

261628015B

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

地球温暖化に伴い変化する感染症に 対する早期防除法確立に関する研究

(H20-新興-一般-015)

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

平成23（2011）年3月

研究代表者 倉根一郎

（国立感染症研究所）

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

地球温暖化に伴い変化する感染症に 対する早期防御法確立に関する研究

(H20-新興-一般-015)

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

平成23（2011）年3月

研究代表者 倉根一郎

（国立感染症研究所）

目 次

I. 総合研究報告

- 地球温暖化に伴い変化する感染症に対する早期防御法確立に関する研究・・・・・・・・・・ 1
研究代表者：倉根一郎（国立感染症研究所・副所長）

II. 分担研究報告

- 食水系細菌感染症と環境モニタリングに関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
研究分担者：泉谷秀昌（国立感染症研究所・細菌第一部）

- 地球温暖化と寄生虫感染症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
研究分担者：大前比呂思（国立感染症研究所・寄生動物部）

- 環境の変化による病原真菌の動態と深在性真菌症の発病に関する解析・・・・・・・・・・ 34
研究分担者：宮崎義継（国立感染症研究所・生物活性物質部）

- 熱帯アジアにおける感染症と地球温暖化・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
研究分担者：我妻ゆき子（筑波大学大学院人間総合科学研究科）

- デング熱診断サーベイランスのための NS1 抗原検出キットの評価および空港検疫所における
チクングニア熱・デング熱サーベイランス・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43
研究分担者：高崎智彦（国立感染症研究所・ウイルス第一部）

- Fc γ RIIA 発現細胞を用いたデングウイルス研究の有用性・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 48
研究代表者：倉根一郎（国立感染症研究所）

イエカ類の休眠生理、生態、日本脳炎ウイルスの増殖能および越冬の可能性・・・54

研究分担者：小林睦生（国立感染症研究所・昆虫医科学部）

アルボウイルス媒介蚊の特性と疫学ツールの開発・・・62

研究分担者：江下優樹（大分大学医学部）

富山県のイノシシと寄生マダニ類におけるリケッチア保有調査・・・68

研究分担者：滝澤剛則（富山県衛生研究所）

中部山岳国立公園立山の観光ルート沿いにおける蚊類幼虫調査・・・75

研究分担者：滝澤剛則（富山県衛生研究所）

フラビウイルスの感染鑑別法の開発と中国・広東省におけるフラビウイルス感染症の発生
状況調査・・・81

研究分担者：前田秋彦（京都産業大学総合生命科学部）

ウエストナイルウイルス感染マウス脳内浸潤T細胞におけるTCRレパトア解析によるウイ
ルス特異性に関する研究・・・88

研究分担者：鈴木隆二（国立病院機構相模原病院・臨床研究センター）

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・99

I. 総合研究報告書

総合研究報告書

地球温暖化に伴い変化する感染症に対する早期防御法確立に関する研究

研究代表者：倉根一郎（国立感染症研究所 副所長）

研究要旨：地球温暖化は感染症にも大きな影響を及ぼすと考えられている。世界的には、特に蚊媒介性感染症や水系感染症への影響が大きく、発生地域の拡大や、流行規模・患者数増加がおこると予想されている。しかし、地球温暖化の影響は各国の社会基盤や対応策等によって大きく変わる。本研究においては、地球温暖化が感染症に及ぼす影響を早期に検出し、わが国における地球温暖化に伴う感染症の被害を防止するための基盤技術確立することを目的とした。地球温暖化が、ウイルス、細菌、寄生虫・原虫、真菌感染症に及ぼす影響をモニタリングするための技術基盤確立を中心に研究を進めた。研究により、細菌、ウイルス、寄生虫・原虫、真菌感染症に関して、温暖化影響評価の技術確立が進展した。さらに、アジアにおける影響評価手法の確立を目指し、バングラデシュにおける下痢症発生と降雨量との関連について研究をすすめ、その関連性を明らかとした。

研究分担者：

泉谷 秀昌（国立感染症研究所・細菌第一部 室長）
江下 優樹（大分大学医学部感染予防医学講座 准教授）
大前 比呂思（国立感染症研究所・寄生動物部 室長）
小林 睦生（国立感染症研究所・昆虫医科学部 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・ウイルス部 部長）
前田 秋彦（京都産業大学 教授）
宮崎 義継（国立感染症研究所・生活活性物質部 部長）
我妻ゆき子（筑波大学大学院・人間総合科学研究科 教授）

A. 研究目的

気候変動に関する政府間パネル（IPCC）の第4次報告書においても、地球はすでに

温暖化しており、また、温暖化の傾向が今後も進行することはほぼ明らかな事実として記載されている。近年、地球温暖化の健康への影響についても大いに危惧されているが、感染症への影響においてはいまだ明らかにされていない。影響は発展途上国において大きいと考えられているが、わが国もその影響から免れることはできない。

本研究においては、地球温暖化が感染症に及ぼす影響を早期に検出し、わが国における地球温暖化に伴う感染症の被害を防止するためのモニタリングのための基盤技術の確立とわが国のみならずアジアを含めたネットワークシステムの構築を確立することを目的とした。本年度は、特に

