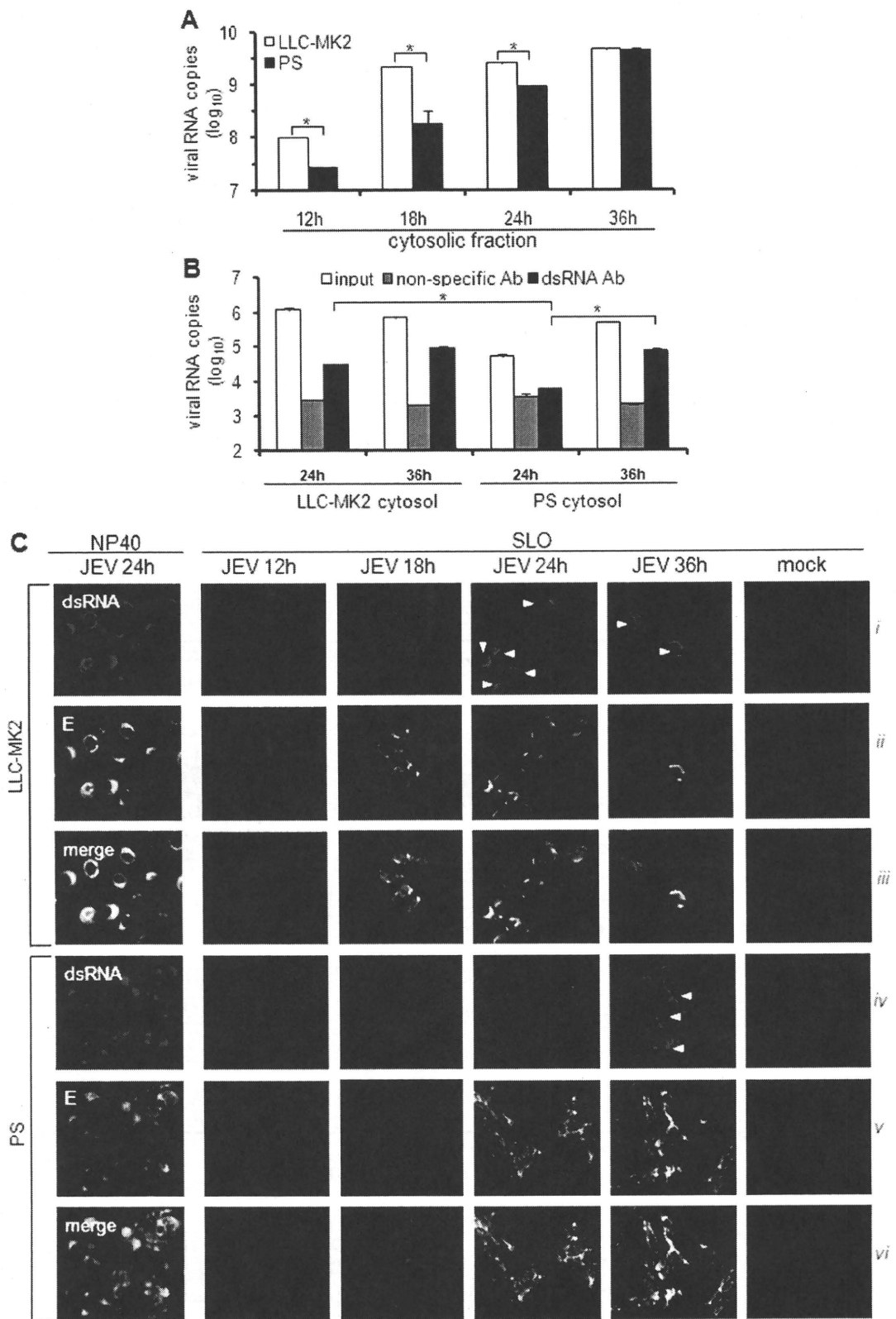


(图 3)



