tajima, S., Morita, K. and Kurane, I.	Phylogenetic analysis of dengue viruses isolated from imported dengue patients: possible aid for determining the countries where infections occurred.	Journal of Travel Medicine	14(4)	233-244	2007
Anantapreecha, S., A-Nuegoonpipat, A., Prakrong, S., Chanama, S., Sa-Ngasang, A., Sawanpanyalert, P. and Kurane, I.	Dengue virus cross-reactive hemagglutination inhibition antibody responses in patients with primary dengue virus infection.	Japanese Journal of Infectious Diseases.	60(5)	267-270	2007
Tajima, S.,	Characterization of the variable	<i>Journal of</i>	88	2214-2222	2007