

Nukui, Y., Takasaki, T. and Kurane, I.	region in the 3' non-translated region of dengue type 1 virus.	<i>General Virology</i> ,			
Nerome, R., <u>Tajima, S.</u> , and et al	Molecular epidemiological analyses of Japanese encephalitis virus isolated from swine in Japan from 2002 to 2004,	<i>Journal of General Virology</i>	88	2762-2768	2007
Takasaki T., Kotaki A., Nishimura K., Sato Y., Tokuda A., Lim C. W., Ito M., Tajima S., Nerome R., Kurane I.	Dengue Virus Type 2 Isolated from An Imported Dengue Patient in Japan: First Isolation of Dengue Virus from Nepal.	J. Travel Med.	15(1)	46-49	2008
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. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.	101(7)	738-739	2007
Ichiro Itoda, Gohta Masuda, Akihiko Suganuma, Akifumi Imamura, Atsushi Ajisawa, Ken-Ichiro Yamada, Sadao Yabe, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane, Kyoichi Totsuka, Masayoshi Negishi.	. Clinical feature of 62 imported cases of dengue fever in Japan.	Am. J. Trop. Med. Hyg.,	75	470-474	2006.
Nawa, M., Pan, C.Y., Tsai, W.H., Chan, C.D., Machida, S., Takasaki, T.,	Evaluation of Immunoglobulin A-capture Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Serodiagnosis of Dengue Virus Infection.	<i>Dengue Bulletin</i> ,	30	157-161	2006

<u>Lim, C.K.</u> , Harn, M.R., Kurane, I.					
Pandey, B.D., Morita, K., Khanal, S.R., Takasaki, T., Miyazaki, I., Ogawa, T., Inoue, S. and <u>Kurane, I.</u>	Dengue virus, Nepal	Emerging Infectious Diseases	14	514-515	2008

## プロジェクト 3 : 原虫



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
総括研究報告書

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

マラリア等原虫疾患（プロジェクト3）

分担研究者	遠藤 卓郎	国立感染症研究所 寄生動物部
	大前 比呂思	国立感染症研究所 寄生動物部
	木村 幹男	(財) 結核予防会新山手病院
	津田 良夫	国立感染症研究所 昆虫医科学部
	朝日 博子	国立感染症研究所 寄生動物部
	中野由美子	国立感染症研究所 寄生動物部
	神原 廣二	長崎大学 熱帯医学研究所
	田辺 和桁	大阪大学 微生物病研究所
	川本 文彦	大分大学 総合科学研究支援センター
	石川 洋文	岡山大学 大学院環境学研究科
	坪井 敬文	愛媛大学無細胞生命科学工学研究センター

3年間のまとめ 再興感染症としての三日熱マラリアは、中国や朝鮮半島といった温帯アジアでも、公衆衛生上大きな問題となっており、未だマラリア原虫を媒介するハマダラカの生息が多数認められるわが国においても再流行の可能性は否定できない。アジア・太平洋地域におけるマラリア感染状況の劇的な変化を背景に、2007年1月に三日熱マラリアに関する国際会議を開き、幅広く情報や研究成果の交換と共有を目指した。越冬した感染蚊によって三日熱マラリアの流行がおきるアジアの温帯地方においては、Reemergingの可能性を評価するのに、リスクがある地域で媒介蚊の生息密度やヒトの移動状況などをモニタリングしていく必要が認められた。熱帯のマラリア流行地では、マラリア対策が進んだ結果、従来の有症状の熱帯熱マラリアを中心とした診断法や指標で、三日熱マラリアの感染状況を把握するのが困難になっていることが確認され、横断的調査の実施とともに、新たな分子疫学的手法も取り入れた疫学指標やモニタリング法の開発が望まれる。また、両地域とも共通して、今後の流行状況の変化を予測し対策をたてるために、マラリアの伝播と対策に関する数理モデルを用いて検討していくことの重要性を認識させられた。

1 わが国におけるマラリア防疫体制の強化を目指す研究

国内でのマラリアの届出患者数は、2000年をピークとし、最近は少なくなる傾向を示しているが、この減少は、アジアからの輸入熱帯熱マラリアの減少によるところが大きい。三日熱マラリアに関しては、明確な症状を示さず経過する例も多く、症状を示す例でも帰国後1ヶ月以内に示したのは約30%で、5-10%の例では、帰国後1年以上たってから症状を示した。従って、報告患者数の減少が確実に感染者の減少を示しているわけではなく、感染者が自覚しないまま2次感染源となる例が増える可能性は否定できない。また、渡航者におけるマラリアの感染リスクを地域別に比較すると、南太平洋地域のリスクは大きく、マラリアの高度浸淫地であるアフリカのサブサハラ地域とほぼ同じだったが、やはり三日熱マラリアに対する感染リスクが高かった。

国内におけるマラリア媒介蚊の生息調査の結果、熱帯熱マラリアを媒介できるコガタハマダラカは、八重山諸島で、かつてと同様な高い密度で生息していることが確認されたが、生息範囲の拡大は認められなかった。八重山諸島の石垣島を例に、1950年代にみられた熱帯熱マラリア流行を基礎として、実際に数理モデルの構築を進めたが、適切な対策が採られなかった場合、マラリア原虫侵入に続く小規模な2次感染の発生を否定できなかった。一方、三日熱マラリアを媒介できるシナハマダラカとオオツルハマダラカは、現在も国内の広範囲に分布していることが確認された。三日熱マラリアに関しては、韓国での事例を参考にして、数理モデルの構築を行ったが、新潟県での調査結果によると、国内のシナハマダラカ生息密度は1990年代に三日熱マラリアのReemergingが問題となった韓国北部に比してかなり低くなった。