- 1) 地球温暖化に伴う気候変動が、ウイルス、細菌、寄生虫・原虫、真菌感染症に及ぼす影響をモニタリングするための技術基盤を整備する、
- 2) 地球温暖化が各種感染症に及ぼす影響をわが国及びアジア各国において予測するための技術移転を行い、影響予測を行う基盤を整備する、ことを目的とした。

B. 研究方法

これまで、地球温暖化が感染症におよぼす影響については海外において断片的な報告がなされているのみである。一方、わが国においては気候変動と感染症に関する研究はほとんどなされていない。また、多くの解析は必ずしも病原体の活動を反映する最適の指標を用いていない。本研究においては、ウイルス、細菌、寄生虫・原虫、真菌を含め全種類の病原体についての解析を進めた。

研究は研究代表者(倉根)、研究分担者(高

崎、泉谷、大前、宮崎、小林、江下、鈴木、前田、我妻、滝澤)の11人によって行われた。なお地球温暖化に関する詳細な気象データについては国立環境研究所より供給された。研究は1)各種病原体及ぼす地球温暖化影響をモニタリングするための技術基盤の確立、2)確立技術が、わが国及びアジア各国において導入可能となるためのネットワークの確立、を中心に行った。

(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した。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コンセントにサインあるいは捺印を得た上で遂行した。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) 各種病原体のモニタリング技術基盤開発:

(1) 細菌感染症モニタリングのための技術基盤の確立:

地球温暖化に伴い細菌感染症のリスクも影響を受ける。温暖化に付随する現象の一つである海水温の上昇は、食水系細菌感染症のリスク変化をもたらすことが予想される。本研究では上記細菌感染症に関連したコレラ菌、腸炎ビブリオ、ビブリオバルニフィカスを含むビブリオ属菌(主に *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*; 以下それぞれ Vc、Vp、Vv) の

環境分布調査に関して有効な手法等の開発を行った。

Vv、Vp は特に水温に影響されて菌数が増加し始めるが、Vv については、塩分濃度による影響もあった。一方、Vc は水温による影響もあるものの、塩分濃度の低い地点で多く分離されたことから、塩分濃度が重要な因子と考えられた。

環境中にある Vc は PFGE 解析から多様であることが示唆された。隣接する地点 C からの Vc が塩分濃度の低い地点 D からの Vc と類似性があること、分離頻度が後者の方が高いことから、何らかの理由で Vc が移動することで塩分濃度の高いところでも検出されるようになる時が生じていることが考えられた。

(2) ウイルス感染症モニタリングのための技術基盤の確立：

地球温暖化に伴い日本国内での流行が危惧されている蚊媒介性フラビウイルス感染症は主として、日本脳炎、デング熱およびウエストナイル熱である。これら感染症のヒトでの流行を予測するためにも、自然界でのウイルスのサーベランスが必要であると考えられる。その方法としてウイルスの血清学的検査が有効であるが、フラビウイルス感染の場合、その強い交差反応性が問題となっている。そこで、より特異性の高い検査法を確立することを目的として、中空ウイルス粒子 (SvPs) やウイルス様粒子 (VLP) を用いることにより、安全で簡便な各種フラビウイルス感染の鑑別試験法の開発を行った。さらに、これらの鑑別検査法への適用の有効性について検討した。その結果、SvPs を用いたウエスタンブロット法

や VLPs を用いた中和試験法の有効性が示された。また、今回開発した方法は、生ウイルスを使用する従来法に比べ安全に実施することが可能であるため、汎用性が高い。

(3) 寄生虫・原虫感染症モニタリングのための技術基盤の確立：

媒介動物が広く国内に生息する寄生虫として、三日熱マラリア原虫と広東住血線虫、海産魚の生食に起因する寄生虫症の中で、最も国内での報告が多いアニサキス症を中心に研究を行った。

マラリア原虫を保有したハマダラカ (*Anophles* 属) の国内侵入を防ぐうえで基礎となる蚊体内からのマラリア原虫検出法改良については、ミトコンドリア・チトクローム *b* 遺伝子による PCR 法で、*An. dirus* 体内のマラリア原虫スポロゾイトの検出を試みた。新規 PCR 法による結果は、三日熱マラリア、熱帯熱マラリアとも、標準となる CS-ELISA による結果と 90% 程度一致した。

広東住血線虫に関する調査では、沖縄での広東住血線虫症の発生と気温変化との関係を再検討したが、直接の相関は認められなかった。さらに、本州での調査でも、中間宿主として重要なスクミリンゴカイの生息拡大も指摘されなかった。

アニサキス症に関する調査研究では、暖海性魚類を対象として、比較調査を進めた。日本産マサバでは、北部では *Anisakis simplex sensu stricto*、南部では *A. pegreffii* が寄生種の中心となった。また、台湾産タチウオと日本産タチウオで寄生状況を比較したところ、台中産タチウオには *A. typica* が優占的に寄生し、長崎産では *A.*

*pegreffii*だけが寄生していた。また、1994年に静岡県で集団発生したあと、北関東や東北地方でも報告され、温暖化による発生拡大が疑われたが、ヒトへの感染源となる中間宿主の魚種は未だ不明の複殖門条虫症について、中間宿主として疑われる魚種から未知の幼虫が検出された場合、DNA解析に基づいて同定することができるように、ヒト及びミンククジラから得られた複殖門条虫の成虫のDNA解析に基づく複殖門条虫と近縁種との鑑別法を確立した。

