

平成22年3月31日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19406008
 研究課題名（和文）環東シナ海に収斂される媒介動物の分布特性に基づく新興再興感染症拡散経路の確定
 研究課題名（英文）Confirmation of dispersal routes of emerging-reemerging diseases based on distributional patterns of vectors focussing around East China Sea
 研究代表者
 高田 伸弘（TAKADA NOBUHIRO）
 福井大学・医学部・准教授
 研究者番号：90003409

研究成果の概要（和文）：新興再興感染症が大陸から東シナ海（氷河期に陸橋）を経て日本列島へ拡散した経路につき、昨今の渡航障害をくぐって現地調査に努めた。その結果、東シナ海という場は、長い地史の中で、北、東、南アジア由来のリケッチア症、ライム病、バベシア症など多様な感染環が離合集散を繰り返した十字路と分かった。今日、島嶼ごとの環境衰微に伴い感染環の消滅も多いが、日本列島内へ到達した分では遺伝的多様性も示し維持されている。

研究成果の概要（英文）：Through troublesome overseas travels, we made an effort to seek any routes which emerging/reemerging diseases have dispersed from Asian continent into Japan. As results, we considered that the East China Sea, a land bridge in ice age, was a crossroads where various infection cycles of acari-borne diseases derived from northern, eastern and southern Asia repeated meeting and parting. While the infection cycles in each island reduced due to ecological decline, those inside Japan Islands have been kept with genetic diversities.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	10,400,000	3,120,000	13,520,000

研究分野：感染症学

科研費の分科・細目：基礎医学・寄生虫学（含衛生動物学）

キーワード：東シナ海、新興再興感染症、媒介動物、感染環、拡散経路

1. 研究開始当初の背景

この種の調査では、手がけるまでの契機や背景が重要で、やや詳述したい。

古く知られた昆虫媒介病種と比べ不明な点の多いダニ媒介性病種（スピロヘータ症、リケッチア症、原虫症、ウイルス症など）は、新興・再興感染症（近年は国内常在性と認識）

として、また環境動物由来の問題としても注目が高まっていた。しかし、それらの起源であるアジア大陸の状況を知らねば広い視野からの比較解析ができないことに気付き、以下のような課題調査に入った。

（1）2001～2003年度学振科研課題「東アジアの新興・再興感染症に係る媒介動物相調

査」を行った結果、東アジアには広く共通分布する感染環（媒介動物と保有菌種の組み合わせ）があるほか、欧州とさえ共通する病種も混在することを知った。すなわち、大陸における感染環の分布を「点」として把握でき、重要種の絞り込みもできた。では、それらが大陸から日本列島へ如何に拡散したものか、次の調査に進んだ。

(2) 2004～2006 年度学振科研課題「アジアにおける媒介動物の分布特性に基づく新興再興感染症の拡散経路の解明」においては、地域間に見る感染環の相同性ないし隔離分化の状況を遺伝子レベルで調べた結果、旧北区や東洋区など生物地理区分と絡んだ感染環の南限や北限を明らかにできた。すなわち、大陸～列島への拡散経路を、自然環境や人口密度などと関連させて「線」ないし「帯」の形で示唆でき、疫学的な有用性が増した。

2. 研究の目的

上記 2 回の調査で明らかにできた感染環の拡散経路は大筋であって、肝心の東シナ海周辺に限定すれば、中国中南部・台湾・朝鮮半島そして南西諸島を経て日本列島へ至る地域（以降、環東シナ海という）での拡散経路の細部は未解明で、また何よりもこの地域で様々な症例発生など問題も現れつつあり、そういう意味で 3 回目の調査の必要性が希求された。そこで、環東シナ海の各国沿岸及びそれを繋ぐ島道（古地理上で氷河期に現れた陸橋）、さらに日本列島内の関連地区において感染環を精査し、経路の確認を目指すこととする。その得られた知見を基に、種々感染症の病態の差異や変遷を把握し、ひいては今後のわが国への動物由来病原体の侵入まで察知してアジア各国と協調した対策を講じる基盤としたい。これは、ダニ媒介性感染症の対応までは手の回らない地域や新興国の肩代わりといった役目にもなる。