## 2 アジア・太平洋地域におけるマラリア感染状況の的確なモニタリングと対策を目指す研究

ソロモン諸島などのマラリア浸淫地で、病院や診療所の受診者のデータ:Passive Case Detection(PCD)と、一斉検査での感染率:Active Case Detection(ACD)の結果を比較した結果、従来PCDによるマラリア患者数が激減すると言われる乾季においても、三日熱マラリア感染者数はわずかな減少にとどまった。従来のPCD中心の疫学的指標では、現在のマラリア感染傾向の変化を把握できない。また、対策が進み低原虫密度の感染者が多くなった地域では、顕微鏡的診断の精度とともに、マラリア迅速診断キット(RDTs)の信頼性も低下し、Rapid assessment の手法として利用できないことも判明した。

そこで、顕微鏡的検査よりも短時間で処理でき、PCR法に比して廉価なLoop-mediated isothermal amplification(LAMP法)についてフィールド応用も視野に入れた開発を目指した。PCR法のように温度条件を変更することなく、数時間で多量の検体を処理でき、精度もPCR法に匹敵することが確認された。LAMP法は、現在RDTsが用いられることがある、マラリア非流行国の検疫における補助検査や輸血血液のチェックにも応用できる方法で、わが国でもその応用が期待される。

また、主に熱帯熱マラリア原虫のMSP-1関連遺伝子と薬剤耐性関連遺伝子に注目して、熱帯熱マラリアの疫学的研究への分子生物学的方法の応用も試みた。アジアの大陸部と太平洋地域の島嶼部で比較すると、島嶼部では熱帯熱マラリア原虫の進化速度も遅く、薬剤耐性株の拡散速度も遅い。実際、インドネシア、カンボジアの新入植地において、熱帯熱・三日熱マラリアが、侵入・拡散していく状況について、その要因や対策を検討したところ、たとえ定着したとしても、比較的孤立した集団ならば、治療的介入で速やかに感染率が減少した。これらの現象は、今後途上国のマラリア対策を考えるうえで重要な基礎的知見となるばかりでなく、島嶼国であるわが国にマラリアが侵入した場合の防疫対策を考える場合も、貴重な資料となる。また、コムギ胚芽無細胞法を用いると、大腸菌等の既存の組換えタンパク質発現系では困難であった熱帯熱マラリア原虫のタンパク質を、高効率に発現できることが判明した。この方法を用いて、病態や免疫とも関連したマラリア流行の新規血清疫学指標のゲノムワイドな探索が期待される。

### A. 研究目的

本研究の大きな目的は、アジア・太平洋地域で流行しているマラリアのわが国への侵入監視の強化にある。日本国内では、1961年以降、蚊を介してのマラリアの感染拡大は、報告されていない。しかしながら、未だ国内には、マラリア原虫を媒介するハマダラカの生息が確認されており、再興感染症としてマラリアが問題になる可能性を否定することはできない。実際、再興感染症としての三日熱マラリアは、日本と気候・環境条件が比較的類似している中国や朝鮮半島といった温帯アジアで、現在大きな問題となっている。

### B. 研究方法

日本のマラリア防疫体制の強化には、国

内において、再興感染症となりえる潜在的可能性を探るとともに、わが国との間で人的・物的交流が盛んなヒトの移動が多いアジア各国におけるマラリア流行状況を的確に把握することが必要である。その目的を達成するため、マラリア輸入例の解析を進めると同時に、国内におけるシナハマダラカの生息状況調査を行い、マラリアが再興感染症として問題になる可能性を数理モデルを利用して検討した。また、防疫に役立つマラリアに関する具体的情報の把握と共有を目指し、国際的ネットワーク作りを試みた。国内にとどまらない積極的防疫や国際連携のため、WHOなどの国際機関や各国保健省・研究所間との交流を進め、アジア・太平洋地域のマラリアの現状と対策に関し、正確な情報と問題点を共有できるよう、様々な



共同研究を行った。

### C. 結果と考察 —3年間のまとめ—

2005 年度に、東京で国際会議を開き、参加各国の研究施設から報告を聞いたところ、アジア・太平洋地域のマラリア感染状況が変化し、morbidity, mortality が改善していることが確認された。また、国によって多少状況は異なるものの、重症で致死率の高い熱帯熱マラリアから、症状が軽い慢性的な三日熱マラリアに流行の中心が移っていく傾向も共通して見られた(図 1)。

このような事情を受け、2006 年度には上海で、アジア・太平洋地域の三日熱マラリアの感染状況や対策に関する国際会議を行ったが、その結果、対策が進んだ熱帯のマラリア流行地では、従来の有症状者を中心とした診断法や指標では、三日熱マラリアの感染状況を把握するのが困難になっていることがわかった。さらに、マラリアが一度制圧された亜熱帯・温帯アジア諸国では、Reemerging の可能性を評価するのに、リスクがある地域で媒介蚊の生息密度やヒトの移動状況などをモニタリングしていく必要が認められた。また、両地域とも共通して、今後の流行状況の変化を予測し対策をたてるために、マラリアの伝播と対策に関する数理モデルを用いて検討していくことの重要性が確認された。

特にわが国にも参考となる事例としては、1990 年代の韓国での三日熱マラリア Reemerging をあげることができる。朝鮮半島では、1970 年代に一時は完全に制圧されたかに見えた三日熱マラリアが、1990 年代になって休戦ラインを挟んで再興感染症として問題になっており、韓国では 1999 年に 4142 人、北朝鮮では 2000 年に 30 万人以上の患者発生をみるに至った(図 2, 3)。北朝鮮では 2002 年以降減少する傾向を示しているが、2006 年の患者数は

9353 人と多い。また、韓国においては、一時減少傾向を示した患者数が、2004 年以降再び増加傾向を示している。しかも、休戦ライン近郊での感染が疑われる軍人や退役軍人だけではなく、一般の人々の間でも患者数が増加している。中国の温帯地域でも、三日熱マラリアが再興感染症として問題になっている例が多く報告されており、高緯度地域であっても、三日熱マラリアが一度侵入して定着すると、その対策を進めるのが非常に困難であることが再認識された。