(4) 真菌感染症モニタリングのための技術基盤の確立：

地球温暖化に伴い感染拡大が危惧される深在性真菌症であるヒストプラズマ症を対象とした。*H. capsulatum*に特異的なM antigen遺伝子および100-kDa蛋白遺伝子を標的とした検査系を構築し、環境からの*H. capsulatum*の検出を行った。患者数の多いタイにおいて環境からの*H. capsulatum*検出に本検査系が機能することを確認し、わが国の環境調査に適用したところ、わが国においても特異的な遺伝子が1ヶ所から検出された。今回開発した検査法は、環境の変化によりわが国において*H. capsulatum*のアウトブレイク等が発生した場合に、診断ならびに環境調査に有用であると考えられた。

2) アジアにおける感染症と気候変動

(1) 熱帯アジアにおける感染症と地球温暖化：

下痢症患者の発生数の20年間値からの変異には2つのピークがあり、はじめのピークは4月から5月にかけてで、2つ目のものは8

月から10月にかけてであった。はじめのピークは1ヶ月のラグをもって気温上昇変動と相関するとともに、先行する冬の寒さにも関連していた(1°Cごとに16%の疾病発生数の上昇)。2つめのピークについては、ラグをもち、同期間、特に雨季の後期に降った降雨量と関連していた(110mm/moごとに30%の疾病発生数の上昇)。

コレラ患者のみを分析した結果、平均雨量が45mmの閾値から、10mm増加するごとに患者数は14%(95%信頼区間：10.1%–18.9%)増加した。また、閾値以下の雨量においても、10mm減少するごとに24%(95%信頼区間：10.7%–38.6%)増加した。

バングラデシュにおいて、約5,000人の妊婦-胎児-小児コホートについて4.5歳児までフォローアップを完了した。妊婦とその子供の血液データからmicronutrientsに気象因子による影響が示唆された。

(2) 中国における Dengue 熱患者発生状況と気候変動

1978–2007年、中国・広東省では周期的に Dengue ウイルス感染症の流行が認められた。調査期間における患者数は顕著に減少した。1990年以前は、Dengue ウイルスの4つの血清型の内のいずれかの型の流行が認められたが、近年は1型が主流となっている。調査地である広州市の気象と Dengue ウイルス感染症流行との相関は、相対湿度の低下や日射量の増加が本感染症の流行年と一致する傾向があった

3) 新たな感染検出新技術の確立

(1) Dengue ウイルス NS1 抗原検出キットの評価：

我が国のデング熱輸入症例は、この3年間は100人前後が報告されている。デングウイルスNS1抗原ELISA法および検出迅速キット（イムノクロマト法）の感度・特異性および有用性をウイルス遺伝子検出法と比較検討した。NS1抗原検出迅速キットおよびNS1抗原ELISAキットは、PCR検査より発症後やや長めに検出が可能であるという特性を有していた。NS1抗原検出ELISA法では、10倍希釈の場合でも十分な感度を示し、乳幼児・小児で採血量が少量である場合は、10倍希釈で検査を実施することが可能であった。

（2）Fc γ RIIA発現細胞を用いたデングウイルス抗体の生物活性測定

ヒト血清並びに抗体における感染増強活性を測定するADEアッセイ及びADE活性測定基礎的条件を確立した。確立したADEアッセイはヒト血清におけるDENVに対する感染増強活性と中和活性を合わせた生物活性が測定できることが明らかとなった。このADEアッセイにより感染性ウイルス-抗体複合体が検出され、感染増強活性を合わせたウイルス力価が測定できることが明らかになった。DENVの感染ターゲット細胞の多くがFc γ R発現細胞であることから、本測定法により測定したウイルス中和抗体価およびウイルス力価は生体内において有意義である。

（3）蚊媒介性ウイルス感染の免疫学的診断法確立：

拡大が懸念されるウエストナイルウイルス（WNV）感染症について、マウスモデルを作成し、脳内浸潤T細胞の免疫学的性状解

析、ウイルス特異性の解析を行い、他のフラビウイルスとその比較検討を行った。WNV感染マウスは、脳において組織破壊が進行し、Th1/Tc1タイプのサイトカインバランスに基づきCD3+CD8+T細胞の浸潤を認めた。WNV感染によって誘導されるT細胞のTCRレパトアはWNVに対して極めて特異性が高く、また*in vitro*の解析においてもこのT細胞はWNVに特異性を示し、機能的性状を有していることが証明された。また、TCRレパトア、CDR3 size spectratyping、CDR3アミノ酸配列解析によるWNV、JEV、TBEV間比較において、脳内に浸潤する抗原特異的T細胞は、非常に限定されたTCR α 鎖と比較的多様なTCR β 鎖によって構成されることが判明した。T細胞レセプターレパトアの解析に基づく蚊媒介性ウイルス感染の免疫学的診断法の基盤となることが示唆された。

4）媒介ベクターと地球温暖化

（1）イエカ類の休眠生理、生態、日本脳炎ウイルスの増殖能および越冬の可能性：

日本脳炎ウイルス（JEV）のコガタアカイエカとアカイエカに増殖性を比較・評価した。アジア全域でJEVの主要な媒介種として知られるコガタアカイエカにおいては、特にNagasaki37株、JaGAR株の高い増殖能が唾液線を確認されたが、アカイエカにおいてはいずれのウイルス株の増殖も認められなかった。また、コガタアカイエカにおいては、JEV1型、3型のジェノタイプに関わらず高率に増殖したが、イノシシ由来の1型株の増殖能は両株に比べて低かった。蚊の体内におけるJEVの越冬温度・日長条件を想定し、ウイルス経口摂取後の蚊を異なる飼育条件下で最長4カ月間維持した結