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

我が国における日本脳炎の現状と今後の予防戦略に関する研究

分担研究報告書（平成 22 年度）

日本脳炎ウイルス感染のリスク評価指標設定および実施に関する研究

－沖縄本島北部における日本脳炎ウイルス感染リスク評価－

研究分担者 砂川 富正 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官
研究協力者 神谷 元 国立感染症研究所 感染症情報センター研究員
研究協力者 斉藤 美加 琉球大学大学院医学研究科・感染制御学専攻・微生物学・腫瘍学講座助手
研究協力者 當間 孝子 琉球大学医学部保健学科国際環境保健学分野教授
研究協力者 伊佐 真之 沖縄県立北部病院小児科 部長
研究協力者 浜端 宏英 アワセ第一医院小児科 医長

研究要旨

研究班最終の 2010 年度より参加した本研究班における、「沖縄本島（特に北部）における日本脳炎ウイルス感染リスク評価」の活動では、計画していた人、蚊に関する調査については、蚊についての調査しか実施できなかった。蚊の調査からは沖縄本島北部においては日本脳炎リスクが引き続き存在することが示唆された。2011 年度以降に、沖縄県北部地域を中心とする日本脳炎ウイルス感染リスクに関する情報収集を、血清疫学を中心に実施予定である。その結果、標準的に使用可能な指標を整理する。その結果を持って、地域レベルのサーベイランスの改良やワクチン接種等の公衆衛生上の提言を行っていく。

A. 研究目的

日本脳炎は、日本脳炎ウイルスを保有している蚊に刺されることにより、感染・発症するウイルス感染症である。感染した後発症するのは、100～1000人に1人程度と考えられているが、発症すると、高熱を発生し、痙攣、意識障害などの脳炎症状を呈する。有効な治療方法はなく、致死率は20%程度、約半数は後遺症を残し、中には脳にダメージを受け麻痺などの重篤な後遺症が残る場合もある。

わが国の日本脳炎患者報告数は、農業形態の変化による媒介蚊の減少、都市化や生活環境の変化、またワクチン接種と連動して著しく減少し、近年では、年間数名程度の発生にとどまっ

ている。しかし、日本脳炎ウイルスの増幅動物であるブタにおける感染状況をみると、西日本を中心に毎年広い地域で抗体陽性のブタが確認されており、これは日本脳炎ウイルスに感染しているブタが多数存在することを意味する。

また、2005年5月30日の、厚生労働省による日本脳炎ワクチン積極的勧奨の差し控え以降、3～6歳での日本脳炎ワクチンの接種率が激減し、その結果、ヒトの日本脳炎に対する抗体保有状況は2008年度の0～6歳群でこれまでにない低い割合になっている。

日本における日本脳炎は、近年患者発生数は少ないが、ウイルスが存在している事が示されている。このため、感染のリスク評価を行うこ

とは、病勢の正確な把握と予防接種の介入の必要性、重要性を考慮する上で必須と考えられる。

今回の研究における大きな目的は以下のようになっている。「わが国の、地域レベルで実施可能な日本脳炎ウイルス感染リスクを評価するための指標を設定する。実際にその指標を用いて、国内各地域の感染リスクを評価し、ワクチン接種を含む決め細やかな公衆衛生上の介入策について提言を行う」。

今回我々は、日本脳炎ウイルスの活動が低下している事が示唆されている沖縄本島（特に北部地域）における感染リスク評価を詳細に行い、全国的な指標の設定作業へ寄与する情報として実施し、実際に沖縄本島北部地域におけるリスクを評価し、公衆衛生上の提言を行うことを目的とした。

B. 研究方法

日本脳炎ウイルスの感染リスクを人、ブタ、媒介蚊（コガタアカイエカ）の調査から評価する。調査実施場所としては、以前ウイルスが存在すると考えられる沖縄本島北部を主とする。