3年間の本研究班グループの構成員や研究内容は多岐にわたるが、主に以下の2つの研究グループで、研究が行われた。

#### 1 わが国におけるマラリア防疫体制の強化を目指す研究

##### ① 日本におけるマラリアの検疫活動の強化と輸入マラリア患者に関する研究

デング熱とマラリアを比較すると、デング熱が空港の健康相談室で診断される例が比較的多いのに比べ、マラリアは帰国し居住地に戻ってから発症することが多い(表 1)。この理由としては、両感染症の潜伏期間の違いが考えられるが、特に三日熱マラリア感染者の場合、検疫の段階でその侵入を防ぐこと事実上困難と思われる。ところで、マラリアの届出患者数は、年度別では 2000 年の 154 例をピークとし、最近では年間 70 例前後と、少なくなる傾向を示している。この減少は、アジアからの輸入熱帯熱マラリアの減少によるところが大きい。日本からの渡航者が多いアジア・太平洋諸国における、マラリア感染者数や死亡者・重症者の減少、三日熱マラリアの相対的な増加といった疫学的変化を反映していると推測される(図 4)。

また、渡航者におけるマラリアの感染リスクを地域別に比較すると、南太平洋地域のリス



クは大きく、マラリアの高度浸淫地であるアフリカのサブサハラ地域とほぼ同じであった(表2)。この傾向は、居住者を対象とした疫学的研究結果とも合致する。従来、三日熱マラリア原虫の感染に必要な赤血球表面の Duffy 抗原を遺伝的に欠く人が多いアフリカ、特に西アフリカでは、三日熱マラリア感染者は殆どいないとされてきたが、渡航者においては、三日熱マラリアの感染リスクも大きいこともわかった。さらに、渡航者の防御行動について調査した結果、実際に何らかの防御行動をとっていた人は、70%程度にとどまった。欧米では半数以上の人を実施する予防投薬については、2001年にメフロキンが日本国内でも薬価収載されたにも関わらず、スタンバイ治療を含めても10%程度と少なく、今後、マラリアのリスクの高い地域への渡航者に対し、引き続き注意を喚起していく必要がある。

検疫感染症としてマラリアを考える場合は、感染者のみならずマラリア感染蚊の侵入についても考慮する必要があるが、マラリア感染蚊の有用な検出システムについては、未だ標準化されていない。検疫所研究グループと協力してPCR検査前の前処置を比較したところ、CTAB法よQIAamp DNA Micro Kit (QIAGEN)による方法で検出率が高くなった。特に、QIAamp法とReal-time PCR法を併用した場合、高率に三日熱マラリア原虫を検出率できた。

## ② 国内におけるハマダラカの生息状況調査

熱帯熱マラリアを媒介できるコガタハマダラカは、1950年代多数の患者が報告された八重山諸島で、現在も同様に高い密度で生息していることが確認されたが、生息範囲の拡大は認められなかった。また、三日熱マラリアを媒介できるシナハマダラカとオオツルハマダラカは、現在も国内の広範囲に分布して

いることが確認された。しかし、新潟県における調査では、その生息密度は、1990年代に三日熱マラリアの Reemerging が問題となった韓国北部に比して、著しく低い可能性も示唆された。

## ③ マラリアの侵入と伝播、対策に関する数理モデルの構築を目指す研究

熱帯熱マラリアを媒介するコガタハマダラカの存在が確認されている石垣島をターゲットとして、1950年代にみられた流行を基礎として、マラリア侵入、感染伝播の数理モデルの構築を進めた。その結果、10人程度の熱帯熱マラリア患者が流入した場合、何ら適切な対策を採らないと、同島において小規模な熱帯熱マラリア再流行がおきる可能性を否定できないことがわかった(図5)。また、三日熱マラリアに関しては、韓国における Reemerging を参考にして、モデルの構築を行った。

## ④ 新入植地におけるマラリアの侵入と拡大及び対策に関する研究

インドネシア、カンボジアの新入植地において、熱帯熱・三日熱マラリアが、侵入し拡散していく状況について、その要因や対策を検討した。いずれの地域においても、働き場所である森林からの侵入と居住地での定着では、主な媒介蚊が交代する減少がみられた。また、定着した場合でも、比較的孤立した集団であれば、治療的介入で速やかに感染率の減少がみられる点も共通していた(図6)。熱帯地方と高緯度温帯地方の違いはあれ、一連の研究結果は、わが国へのマラリアの侵入・拡散と対策を考えるうえで、たいへん参考になる。

## 2 アジア・太平洋地域におけるマラリア感染状況の的確なモニタリングを目指す研究

### ① 太平洋地域におけるマラリア感染状況と



## 疫学的指標の変化に関する研究

ソロモン諸島などのマラリア浸淫地で、病院や診療所の受診者のデータ:Passive Case Detection(PCD)と、一斉検査での感染率:Active Case Detection(ACD)を比較した(表3)。その結果、従来マラリア患者数が激減すると言われる乾季においても、三日熱マラリア感染者数はわずかな減少にとどまり、流行地では1年を通じて高い感染率であることが示唆された。ただし、感染者の原虫密度に関しては低くなっていることが多く、顕微鏡的診断のみでは、多くの時間がかかるのと同時に精度が低下する可能性も指摘された。また、このように低原虫密度の感染者が多くなった地域では、マラリア迅速診断キット(RDTs)の信頼性も低下し、Rapid assessment の手法として利用できないことも判明した。

## ② フィールドでも応用できるような分子疫学的指標やマラリア原虫の診断法の開発

上記のような浸淫地の現状を考えると、フィールドでも応用できるような、精度が顕微鏡診断に匹敵する正確で迅速な診断法の開発が望まれる。そこで、顕微鏡的検査よりも短時間で処理でき、PCR法に比して廉価な新規の核酸増幅法であるLAMP(Loop-mediated isothermal amplification)法を応用してマラリア原虫の新たな迅速診断法の開発を行った。実験室内であれば、30分前後で4種類のヒトマラリア原虫を区別することができた(表4)。PCR法のように温度条件を変更することなく、数時間で多量の検体を処理でき、精度もPCR法に匹敵することが確認されたこの方法は、検査における検査や輸血血液のチェックにも応用できる方法で、その開発と導入が期待される。