果、コガタアカイエカでは 20℃に 1 ヶ月間維持した後 1 頭当たり 50,000 ｺ⁺-数のウイルス量が得られ、さらにその 3 ヶ月後でも 120,000 ｺ⁺-数/頭が検出された。コガタアカイエカが 10℃の低温を 1 ヶ月経験しても、JEV は 4 ヶ月間蚊の体内で維持され、さらに後半の高温(28℃)条件による維持によってウイルス量が増加したことが示唆された。一方、いずれの条件下でもアカイエカにおける JEV の増殖は認められなかった。

(2) アルボウイルス媒介蚊の特性と疫学ツールの開発：

ウエストナイルウイルス感受性のチカイエカ *Culex pipiens molestus* Forskal に対する気温の影響を把握するために、屋外に設置された浄化槽内のチカイエカ幼虫の季節的消長を調べた。浄化槽内の水温は、外気温と同様に季節的に変化した。夏季の気温上昇による高温はチカイエカ幼虫個体群の激減の重要な要因である可能性が高い。また、温暖化による気温の上昇は、幼虫の分布北限を拡大する可能性があること、および、異常気象による冷夏・暖冬では、チカイエカ個体数の急激な増加の可能性が示唆された。

RT-LAMP 法を用いて、デングウイルス (DENV) 感染蚊からのウイルスゲノム検出の条件を検討した。蛍光・目視検出試薬により、反応 1 時間後にウイルスゲノムの有無を確認することが出来た。デング熱流行地で採集した蚊からデングウイルス 1 型と 2 型のゲノムを迅速に検出することができた。RT-LAMP 法は感染蚊対策にも有用と考えられた。

(3) 富山県のイノシシと寄生マダニ類におけるリケッチア保有調査：

温暖化等によるイノシシの分布拡大に伴ってマダニ類とリケッチアの分布が拡大している可能性を検討するため、富山県内で捕獲されたイノシシの寄生マダニ類を調査するとともに、マダニ類及びイノシシからのリケッチア検出を行った。マダニ調査の結果、富山県では初の記録となるタカサゴチマダニと、野外において未確認であったタカサゴキララマダニを含む 5 種のマダニ類が採集された。タカサゴチマダニ及びタカサゴキララマダニは、いずれも南方系の種であり、富山県衛生研究所が 1991 年から実施している富山県内のマダニ調査で一度も発見されていないことから、近年のイノシシの分布拡大にともなって富山県へ分布を拡大した可能性が考えられる。イノシシ寄生マダニ類から *R. japonica* の遺伝子は検出されなかったものの、214 個体中 14 個体 (6.5%) から、病原性不明のリケッチアが検出された。イノシシからリケッチアは検出されなかったが、イノシシの 38% にリケッチア陽性マダニが寄生していた。

(4) 中部山岳国立公園立山の観光ルート沿いにおける蚊類幼虫調査：

2010 年 7 月、8 月、および 10 月に、中部山岳国立公園の立山観光ルートにおいて、蚊類幼虫を採集し、その垂直分布を調査した。計 973 個体の蚊類が採集され、これらは少なくとも 8 種に分類された。個体数をもっとも多かったのはヤマトヤブカ *Ochlerotatus japonicus* (439 個体) で、キンバラナガハシカ *Tripterooides bambusa* (430 個体) がこれに次いだ。ヤマトヤブ

カはすべての調査地点で採集された。2009年と異なり、ヒトスジシマカ *Aedes albopictus* は採集されなかった。2009年標高 1,200m 地点で採集されたヒトスジシマカは、何らかの理由で一時的に発生していたものと推察された。

D. 考察

地球温暖化は人間の健康に大きな影響を継続的に及ぼすことが予想される。感染症に対する影響もその一つと考えられる。世界的には、特に蚊媒介性感染症や水を介した感染症(水系感染症)への影響が大きく、発生地域の拡大や、流行規模・患者数増加がおこると考えられている。しかし、地球温暖化の影響は各国の社会基盤や対応策等によって大きく変わる。発展途上国においては、十分な適応策をとることができず大きな影響が出現する可能性がある。一方、社会基盤が整備され、十分な適応策をとりうる日本などの先進国においては、ある程度の気候変動・温暖化までは、影響を小さく抑えられることが可能であると考えられる。しかし、温暖化が進行すれば、先進国における影響も明らかな形として現れる可能性がある。温暖化による感染症への影響を最小限にとどめるためには、気候変動・温暖化自体に対する緩和策とともに、影響に対する適応策を十分にとることが重要である。

本研究においては、各種病原体に及ぼす温暖化影響をモニタリングするための技術基盤の確立として、①各種病原体のモニタリング技術基盤、②ヒトにおける感染検出新技術の確立、③媒介ベクターと地球温暖化について研究を進展させた。また、これ

まで確立した基盤技術が国内、あるいはアジア各国で応用可能であることを検討するため、バングラデシュにおける下痢症と気候変動、中国におけるデング熱と既往変動の研究を推進した。