3. 研究の方法

この種の調査では、方法論が成果を左右することが大きいので、これもやや詳述する。

(1) 調査地域

調査は環東シナ海に面する国々であるが、日本列島側では朝鮮海峡の隠岐、対馬、五島さらに薩南、琉球の島嶼を含む。各々の地区は面積的に狭小であるが、地点数としては従来の大陸調査の場合より増えて調査出張の回数が増した。要に応じて、中国大陸の内部、東南アジア、さらに欧米へも赴いた。

(2) 調査方法

検査、解析の手技は、関係分野で確立されたものを使うことで目的の大半は達せられたが、それ以前に「試料や資料が集まってなんぼ」の世界であるから、収集に失敗すれば成果の域にはまるで達しない。そこで、現地踏査の度ごとに、従来から習得していたコツを発揮した。その詳細は「離島調査の方法論」（大原年報, 49: 15 - 22, 2009）を参照願う。

(3) 調査の年次と項目

<2007（平成 19）年度>

①媒介動物相の調査

種々のフィールド器材を使ってダニ類および宿主の小型哺乳類を捕集し、それら種の同定は遺伝系統分類も併用した。

②病原体の分離または検出

上記試料から新興再興感染症（紅斑熱、ツツガムシ病、ライム病、バベシア症、エリキア症）の生菌分離、血清抗体測定、また遺伝子検出（的確なプライマーによる PCR、RFLP 法など）などを試み、菌種の分布の把握に努めた。対象菌種は多岐にわたったが、同一の媒介動物の血液や臓器を少量ずつ配分することで検査は可能で、各々状況の異なるフィールドにおいても実施できた。なお海外分では、現地協力者の下で一定の試料化または素解析し、帰国後に詳細解析した。

③環境要因の把握

調査地においてデジカメや計測機器で動植物相、地理・気候を記録、また各国の関係資料（特に氷河期）も集めて自然環境要因ならびに交通や社会環境の変遷など人為的環境要因の把握に努めた。

④潜在感染の把握（予備調査）

ハイリスク地域を中心に衛生行政や医療機関で対象感染症の既存資料を渉猟した。また、住民を完全匿名化した上でのアンケートやスクリーニングの可能性も探った。

以上を要約すれば、環東シナ海にみる感染環を、研究分担者ないし協力者の担当ごとに分子疫学的に解析し、そこへ環境要因や患者発生の知見を重ね合わせて考察するという手順であった。

<2008～2009（平成 20～21）年度>

後半の 2 年間も初年と同様ながら、不足部分の補充を中心に、③と④の充実も試みた。

4. 研究成果

近年、新型インフルエンザや政情不安（時に現地協力者へも影響）など渡航調査の阻害要因が増え、また現地の気象条件が悪くて試料が得られない、質と量が不十分であるなど、ラボ研究とも違い、遠隔地に立つ中でのプレ

ッシャーもつきまとった。しかし、3年前の
 前回課題調査で不足であった地域の補充調
 査も含め、韓国済州島から中国中南部ま
 の地域で様々な季節にわたり渡航調査を
 実施できた。一方、環東シナ海ないし北
 アジアに接する日本列島各地の調査もこ
 なすことができた。いずれの地域でもダ
 ニ類や野鼠を主な試料として収集、かつ
 環境要因も視察した。

その結果、日本列島と大陸との間で強
 い関連性を示すと同時に相違点をも示す
 感染環について種々の知見が得られた。
 すなわち、比較的限られた面積の東シナ
 海（北、東、南アジアの辺縁で囲まれた
 トライアングルの内湾）で、古地理の島
 道（氷河期の陸橋）が形成あるいは解離
 を繰り返す中で、各々の感染症が日本列
 島へ拡散し得た経路を考察した。一口に
 拡散と言っても相当の紆余曲折があり、
 例えば、始めは経路が定まっていた拡散
 の場合でも、島道としての島嶼が地理的
 に隔離状態になり、結果として環境要因
 の衰微で生態圏が崩れると、そこに残っ
 ていた感染環も消退することになったら
 しい。したがって、島嶼によって種々の
 感染環の維持の程度が異なり、ある島
 で症例の発生をみた場合でも近隣の島
 では発生をみないということもあるなど
 微妙な差異が見て取れた。ところで、
 列島本土内では、生態圏が維持され続け
 たため、一旦侵入した感染環は維持され
 、長い間に媒介動物と菌種が共進化して
 遺伝種レベルで大陸とは異なる多様性
 もみられるようになったらしい。以上の
 ことは、例えば、リケッチア症は薩南諸
 島周辺で本土系と東洋系の分布が境界さ
 れる傾向、またバベシア症は西九州の
 島嶼でアジア東西の病種の分布が境さ
 れるなどの事実として見られる。