また、コムギ胚芽無細胞法を用いると、大腸菌等の既存の組換えタンパク質発現系で

は困難であった熱帯熱マラリア原虫のタンパク質を、高効率に発現できることが判明した。この方法とアルファスクリーン法を用いて、マラリア感染者血清と抗原蛋白の反応性を重症者と軽症者とで比較することにより、病態や免疫とも関連したマラリア流行の新規血清疫学指標のゲノムワイドな探索が期待される(図7)。

## ③ マラリアの分子進化速度や薬剤耐性に関する分子生物学的研究

(分担研究者:田邊和祐、中野由美子)

熱帯熱マラリア原虫の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。タンザニア、ソロモン諸島、タイの間では *mssl* ハプロタイプ分布を比較したところ、明らかな地域差が認められた(図8)。フィリピンのパラワンやガダルカナルといった島嶼部では、インドシナ半島の大陸部に比して、熱帯熱マラリア原虫の組み換え頻度は低く、結果として、宿主集団において株特異的免疫誘導がなされ、感染率が高くても臨床症状は比較的軽いという南太平洋島嶼部の特徴的状況の一因となっている可能性がある。

また、熱帯熱マラリアの薬剤耐性に関連した分子疫学的研究では、1990年代に実際に流行地で採取された検体によるピリメサミン耐性関連遺伝子は、東南アジアの大陸部と西太平洋の島嶼部では、明らかに傾向が異なっていた。さらに、1984年から1998年の輸入熱帯熱マラリア患者の血液薄層標本も用いた、クロロキン耐性関連遺伝子: *pfcr* 遺伝子の出現・拡散状況に関する研究でも、1997年まで、大陸アジアと島嶼部アジア(フィリピン、インドネシア、パプア・ニューギニア)の間で、地域ごとによく保存されていたことがわかった(図9)。



D. 健康危険情報 特になし

E. 研究発表

論文発表

Mitochondrial Genome Sequences Support Ancient Population

Expansion in *Plasmodium vivax*.

Jongwutiwes S, Putaporntip C, Iwasaki T, Ferreira MU, Kanbara H, Hughes AL. *Mol. Biol. Evol.* 22:1733-1739 (2005).

Malaria endemic patterns on Lombok and Sumbawa islands, Indonesia.

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. *Trop. Med. & Hlth* 33:105-113 (2005).

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Cambodia: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common variant in the Cambodian population. Matsuoka H, Nguon C, Kanbe T, Jalloh A, Sato H, Yoshida S, Hirai M, Arai M, Socheat D, Kawamoto F. *J. Human Genet.*, 50:468-472 (2005)

Nasal immunization with a malaria transmission-blocking vaccine candidate, Pfs25, induces complete protective immunity in mice against field isolates of *Plasmodium falciparum*. Arakawa T, Komesu A, Otsuki A, Sattabongkot J,

Udomsangpetch R, Matsumoto Y, Tsuji N, Wu Y, Torii M, Tsuboi T. *Infect. Immun.* 73:7375-7380 (2005).

Erythrocyte surface

glycosylphosphatidyl inositol anchored receptor for the malaria parasite.

Rungruang T, Kaneko O, Murakami Y, Tsuboi T, Hamamoto H, Akimitsu N, Sekimizu K, Kinoshita T, Torii M. *Mol. Biochem. Parasitol.* 140, 13-21 (2005).

Apical expression of three

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

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

Limited allelic diversity of *Plasmodium falciparum msp1* from populations in the Solomon Islands, a highly endemic area. Sakihama N, Ohmae H, Bakote'e B, Kawabata M, Hirayama K, Tanabe K. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74:31-40 (2006).

Fyjita 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. Fyjit K, Chen TT, Nishina T, Ishikawa H. *J. Fac. Environmental Sci. & Tech. Okayama U.* 11:1-7 (2006)

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. Jalloh A, Thien HV, Ferreira MU, Ohashi J, Matsuoka H, Kanbe T, Kikuchi A, Kawamoto F. *J. Clin. Microbiol.*, 44, 1229-1235, 2006.

Short communication: Ancient common ancestry of the merozoite surface protein 1 of *Plasmodium vivax* as inferred from its homologue in *Plasmodium knowlesi*. Putaporntip C, Jongwutiwes S, Iwasaki T, Kanbara H, Hughes AL. *Mol. Bio. Parasitol.* 148:32-33. (2006)

2-Cys Peroxiredoxin TPx-1 is involved in gametocyte development in *Plasmodium berghei*. Yano K, Komaki-Yasuda K, Tsuboi T, Torii M, Kano S, Kawazu S. *Mol. Biochem. Parasitol.* 148:44-51.(2006)

The *Plasmodium vivax* homolog of the ookinete adhesive micronemal protein, CTRP. Kaneko O, Templeton TJ, Iriko H, Tachibana M, Otsuki H, Takeo S, Sattabongkot J,

Torii M, Tsuboi T. *Parasitol. Int.* 2006, 55:227-231.

*Plasmodium vivax* serine repeat antigen (SERA) multigene family exhibits similar expression patterns in independent infections. Palacpac NM, Leung BW, Arisue N, Tanabe K, Sattabongkot J, Tsuboi T, Torii M, Udomsangpetch R, Horii T. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2006, 150:353-358.

Reemerging vivax malaria: changing patterns of annual incidence and control programs in the Republic of Korea. Han ET, Lee DH, Park KD, Seok WS, Kim YS, Tsuboi T, Shin EH, Chai JY. *Korean J. Parasitol.* 2006, 44:285-294.

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

Reactivity of blood samples spotted onto filter papers in the WST-8 method for screening of G6PD deficiency. Arai M., Kawamoto F., *et al.* *Acta Medica Okayama*, 60, 127-134, 2006

Sequence variation in the T-cell epitopes of the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite (CS) protein among field isolates is temporally stable: a five-year longitudinal study in



Southern Vietnam. Jalloh, A., Kawamoto, F., et al. *J. Clin. Microbiol.*, 44, 1229-1235, 2006

Further investigations of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in Flores Island, eastern Indonesia. Kawamoto, F., et al. *J. Human Genet.*, 51, 952-957, 2006

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. Mita T, Kaneko A, Hwaihawanje I, Tsukahara T, Takahashi N, Osawa H, Tanabe K, Kobayakawa T, Björkman A. *Inf. Gen. Evol.* 6: 447-452(2006).