現在考えられている地球温暖化と感染症のシナリオはまだ断片的な知識に基づき、構築されたものであるといえる。また、気候変動の影響は温暖化のみではなく、降水量や大規模災害とも深く関連してくることから、解析をいっそう複雑にする。断片的ながらも、気候変動・温暖化により感染症の状況が変化する、あるいは気候変動・温暖化が感染症のパターンが変化する素地となっているというデータが得られてきた。しかし、どのような感染症の患者がどの程度増加するか、どの感染症の分布地域がどの程度増加するか、についての理解はまだ定まったものではなく、今後一層の検討が必要となる。わが国においては、地球温暖化による患者数の増加はまだ見られていないが、影響が患者数の増加として現れる時点においては影響がすでに深刻なものとなっている可能性がある。さらに、影響は国内においても一定ではなく、各地域によって異なることが予想されることから、今後も影響評価も地域ごとの解析が必要となる。今後も細菌、ウイルス、寄生虫・原虫、真菌の各感染症に関して、感染症の温暖化影響を早期に把握するための基盤整備を行い、合わせて国内外における温暖化影響の把握を行うことが重要である。

E. 結論

本研究においては、地球温暖化が感染症に及ぼす影響を早期に検出し、わが国にお

ける地球温暖化に伴う感染症の被害を防止するためのモニタリングのための基盤技術を確立した。特に、地球温暖化の、ウイルス、細菌、寄生虫・原虫、真菌感染症に及ぼす影響をモニタリングするための基盤技術の確立を行った。種々の感染症に関して、温暖化影響評価の技術確立が進展した。また、バングラデシュにおける雨量と下痢症の発生に関する関連を明らかにした。

F. 健康危機管理情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

S. Yamamoto, H. Izumiya, M. Morita, E. Arakawa, and H. Watanabe: Application of lambda Red recombination system to *Vibrio cholerae* genetics: simple methods for inactivation and modification of chromosomal genes. *Gene*. 438, 57-64, 2009.

H. Izumiya, Y. Tada, K. Ito, T. Morita-Ishihara, M. Ohnishi, J. Terajima, and H. Watanabe: Characterization of *Shigella sonnei* isolates from travel-associated cases in Japan. *J. Med. Microbiol.* 58 (11), 1486-1491, 2009.

N. Sithivong, H. Izumiya, K. Munnalath, T. Phouthavane, K. Chomlasak, L. Sisavath, A. Vongdouangchanh, P. Vongprachanh, H. Watanabe, and M. Ohnishi: Cholera Outbreak, Laos, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 16 (4), 745-746, 2010.

M. Morita, M. Ohnishi, E. Arakawa, S.

Yamamoto, G.B. Nair, S. Matsushita, K. Yokoyama, A. Kai, K. Seto, H. Watanabe, and H. Izumiya: Emergence and genetic diversity of El Tor *Vibrio cholerae* O1 that possess classical biotype *ctxB* among travel-associated cases of cholera in Japan. *J. Med. Microbiol.* 59 (6), 708-712, 2010.

Izumiya S, Omura M, Takasaki T, Ohmae H, Asahi H. *Plasmodium falciparum*: development and validation of a measure of intraerythrocytic growth using SYBR Green I in a flow cytometer. *Exp Parasitol* 121(2):144-150, 2009.

Nakagawa Y, Ueki M, Fueda K, Ohmae H, Ishikawa H.. Risk assessment of re-emerging *Plasmodium falciparum* on Ishigaki Island using a stochastic model. *Trop Med & Hlth* 37(3): 97-107, 2009.

Umehara A, Kawakami Y, Ooi H-K, Uchida A, Ohmae H, Sugiyama H. Molecular identification of *Anisakis* type I larvae isolated from hairtail fish off the coasts of Taiwan and Japan. *Inter J of Food Microbiol*, 143: 161-165, 2010.

Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, Miyazaki Y. An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. *Intern Med* 49:491-495, 2010.