以下、主な病種について成果を概説す
 る。

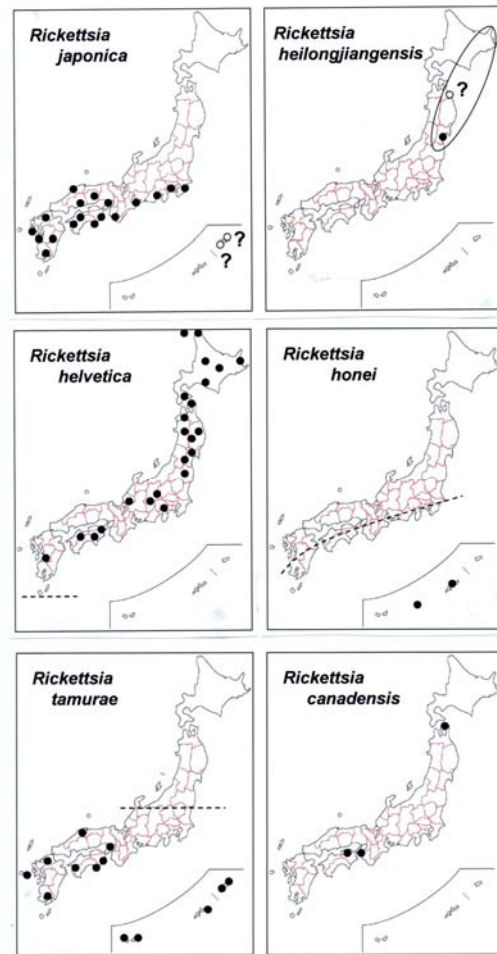
(1) 紅斑熱リケッチア症 (図1参照)

南北に長い日本列島は、大陸の北部と
 南部に接するためか、大陸と共通する多
 彩なリケッチア症の拡散侵入が認識され
 た。

- ・北日本分布の菌種は、北アジア大陸～
 欧州方面にみる種と共通することが確
 認できた。*R. helvetica* は北海道では
 平地、本州～九州では山地に散在する。
 そしてロシア沿海州～中国東北部と共
 通する菌種 *R. heilongjiangensis* (原
 記載では極東紅斑熱) も東北地方で初
 確認され、その媒介動物の分布濃度は
 想定以上に高かった。
- ・国内で新種記載できた *R. asiatica* が、
 中国中南部でも同じ媒介種から分離で
 きた。
- ・日本紅斑熱 (*R. japonica*) は従来通り
 南西日本に広く見られたが、新たな多
 発地の確認も続き、韓国でも報告があ
 ったほか、タ

イ国北部でかつて我々自身が分離して
 いた株を遺伝解析したところ Rj グループ
 に含まれ、同種の分布は広いと認識でき
 た。

- ・環東シナ海の南西諸島で紅斑熱症例の
 発生 (南マダニ紅斑熱と仮称) が新たに
 確認され出し、同地域で証明のある菌
 種 *R. honei* (タイから豪州北部まで分
 布) が病原と推測されるほか、その特
 異媒介動物の分布から見れば、本病は
 東南アジアに広く潜在する可能性が高
 い。
- ・世界的に不明点の多い *R. canadensis*
 も国内で確認され出したが、今後の課
 題である。



(図1)

(2) ツツガムシ病

- ・薩南諸島では、タテツツガムシの南限と
 デリーツツガムシの北限が交錯していた
 ほか、宮古島で発症した症例からは台湾
 の Ot 株と 100%一致の型を検出した (台
 湾から移入の可能性も)。すなわち、環
 東シナ海地域は、北方系と南方系の感
 染環種の分布が離合集散する場と言え
 る。
- ・秋季に現れるタテツツガムシは、東
 アジアに広く見られて、地域ごとにス
 ポットの分布を示す特徴のあることが
 分かった。また列島の秋の症例多発と
 タテの分布を相関