Independent evolution of Pyrimethamine resistance on *Plasmodium falciparum* isolates in Melanesia Mita T, Tanabe K, Takahashi N, Tsukahara T, Eto H, Dysoley L, Ohmae H, Kita K, Krudsood S, Looareesuwan S, Kaneko A, Bjorkman A, Kobayakawa T. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Mar;51(3):1071-1077.

Recent independent evolution of *msp1* polymorphism in *Plasmodium vivax* and related malaria parasites. Tanabe K, Escalante A, Sakihama N, Honda M, Arisue N, Horii T, Culleton R, Hayakawa T, Hashimoto T, Longacre S, Pathirana S, Handunnetti

S, Kishino H. *Mol. Biochem. Parasitol.* 156: 74-79.(2007)

Progress in the molecular biology and the immunology of nematode infections. Arizono N, Nakanishi K, Horii T, Tanabe K. *Trends Parasitol.* 23: 175-181. (2007)

Allelic diversity in the merozoite surface protein 1 gene of *Plasmodium falciparum* on Palawan Island, the Philippines. Sakihama N, Nakamura M, Palanca AA Jr, Argubano RA, Realon EP, Larracas AL, Espina RL, Tanabe K. *Parasitol. Int.* 56: 185-194. (2007)

Allelic dimorphism-associated restriction of recombination in *Plasmodium falciparum msp1*. Tanabe K, Sakihama N, Walliker D, Babiker H, Abdel-Muhsin AA, Bakote'e B, Ohmae H, Arisue N, Horii T, Rooth I, Färnert A, Björkman A, Ranford-Cartwright L. *Gene* 392: 153-160. (2007)

High frequency of recombination-driven allelic diversity and temporal variation of *Plasmodium falciparum* in Tanzania. Tanabe K, Sakihama N, Rooth I, Björkman A, Färnert A. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 76: 1037-1045. (2007)

Production of High-Affinity Human Monoclonal Antibody Fab Fragments to the 19-Kilodalton C-Terminal Merozoite Surface Protein 1 of *Plasmodium falciparum*. Cheng Y,

Hayasaka H, Watanabe K, Tao Y, Liu J, Tsukamoto H, Horii T, Tanabe K, Tachibana H *Infect. Immun.* 75: 3614-3620. (2007)

Comparative study of the genetic diversity of the 42 kDa fragment of the merozoite surface protein 1 in *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*. Pacheco MA, Poe AC, Collins WE, A. Lal AA, Tanabe K, Udhayakumar V, Escalante A. *Inf. Gen. Evol.* 7: 180-187. (2007)

Independent unique evolution of pyrimethamine resistance of *P. falciparum* in Melanesia. Mita T, Tanabe K, Takahashi N, Dysoley L, Eto F, Hwaihwanje I, Ohmae H, Kita K, Looareesuwan S, Kaneko A, Björkman A, Kobayakawa T. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 1071-1077. (2007)

Cell-free production of functional *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase-thymidylate synthase. Mudeppa DG, Pang CKT, Tsuboi T, Endo Y, Buckner FS, Varani G, Rathod PK. *Mol. Biochem. Parasitol.* 151:216-219. (2007)

The *Plasmodium falciparum* RhopH2 promoter and first 24 amino acids are sufficient to target proteins to the rhoptries. Ghoneim A, Kaneko O, Tsuboi T, Torii M. *Parasitol. Int.* 56:31-43. (2007)

*Plasmodium berghei* XAT: Protective

155/160 kDa antigens are located in Parasitophorous vacuoles of schizont-stage parasite. Kobayashi F, Waki S, Niikura M, Tachibana Mayumi, Tsuboi T, Torii M, Kamiya S. *Exp. Parasitol.* 116:450-457. (2007)

Detection of four *Plasmodium* species by genus- and species-specific loop-mediated isothermal amplification for clinical diagnosis. Han ET, Watanabe R, Sattabongkot J, Khuntirat B, Sirichaisinthop J, Iriko H, Jin L, Takeo S, Tsuboi T. *J Clin Microbiol.* 45:2521-2528. (2007)

A mathematical model of *Plasmodium falciparum* transmission making allowance for drug resistance: Simulations in the situation of The Solomon Islands. Chen TT, Nishina T, Hisakane N, Ohmae H, Ishikawa H. *Tropical Medicine and Health*, 35 (2) 217. (2007)

Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new variant distributed in Lam Dong Provinve in Southern Vietnam. Matsuoka H, Thuan DTV, Thien HV, Kanbe T, Jalloh A, Hirai M, Arai M, Dung NT, Kawamoto F. *Acta Medica Okayama*, 61, 213-219, (2007)

A case of imported tertian malaria occurred despite prophylaxis by mefloquine in East Timor. Ikuta K, Torimoto E, Inamura H, Shindo M, sato T, Kawamoto F, Yamasaki H, Kohgo H: *J. BTHA*, 10, 50-51,



(2007)

Extensive microsatellite diversity in the human malaria parasite *Plasmodium vivax*. Karunaweera ND, Ferreira MU, Munasinghe A, Barnwell JW, Collins WE, King CL, Kawamoto F, Hartl DL, Wirth DF. *Gene* 410, 105-112, 2008

Diversity and evolution of the highly diverse rhoph1/clag multigene family of *Plasmodium falciparum*. Iriko H, Kaneko H, Otsuki H, Tsuboi T, X-z. Su, Tanabe K, Torii M. *Mol. Biochem. Parasitol.* 158: 11-21. (2008)

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

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

検疫感染症としてのマラリアをどう捉え

るか。 大前比呂思, 遠藤卓郎, 長谷山路夫, 新妻淳, 飯塚信二, 津田良夫 *Clinical Parasitol* 2006 17:127-130.