人—日本脳炎に対する血清抗体を測定する。検体は沖縄県立北部病院にて採取し、抗体価は琉球大学医学部微生物学・腫瘍学講座にて測定する。

<対象> 沖縄県立北部病院を受診した7ヶ月から就学前（6才未満）の小児（出来るだけ各年齢20人程）、沖縄本島北部：260人。本島北部との対照群として中部の医療機関（アワセ第一病院を想定）を受診した7ヶ月から就学前（6才未満）の小児（出来るだけ各年齢20人程）：120人についても計測を実施。共にワクチン未接種が明らかである者が望ましいが、調査協力（検体確保を含む）の実現性を優先する。具体的には3mlの血液を採取する（血清1.5ml）。

<質問票にて収集する疫学情報> 性別、生年月日、郵便番号、日本脳炎ワクチン接種歴、屋外における活動の状況、動物との接触、家屋の

状況等。

<検査診断の方法> 中和抗体価を測定（50%フォーカス減少法）（日本脳炎ウイルス Beijing 株、沖縄の遺伝子型1株と遺伝子型3株、中山株）。

<調査期間> 感染研の倫理委員会通過後3か月程度を予定。

蚊—コガタアカイエカの分布状況、蚊の日本脳炎ウイルス保有率等について、琉球大学医学部国際環境保健学講座にて調査する。具体的には牛舎に日没前から翌朝まで、ライトトラップを設置し、成虫を捕獲し、その後分類を実施。

ブタ—日本脳炎ウイルス抗体の保有率等について、すでに流行予測調査で調査を行っている沖縄県衛生環境研究所と協議する。

（倫理面への配慮について）

本調査は、被接種者に関する個人情報扱うため、国立感染症研究所、琉球大学医学部、沖縄県立北部病院において、倫理審査の申請を行っている。

C. 研究結果

人—予定していた研究期間に検査機関における検査の目途が延期となり、それに合わせて臨床検体の収集も延期となった。よって、実際の研究そのものの実施が延期となった。

蚊—沖縄県の沖縄本島での日本脳炎媒介蚊の調査結果は以下の通りである。

4月に1回、7月に2回調査を行った。その結果4月は4属7種503個体、7月の第1回目の調査では5属9種943個体、第2回目は4属7種715個体の蚊成虫が捕獲された。いずれの調査でも、日本脳炎を媒介するコガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus* が捕獲された。捕獲された蚊に対するコガタアカイエカの割合は25—78%で、7月に高頻度であった。

豚ー沖縄県衛生環境研究所からの情報によると、今年度は研究としての本島北部についての抗体価の測定は行われていないものの、中南部の、日本脳炎ウイルスの活動性が低いと考えられている地域においてもウイルスの活動が得られている（本研究班における沖縄県衛生環境研究所：仁平氏他の研究結果を参照）。

D. 考察

沖縄本島内における日本脳炎ウイルスの活動性についてはこれまで流行予測調査により、豚の血清抗体価上昇などの情報が得られてきていたが、人を中心とした感染リスクについてはそのエビデンスは十分ではないと考えられる。今回、人、蚊、豚の三者より総合的なアセスメントを試み、それを持って、全国的に使用可能な指標の設定を検討したが、実際には、ヒトの血清疫学については準備段階までの実施に留まった。蚊については減少しつつあると言われたコガタアカイエカの存在が検出されたものの、経年的な情報が不足しているために、この情報のみを持って増加・減少を言うことは出来ない。豚については流行予測調査以外での研究としては本島中南部における血清調査が行われたが、ここでもウイルスの活動が検出されたことから、豚舎や水田などの状況がそろそろ北部においてはリスクが存在する可能性が非常に高いと考えられる。その評価のための今後の調査が重要である。今後、有効な指標が設定できるようであれば、豚の抗体上昇による警報・注意報をさらに強化するきめ細やかなは字ードマップのようなものを全国的に作成し、ワクチン接種強化や蚊の対策などの情報に資することが可能となると考える。

E. 結論

2010年度のみの本研究班の活動の中で、計画していた人、蚊に関する調査については蚊についての調査しか実施できなかった。蚊の

調査からは沖縄本島北部においては日本脳炎リスクが引き続き存在することが示唆された。

2011年度以降に、沖縄県北部地域を中心とする日本脳炎ウイルス感染リスクに関する情報収集を血清疫学を中心に実施予定である。その結果、標準的に使用可能な指標を整理する。出来れば国内各地で実際に日本脳炎ウイルスのヒト感染リスク評価を実施し、地域レベルのサーベイランスの改良やワクチン接種等の公衆衛生上の提言を行うことが目標となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）