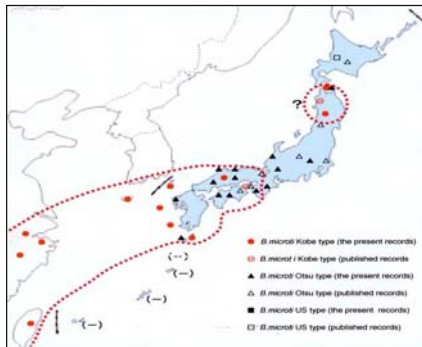
させた感染リスクマップも試作できた。

(3) ライム病

- ・北方系のライム病媒介種と近似のマダニ種が中国中南部の山間に隔離分布するという想定外の事実を確認した。
- ・熱帯から暖帯アジアに広く分布しながら病原性が不明であった菌種による症例が確認され、その媒介種 *I. granulatus* の分布は南西日本の辺縁まで見出され、現在、新規のライム病菌として記載準備中である。つまり、環東シナ海はライム病にも関わり深いことが分かった。

(4) バベシア症 (図2参照)

この原虫のうち病原性既知の神戸型が、西九州の島嶼(屋久島以南除く)から韓国へ中国南部に見られ、その媒介動物も推測された。また本型が東北地方に隔離分布することを見たが、日本列島内でせめぎあう感染環の分布消長に関連すると思われた。



(図2)

(総括)

以上、前書きにも記したことから、地史時代(新生代)に日本列島形成の長い紆余曲折とともに始まった哺乳類やダニ類(菌保有)の感染環拡散は、氷河期の島道を通じて明確になり、拡散と隔離が交互することになった。したがって、環東シナ海の半島や島嶼では、北、東、南アジアの感染環が十字路的に交錯することになったらしい。ただ、島道の森林衰微や気象変化も加わり、現在では消退した感染環も多くて断片的にしか見えないことも多い。とは言え、今の日本列島内に維持され常在する各々の病種が何処から拡散して来たかは推測でき、それら病種の比較調査や対策を考える場合、どの方面、国を対象にすればよいか判断できることになった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計25件)

- ① Takada, N., Fujita, H., Kawabata, H., Ando, S., Sakata, A., Takano, A. and Udom, C. : SF group *Rickettsia* sp. closely related to *Rickettsia japonica*,

Thailand. Emerg. Infect. Dis., 46, 610-611, 2009, 査読有

- ② Takano, A., Ando, S., Kishimoto, T., Fujita, H., Kadosaka, T., Nitta, Y., Kawabata, H., Watanabe, H. : Novel *Ehrlichia* sp. found in *Ixodes granulatus* infested to rodents in Okinawa, Japan. Microbiol. Immunol., 53, 101-106, 2009, 査読有
- ③ 高田伸弘、わが国と周辺域にみるマダニ寄生例と媒介感染症のポイント(近年の経過と実情から)、日本臨床寄生虫誌、18巻、11-13、2008、査読有
- ④ Ishiguro, F., Takada, N., Fujita, H., Noji, Y., Yano, Y. and Iwasaki, H. : Survey of the vectorial competence of ticks in an endemic area of spotted fever group rickettsioses in Fukui Prefecture. Microbiol. Immunol., 52, 305-309, 2008, 査読有
- ⑤ Saito-Ito, A., Takada, N., Ishiguro, F., Fujita, H., Yano, Y., MA, X-H. and Chen, E-R. : Detection of Kobe-type *Babesia microti* associated with Japanese human babesiosis in field rodents in central Taiwan and southeastern mainland China. Parasitol., 135, 691-699, 2008, 査読有
- ⑥ 平良勝也、岡野 祥、仁平 稔、中村正治、稲福恭雄、近藤章之、伊禮史朗、畑芳夫、藤田博己、下地 崇、砂川洋子、宮城鈴代、下地久代、平良セツ子、上原真理子、上原健司、宮川桂子、糸数 公、矢野泰弘、高田伸弘、角坂照貴、本田俊郎、安藤秀二 : 沖縄県宮古島で初めて確認されたつつが虫病. 病原微生物検出情報、30、2008、17-18、査読有
- ⑦ Saito-Ito, A., Kasahara, S., Dantrakool, A., Fujita, H., Yano, Y., Kawabata, H., Takada, N. : Survey of *Babesia microti* infection in field rodents in Japan: records of the Kobe-type in new foci and findings of a new type related to the Otsu-type. Microbiol. Immunol., 51, 15-24, 2007, 査読有

[学会発表] (計40件)