- Hashizume M, Wagatsuma Y, Faruque AS, Hayashi T, Hunter PR, Armstrong B, Sack DA. Factors determining vulnerability to diarrhoea during and after severe floods in Bangladesh. *J Water Health*. 2008;6:323-32.
- Hashizume M, Wagatsuma Y, Hayashi T, Saha SK, Streatfield K, Yunus M. The effect of temperature on mortality in rural Bangladesh--a population-based time-series study. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1689-97.
- Moi ML, Lim CK, Kotaki A, Takasaki T, Kurane I. Detection of higher levels of dengue viremia using FcγR-expressing BHK-21 cells than FcγR negative cells in secondary infection but not in primary infection. *J Infect Dis*, in press (2011)
- Moi ML, Takasaki T, Kotaki A, Tajima S, Lim CK, Sakamoto M, Iwagoe H, Kobayashi K, Kurane I. Importation of dengue virus type 3 to Japan from Tanzania and Côte d'Ivoire. *Emerg Infect Dis*, 16 (11), 1770-1772 (2010)
- Moi ML, Lim CK, Kotaki A, Takasaki T, Kurane I. Discrepancy in dengue neutralizing antibody titers between plaque reduction neutralizing tests using FcγR-negative and FcγR-expressing BHK cells. *Clin Vac Immunol*, 17: 402-407 (2010)
- Moi ML, Lim CK, Kotaki A, Takasaki T, Kurane I. Development of an antibody-dependent enhancement assay for dengue virus using stable BHK-21 cell lines expressing FcγRIIA. *J Virol Meth*, 163:205-209 (2010)
- Moi ML, Lim CK, Takasaki T, Kurane I. Involvement of the FcγR receptor IIA cytoplasmic domain in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *J Gen Virol*, 91:103-111 (2010)
- Yamamoto K, Matumoto K, Lim CK, Moi ML, Kotaki A, Takasaki T. Chikungunya fever from Malaysia. *Intern Med*, 49:501-505 (2010)
- Kenji Kurokawa, Kunihiro Iida, Mariko Mine, Manabu Yoshii, Keikichi Uchida, Yuki Eshita, and Tsutomu Oda (2010) : Variation in the number of ommatidia in valid female *Culex pipiens molestus* Forskal, a vector of *Dirofilaria immitis*, collected from an ovitrap, a septic tank, and an apartment in Nagasaki city. *House and Household Insect Pest*, 32(1): 1-8, July 2010
- Yamauchi, T., Obara, M., Watanabe, M., Ando, S., Ishikura, M., Shinagawa, Y., Hasegawa, S., Nakamura, K., Iwai, M., Kurata, T. & Takizawa, T. (2009) Survey of tick fauna possessing the ability to act as vectors of rickettsiosis in Toyama Prefecture, Japan. *Medical Entomology and Zoology*, 60(1): 23-31.
- Maeda, A., Maeda, J., Murata, R., Akiyama, M., Kariwa, H., Takashima, I., and Kurane, I., Differential sero-diagnosis of flaviviruses using sub-viral particles and virus-like particles *Animal Viruses*. Eds. Maeda.A., pp. 103-116.

Trans Research Network, Kerala, India, 2010

January, 2010, Shanghai

Ma, H., Ke, C.-W., Maeda, J., Takashima, I., Kurane, I., and Maeda, A. Epidemiological study on Flaviviruses in Guangdong province, China, 2005-2007. *Animal Viruses*. Eds. Maeda.A., pp. 89-102. Trans Research Network, Kerala, India, 2010

Umehara A, Kawakami Y, Ooi H.-K, Uchida A, Ohmae H, Sugiyama H. Molecular identification of *Anisakis* type I larvae isolated from hairtail fish off the coasts of Taiwan and Japan. International Congress of Parasitology (ICOPA XII), Melbourne, 15-20 August 2010.

Maeda, A., Murata, R., Akiyama, M., Takashima, I., Kariwa, H., Watanabe, T., Kurane, I., and Maeda, J. A PCR-based protocol for generation of a recombinant West Nile virus. *Virus Res*. 144: 35-43. 2009

Ohno H, Tanabe K, Kaneko K, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y. Evaluation of two-stage PCR for diagnosis of Histoplasmosis. 12th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases, Singapore (2010年12月)

山内健生、福井米正、渡辺 護、中川彦人、上村 清 (2010) 富山県におけるマダニ人体刺症の40例. 衛生動物, 61(2): 133-143.

Norkaew T, Sriburee P, Takarn P, Tharavicitkul P, Tanabe K, Ohno H, Miyazaki Y. Detection of *Histoplasma capsulatum* in soil contaminated with bat guano by nested PCR. 12th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases, Singapore (2010年12月).

大前比呂思, 石川洋文. 気候変動と寄生虫症 資源環境対策 44(9):29-38, 2008.

2. 学会等発表

1) 国際学会

Ohmae H, Sugiyama M, Ebihara M, Chigusa Y, Kirinoki M, Blas BL, Ducussin B, Sinuon M, Sochet D. Impact of Climate Changes on Parasitic Diseases, The 1st East Asian International Symposium on Climate Change and Health, July, 2009, Tsukuba.

Wagatsuma Y, Terao T, Hayashi T, Faruque ASG, Sack DA. Influence of Local and Global Climatic Changes on Diarrhea Diseases in Bangladesh. US-Japan Viral Disease Panel Satellite Symposium, Nagasaki, Japan, 26 May 2008.

Ohmae H, Ishikawa H, Fueda T, Ono M, Tnag L, Gu Z, Basic analysis to estimate relationship between climate change and emerging of vivax malaria. The 2nd International conference on vivax malaria in Asia and Pacific area.

Terao T, Hayashi T, Faruque ASG, Wagatsuma Y. Relationship between the anomalies of local and global meteorological elements and diarrhea diseases in Bangladesh. 第10回チュニジア-日本文化・科学・技術学術会議 (TJASSST 10). チュニジア共和国、ハマメ

ット, 2009年11月11-13日

Hisamatsu M, Ma E, Wagatsuma Y. The effect of meteorological factors on fetal growth. チュニジア-日本 文化・科学・技術学術会議. チュニジア共和国,チュニス, 2010年11月30日.

Moi ML, Lim CK, Kotaki A, Takasaki T, Kurane I. Titration of neutralizing antibody and viremia in dengue patients using FcγR-expressing BHK-21. 14th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, Kuala Lumpur, Malaysia, 2010年10月

2. Moi ML, Lim CK, Kotaki A, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus enhancing activity in serum samples from dengue patients determined using FcγRIIA-expressing BHK cells. 44th Joint Working Conference on Viral Diseases US-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Hokkaido, Japan, 2010年6月

Yuki Eshita, Raweewan Srisawat, Narumon Komalamisra, Yupha Rongsriyam, Hiroshi Aono, Yoshihiro Makino, Tomohiko Takasaki and Hiroshi Ushijima (2008) : Dengue infection's dynamics of vector mosquitoes in the patient's houses, Thailand. The Second International conference on Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever 2008, October 15-17, 2008., Phuket, Thailand.