日本の旅行者におけるマラリア予防. 木村幹男, 波川京子 病原微生物検出情報 28:4-6 (2007)

クロロキン薬剤耐性に関する熱帯熱マラリア数理モデル解析. -ソロモン諸島を対象としたシミュレーション. 陳甜甜、仁科朝彦、久兼直人、石川洋文 *J. Fac. Environmental Sci. & Tech. Okayama U.* 12 (1) 19-27. (2007)

マラリア感染蚊からの効率的な遺伝子検出の検討. 三浦彰子, 新妻淳, 大前比呂思. *日本検疫医学会誌* 9 :118-122, (2007).

マラリア対策の進捗による感染状況の変化とフィールドでの迅速診断キットの限界 大前比呂思, 亀井喜世子, 中澤港 Bernard Bakote'e *Clinical Parasitol* 18 : 76-79 (2008)

表1 成田空港検疫所におけるマラリアとデング熱の検査実績 (1997-2005)

成田空港検疫所における陽性者数 /国内における全報告者数			成田空港検疫所			
年	マラリア	デング熱	マラリア 陽性/検査数		デング熱 陽性/検査数	
			Pf	Pv		
1997	0/ND	ND	0/7		ND	
1998	4/ND	8/ND	4/61	4	8/31	
1999	2/112	0/9	2/51	1	1	0/20
2000	2/154	2/18	2/45	2		2/26
2001	1/109	8/50	1/84	1		8/69
2002	5/83	23/52	5/143	4	1	23/138
2003	1/78	14/32	1/147		1	14/155
2004	1/75	7/49	1/121	1		7/128
2005	0/67	15/74	0/104			15/109
Total	-	-	16/763	13	3	77/676

表2 日本人渡航者における国別マラリア罹患率 (10万人当たりの罹患者数) (1999年4月～2005年12月)

国名	旅行者数	全マラリア		熱帯熱マラリア		三日熱マラリア	
		実数	率	実数	率	実数	率
ラオス	127900	3	2.3	2	1.6	1	0.8
タイ	7865300	14	0.2	4	0.1	10	0.1
ミャンマー	140500	11	7.8	3	2.1	7	5.0
インド	576000	32	5.6	5	0.9	27	4.7
パキスタン	79700	3	3.8	0	0.0	3	3.8
フィリピン	2487500	7	0.3	3	0.1	4	0.2
インドネシア	3927100	70	1.8	14	0.4	54	1.4
ニューギニア	26000	37	142.3	10	38.5	26	100.0
ブラジル	345800	10	2.9	1	0.3	9	2.6

\*100,000 旅行者中のマラリア感染発生率 (1999-2005)

(表作成 木村幹男)



表3 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 of malaria and the ratio	
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>
1996 PCD	82	18
1996 ACD	71	29
2004 PCD	71-80	20-29
2005 PCD	67-82	18-33
2006 ACD	33	67

%

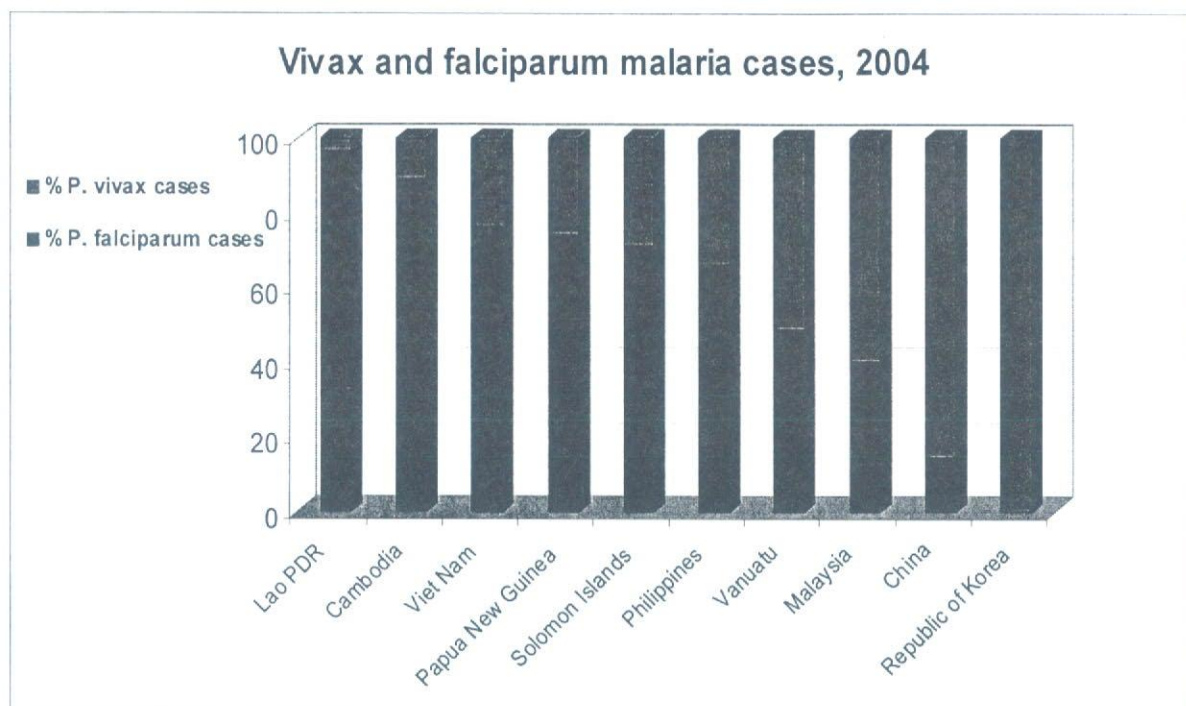
( 表作成 大前比呂思 )

表4 LAMP 法によるマalaria診断の Sensitivity と Specificity

顕微鏡的診断 ( 例数 )	Nested PCR		LAMP	
	陽性	陰性	陽性	陰性
陽性 (68)	67	1	67	1
陰性 (53)	0	53	3	50
総計(121)	67	54	70	51
Sensitivity	98.5%		98.5%	
Specificity	100%		94.3%	

( 表作成 坪井敬文 )

図1 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 *et al.* WPRO)