- ① 石畝 史、田原研司、藤田博己、及川陽三郎、高田伸弘 : 中国中南部にあると言われるマダニ媒介感染症のユニークな感染環-裏付け調査の概況-。第64回日本衛生動物学会西日本支部大会、2009.10.31、大津市。

- ② 高田伸弘：研修フォーラム（招待講演）．輸入人畜共通感染症—新たに追加された4類感染症—ダニ類介在性感染症の発生動態と今後の対応．第68回日本公衆衛生学会総会，2009.10.21，奈良市．
- ③ 矢野泰弘，高田伸弘，岩崎博道，藤田博己，角坂照貴，及川陽三郎，田原研司，山本正悟，本田俊郎，平良勝也，安藤秀二，川端寛樹，岸本壽男．環東シナ海の島嶼に分布するツツガムシ，疫学的な連関は？．第61回日本衛生動物学会大会，2009.4.3，高松市．
- ④ 及川陽三郎，高田伸弘，矢野泰弘，藤田博己，大橋典男，川森文彦，森田裕司，玉置幸子：紀伊半島和歌山県におけるツツガムシ病と紅斑熱の住み分け-特にベクターや環境要因からの考察．第61回日本衛生動物学会，2009.4.3，高松市．
- ⑤ Tabara, K., Fujita, H., Yano, Y., Arai, S., Kawabata, H. and Takada, N. : Survey of acari-borne emerging/reemerging rickettsiae in Shimane Prefecture facing the Asian continent, with reference to the geopahtological significance in countries around the East China Sea. 5th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, May 18-20 2008, Mareille.
- ⑥ 本田俊郎，角坂照貴，川端寛樹，高野愛，藤田博己，藏元強，御供田陸代，矢野泰弘，山本正悟，田原研司，及川陽三郎，高田伸弘：鹿児島県トカラ列島の野鼠類とその保有病原体の調査．第60回日本衛生動物学会大会，2008.4.18，下野市．
- ⑦ 矢野泰弘，角坂照貴，藤田博己，及川陽三郎，田原研司，山本正悟，本田俊郎，高田伸弘：環東シナ海地域のツツガムシについて - 2007年度調査 - ．第60回日本衛生動物学会大会，2008.4.18，下野市．
- ⑧ 高田伸弘：シンポジウム：大陸と共通する病原ダニと新興感染症．第62回日本衛生動物学会西日本支部大会，2007.10.21，大津市．
- ⑨ 高田伸弘：特別講演：東北地方のダニ媒介性新興再興感染症の感染環 - 北と南のせめぎ合い - ．第54回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会，2007.9.21，仙台市
- ⑩ 増澤俊幸：ライム病ボレリア *Borrelia burgdorferi* の地理分布とアナプラズマの検出．第19回微生物シンポジウム，2007.9.7，東京．

〔図書〕（計5件）

- ① 高田伸弘，金芳堂，病原ダニ類図譜（復刻版），2010，pp.230
- ② 高田伸弘，他，全国農村教育協会，ダニと新興再興感染症（SADI 組織委員会編）2007，pp.296.

〔その他〕

SADI Home Page

<http://www9.plala.or.jp/sadi/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高田 伸弘 (TAKADA NOBUHIRO)

福井大学・医学部・准教授

研究者番号：90003409

(2) 研究分担者

矢野 泰弘 (YANO YASUHIRO)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：60220208

岩崎 博道 (IWASAKI HIROMICHI)

福井大学・医学部・准教授

研究者番号：10242588

増澤 俊幸 (MASUZAWA TOSHIYUKI)

千葉科学大学・薬学部・教授

研究者番号：10181645

(H20年度～連携研究者)

角坂 照貴 (KADOSAKA TERUKI)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：90109760

(H20年度～連携研究者)

川端 寛樹 (KAWABATA HIROKI)

国立感染症研究所・細菌第一部・室長

研究者番号：60280765

(H20年度～連携研究者)

及川 陽三郎 (OIKAWA YOUZABURO)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：10139785

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

藤田 博己 (FUJITA HIROMI)

大原総合病院附属大原研究所・主任研究員

石畝 史 (ISHIGURO FUBITO)

福井県衛生環境研究センター・総括研究員

田原 研司 (TABARA KENJI)

島根県保健環境科学研究所・専門研究員

山本 正悟 (YAMAMOTO SEIGO)

宮崎県衛生環境研究所・部長

本田 俊郎 (HONDA TOSHIRO)

鹿児島県立大島病院・技術主査