Eshita, Y., Srisawat, R., Komalamisra, N., Rongsriyam, Y., Takasaki, T., Aono, H., Wei-feng, T., Makino Y., Ushijima, H., Takashima, I. and Kurane, I. : Vectorial capacity of Japanese mosquitoes borne diseases in West Nile and dengue viruses (Invited lecture). RGJ-Ph.D. Congress X, Pataya, Thailand, 4-6 April, 2009, Proceedings of RGJ-Ph.D. Congress X, Invited lecture (S3A-L7):96, 2009.

Yuki Eshita, Josef Sem Berth Tuda, Lucky Ronald Runtuwene, Prima Pratama, Toshiaki Katayama, Shuichi Kawashima, Kazushi Hiranuka, Tomohiko Takasaki, Raweewan Srisawat, Narumon Komalamisra, Hironari Narita, Hiroshi Ushijima, Hiroshi Aono, Yoshihiro Makino, Miho Imada, Chihiro Sugimoto, Ryuichiro Maeda, Yutaka Suzuki, Sumio Sugano, Junichi Watanabe (2010): Biological and ecological aspects of chikungunya and malaria vector mosquitoes in Southeast Asia. 51st anniversary of Faculty of Medicine Sam Ratulangi University), Manado, Indonesia, 27 May 2010.

Maeda, A., Maeda, J., Ma, H., Ke, C.-W., Takagi, H., Takashima, I., and Kurane, I., Epidemiological study on Flaviviruses in Guangdong province, China, 42nd Joint Viral Diseases Panels Meeting, US-Japan Cooperative Medical Science Program (Nagasaki, 2008, 5)

Maeda A., Ke, Chang-Wen. Epidemiological study of mosquito-borne diseases in

Guangdong province, China. The Workshop of Network Laboratories on Emergency Response and Surveillance of Infectious Diseases in Pan Pearl River Delta Region (Guangzhou, China, 2010.12.12)

Kitaura K, Kanayama K, Fujii Y, Shiobara N, Tanaka K, Kurane I, Suzuki S, Itoh T, Suzuki R. : T cell receptor repertoire in BALB/c mice varies according to tissue type, sex, age, and hydrocortisone treatment. *Exp Anim.* 2009 Apr;58(2):159-68.

2) 国内学会

大前比呂思, 千種雄一, 松田肇, 桐木雅史, 朝日博子, Sinuon M, Socheat D. 東南アジアにおける住血吸虫症の拡がり気候変化について. 第 68 回日本寄生虫学会・東日本支部大会 浜松, 2008.10.4.

梅山 隆, 大野秀明, 棚町千代子, 橋本好司, 佐川公矯, 田辺公一, 山越 智, 宮崎義継. 福岡県筑後地区周辺におけるクリプトコッカス症多発発生例の疫学的検討. 第 22 回日本臨床微生物学会総会, 岡山 (2011 年 1 月)

田辺公一, 大野秀明, 山越 智, 宮崎義継. タイにおける自然環境からの *Histoplasma capsulatum* の検出に関する検討. 第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 東京 (2010 年 10 月)

4) 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. 抗真菌薬投与下における *Candida* バイオフィルムのキチン合成・分解酵素遺伝子発現調節.

第 54 回日本医真菌学会総会, 東京, (2010 年 10 月)

若山 恵, 大久保陽一郎, 篠崎 稔, 中山晴雄, 蜜田亜希, 大野秀明, 宮崎義継, 中谷行雄, 亀井克彦, 渋谷和俊. *In situ hybridization* を用いたヒトヒストプラスマ症の組織診断の検討. 第 54 回日本医真菌学会総会, 東京 (2010 年 10 月)

宮崎義継, 梅山 隆, 田辺公一, 大野秀明. ヒストプラスマ等のアウトブレイク型真菌症への対策. 第 31 回衛生微生物技術協議会, 鹿児島 (2010 年 5 月)

澤邊京子・佐々木年則・森林敦子・葛西真治・津田良夫・小林睦生. 2010. 日本脳炎ウイルスのアカイエカ体内での越冬の可能性について. 第 62 回日本衛生動物学会大会, 鹿児島市, 2010 年 4 月 2-4 日

森林敦子・澤邊京子・金京純・津田良夫・小林睦生. コガタアカイエカの休眠導入期から覚醒期における脂質含量と脂肪酸組成の変動. 第 62 回日本衛生動物学会大会, 鹿児島市, 2010 年 4 月 2-4 日

森林敦子・澤邊京子・金京純・津田良夫・小林睦生. 2009. 東京都の公園に秋に飛来したコガタアカイエカの脂質含量と脂肪酸組成. 第 61 回日本衛生動物学会大会, 高松市, 2009 年 4 月 2-4 日