図2 韓国における三日熱マラリア患者数の推移

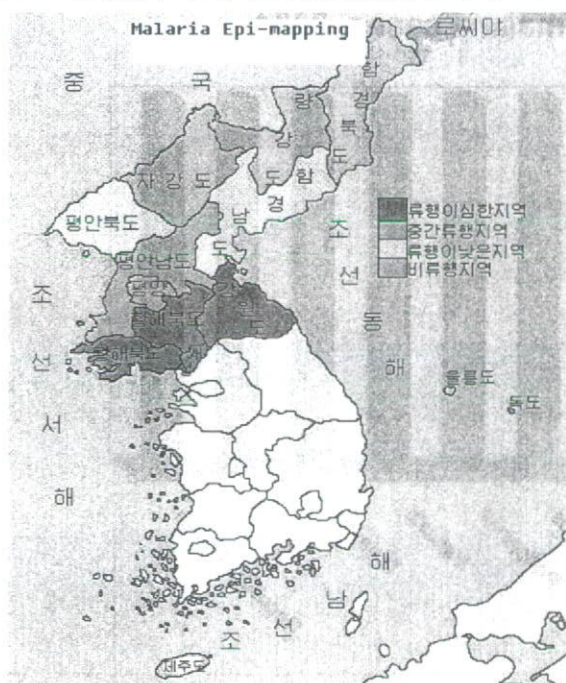


- The total number of cases has decreased after reaching a peak of 4,142 cases in 2000 to 826 cases in 2004.

(原図 Duk Hyong Lee *et al.* NIH, ROK )



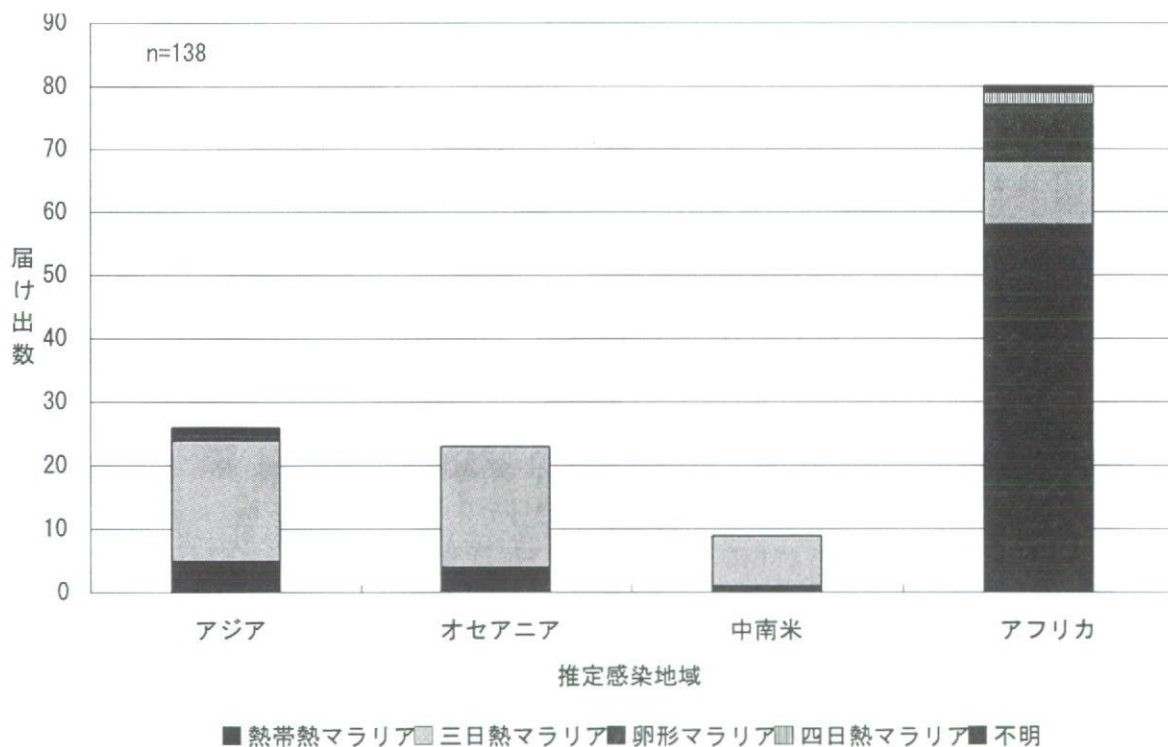
図3 北朝鮮における再興感染症としての三日熱マラリア



- Malaria was eradicated 30 years back in DPRK.
- Reoccurred in 1998 with the peak of 300,000 cases and malaria endemic areas in all over DPRK in 2001.
- Showed decreasing trend since 2002.
- 9,353 cases and 0.5% morbidity in 2006.

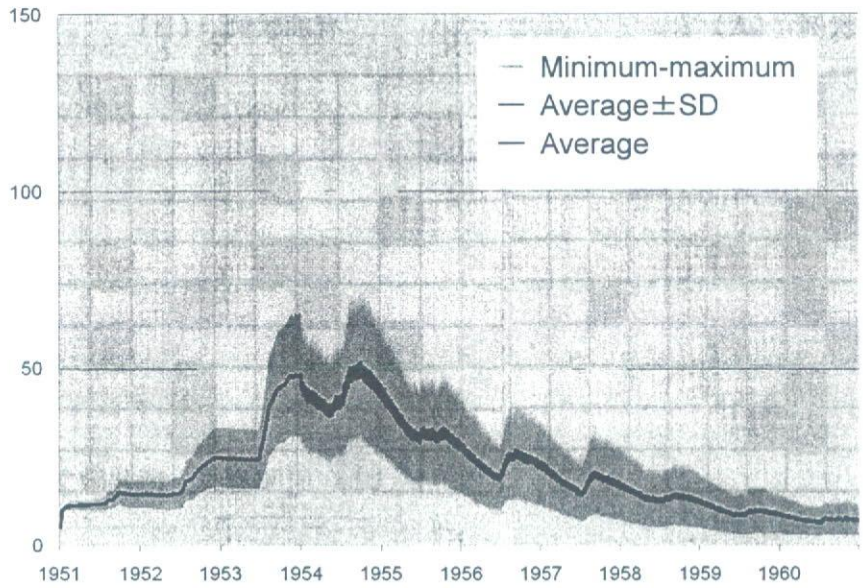
(原図 Kim Yun Chol *et al.* Malaria Control, MoPH, DPRK )