なし

2. 学会発表

なし

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Eiji Konishi, Yoko Kitai, Yukiko Tabei, Kouichi Nishimura, Seiya Harada	Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program.	Vaccine	28 (14)	2664- 2670	2010
Yoko Kitai, Takashi Kondo, Eiji Konishi	Complement-dependent cytotoxicity assay for differentiating West Nile virus from Japanese encephalitis virus infections in horses.	Clinical and Vaccine Immunology	17 (5)	875-878	2010
<u>Eiji Konishi</u> , Yoko Kitai, Kouichi Nishimura, Seiya Harada	Antibodies to bovine serum albumin in human sera: problems and solutions with casein-based ELISA in the detection of natural Japanese encephalitis virus infections.	Jpn J Infect Dis.	63 (4)	296-298	2010
Miwa Kuwahara, <u>Eiji Konishi</u>	Evaluation of extracellular subviral particles of dengue virus type 2 and Japanese encephalitis virus produced by Spodoptera frugiperda cells for use as vaccine and diagnostic antigens.	Clin Vaccine Immunol.	17 (10)	1560- 1566	2010

Jun-ichi Imoto, Tomohiro Ishikawa, Atsushi Yamanaka, Misako Konishi, Kenji Murakami, Tomoyuki Shibahara, Masanori Kubo, Chang Kweng Lim, Masataka Hamano, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane, Haruhide Udagawa, Yoshihiro Mukuta, <u>Eiji Konishi</u>	Needle-free jet injection of Japanese encephalitis DNA and inactivated vaccine mixture induces neutralizing antibodies in miniature pigs and protects against fetal death and mummification in pregnant sows.	Vaccine.	28 (46)	7373-7380	2010
Tomohiro Ishikawa and Eiji Konishi	Combating Japanese encephalitis: Vero-cell derived inactivated vaccines and the situation in Japan	Future Virol.	5	785-799	2010
Yoko Kitai, Takashi Kondo and <u>Eiji Konishi</u>	Non-structural protein 1 (NS1) antibody-based assays to differentiate West Nile (WN) virus from Japanese encephalitis virus infections in horses: Effects of WN virus NS1 antibodies induced by inactivated WN vaccine.	J Virol Meth.	[Epub]		2010
Tajima, S., Nerome, R., Nukui, Y., Kato, F., Takasaki, T., and Kurane, I.	A single mutation in the Japanese encephalitis virus E protein (S123R) increases its growth rate in mouse neuroblastoma cells and its pathogenicity in mice.	Virology	396	298-304	2010

Tajima S., Takasaki T.,Kurane I.	Restoration of replication- defective dengue type 1 virus bearing mutations in the N-terminal cytoplasmic portion of NS4A by the additional mutations in the NS4B	Archives of Virology	156	63-69	2011
Shimoda H, Ohno Y, Mochizuki M, Okuda M, Iwata H, Maeda K	Dogs as sentinels for human infection with Japanese encephalitis virus.	Emerging Infectious Diseases.	16(7)	1137- 1139.	2010
Shimajima M, Nagao Y, Shimoda H, Tamaru S, Yamanaka T, Matsumura T, Kondo T, Maeda K	Full genome sequence and virulence analyses of the recent equine isolate of Japanese encephalitis virus.	Journal of Veterinary Medical Science	in press		2011
Nabeshima T and Morita K.	Phylogeographic analysis of the migration of Japanese encephalitis virus in Asia	Future Virology	5	343-351	2010
前田明彦、 脇口 宏	新時代のワクチン戦略について考える 各論 1. 勧奨接種の ワクチン—現行ワクチンの問題点と将来に向けて 2) 日本 脳炎	臨床検査54: 1882-1367	54	1367- 1382-	2010