澤邊京子・森林敦子・津田良夫・葛西真治・伊澤晴彦・林利彦・金京純・小林睦生. 2008. 日本産アカイエカ種群蚊の越冬に関する研

究 (1). 第 60 回日本衛生動物学会大会, 下野市, 2008 年 4 月 17-19 日

森林敦子・澤邊京子・津田良夫・葛西真治・小林陸生. 2008. 日本産アカイエカ種群蚊の越冬に関する研究 (2). アカイエカおよびチカイエカの寿命と資質に関する室内実験. 第 60 回日本衛生動物学会大会, 下野市, 2008 年 4 月 17-19 日

佐々木年則, 澤邊京子, 鎌田龍星, 金京純, 津田良夫, 伊澤晴彦, 小林陸生. 蚊の日本脳炎ウイルス感受性, 第 62 回日本衛生動物学会大会, 2010 年 4 月

江下優樹, 牧野芳大, 湯 偉峰, 青野裕士, 高崎智彦, 田島 茂, 高島郁夫, 小林陸生, 倉根一郎 (2007): 蚊類のアルボウイルス媒介能 (12) アカイエカ体内における日本脳炎ウイルスの増殖. 第 60 回日本衛生動物学会大会. 2008 年 4 月 17-19 日, 群馬県

江下優樹, 牧野芳大, 湯 偉峰, 青野裕士, 高崎智彦, 田島 茂, 高島郁夫, 小林陸生, 倉根一郎 (2008): アカイエカにおける日本脳炎ウイルスの増殖について. 第 43 回日本脳炎ウイルス生態研究会, 香川県, 観音寺市, 2008 年 5 月 30-31 日

江下優樹, 児島奈弥, 牧野芳大, 湯 偉峰, 青野裕士, Raweevan Srisawat, Narumon Komalamisra, Yupha Rongsriyam, 成田弘成, 高崎智彦, 林 昌宏, 倉根一郎 (2009): チクングニアウイルスを用いた蚊の感染実験. 第 62 回日本寄生虫学会・第 59 回日本

衛生動物学会南日本支部合同大会, 2009 年 11 月 7-8 日, 福岡市

江下優樹, 高崎智彦, 林 昌宏, Raweevan Srisawat, Narumon Komalamisra, Yupha Rongsriyam, 湯 偉峰, 青野裕士, 牧野芳大, 成田弘成, 牛島廣治, 倉根一郎 (2010): タイ国産ネッタインシマカのチクングニアウイルス感受性. 第 62 回日本衛生動物学会大会, 2010 年 4 月 3-4 日 鹿児島市

山内健生, 小原真弓, 渡辺 護, 安藤秀二, 品川保弘, 滝澤剛則, 堀元栄詞, 長谷川澄代, 中村一哉, 倉田 毅「富山県のマダニ相と紅斑熱リケッチア」 日本昆虫学会第 68 回大会 高松市, 2008 年 9 月

山内健生, 小原真弓, 渡辺 護, 安藤秀二, 品川保弘, 長谷川澄代, 中村一哉, 滝澤剛則「富山県産哺乳類に寄生していたマダニ類」第 61 回日本衛生動物学会大会 高松市, 2009 年 4 月

小原真弓, 山内健生, 渡辺 護, 長谷川澄代, 滝澤剛則「富山県におけるマダニ類調査」第 17 回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー 大野市, 2009 年 6 月

小原真弓, 山内健生, 渡辺護, 安藤秀二, 石倉康宏, 品川保弘, 長谷川澄代, 中村一哉, 堀元栄詞, 岩井雅恵, 倉田 毅, 滝澤剛則「富山県におけるマダニ類と保有リケッチア」第 16 回リケッチア研究会 新宿区, 2009 年 11 月

小原真弓、山内健生、渡辺護、滝澤剛則「富山県のイノシシと寄生マダニ類からのリケッチア検出」 第 65 回日本衛生動物学会西日本支部大会 倉敷市、2010 年 11 月

前田秋彦、前田潤子、橋本新吾、苅和宏明、高島郁夫、倉根一郎、ウエストナイルウイルスのウイルス様粒子の作製、第 43 回日本脳炎ウイルス生態学研究会 (香川、2008、5)

前田潤子、村田亮、苅和宏明、倉根一郎、高島郁夫、前田秋彦、ウエストナイルウイルスと日本脳炎ウイルスの鑑別中和試験法の開発、第 146 回日本獣医学会、(宮崎、2008、9)

前田秋彦、前田潤子、村田亮、苅和宏明、高島郁夫、倉根一郎、ウイルス様粒子を用いたウエストナイルウイルスと日本脳炎ウイルス感染症との鑑別中和試験法の開発、トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会 (岡山、2008、10)

秋山稔、村田亮、高島郁夫、苅和宏明、渡辺智正、倉根一郎、前田潤子、前田秋彦 PCR 法を用いた組み換えウエストナイルウイルスの作製 第 148 回日本獣医学会 (鳥取、2009、9/25-9/27)

前田秋彦、前田潤子、村田亮、白藤浩明、金平克史、苅和宏明、高島郁夫、倉根一郎 ウエストナイルウイルスと日本脳炎ウイルスの鑑別中和試験法の開発 日本ウイルス学会 (東京、2009、10/25-10/27)

北浦一孝、藤井克樹、早坂大輔、高島郁夫、高崎智彦、鈴木隆二、倉根一郎：ダニ媒介性脳炎ウイルス感染マウスにおける脳炎発症に関わる脳内浸潤 T 細胞の解析 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 (東京) 2009 年 10 月 25-27 日

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

II. 分担研究報告書