図4 日本における輸入マラリアの現況 (2004-2005年)



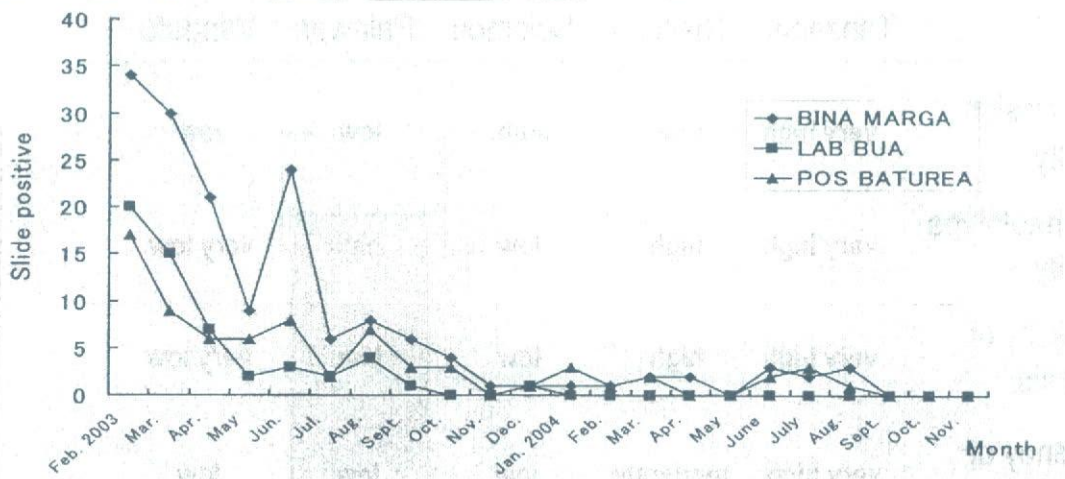
( 原図 木村幹男 )

図5 1950年代の石垣島，小原村における熱帯熱マラリア流行のシュミレーション（ 試行回数 200回 ）



( 原図 石川洋文 )

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 熱帯熱マラリア感染者 無症状例(A)と有症状例(B)における抗原蛋白スクリーニングの比較

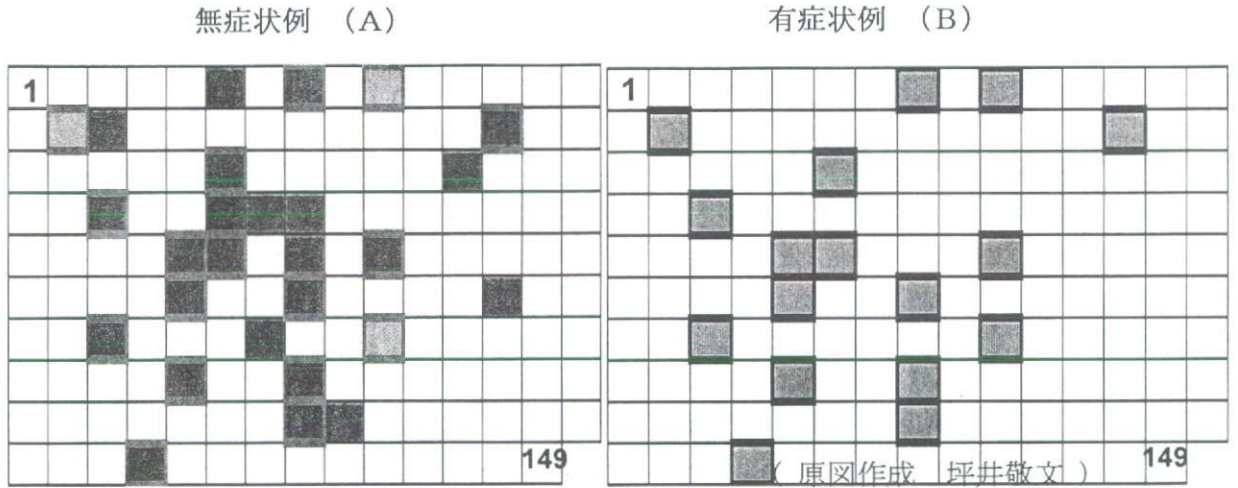


図8 熱帯熱マラリアの感染頻度と *msp-1*ハプロタイプ多様性・遺伝子組み換え頻度の地域ごとの比較

**Geographic comparison : transmission intensity and *msp1* diversity**

	Tanzania	Thailand	Solomon	Palawan	Vanuatu
Transmission intensity	very high	low	high	low	low
<i>msp1</i> haplotype diversity	very high	high	low	high	very low
Multiplicity of infections	very high	high	low	low	very low
Frequency of recombination	very high	moderate	low	low	low
Inbreeding/outcrossing	outcrossing	both	high inbr.	high inbr.	inbreeding

( 原図 田辺和裕 )

図9 熱帯熱マラリア輸入例にみる PfcRT の地域ごとの変化

	Myanmar	Thailand / Laos	Indonesia	Philippines	PNG
1984		M1a (2)			
1985				WT (1), M2a(2)	
1986			M2b (1)	M2a (1)	M2a (3)
1987					M2a (1)
1988					
1989					
1990					M2a (1)
1991		M1a (1)	M2a (1)	M2a (1)	
1992		M1a (1)		M2a (1)	
1993					
1994	M1a (1)	M1a (1)	M2a (1)		
1995					M2a (1)
1996					
1997	M1a (1)			M2a (1)	M2a (1)
1998		M1a (1), M1b (2)		M1a(1) (30%)	M2a (1)
total 29	2	8	3	8	8

WT	CVMNK
M1a	CVIET
M1b	CVIDT
M2a	SVMNT
M2b	CVMNN

( 原図 中野由美子 )