

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23406008

研究課題名(和文) 南東アフリカへの感染症ウイルスと媒介蚊の侵入と拡散：大地溝帯と気候の影響

研究課題名(英文) Invasion and proliferation of infectious viruses and their vectors in Southeast Africa: effects of Great Rift Valley and Climate

研究代表者

皆川 昇 (MINAKAWA, Noboru)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号：00363432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：南東アフリカのすべての採集地域で ネットアイシマカ 2 亜種が採集されたが、亜種構成に大きな違いがあることが明らかになった。モザンビーク北部では、都市型と言われている *Aedes aegypti aegypti* が多くを占めており、マラウイ、ザンビア、ジンバブエの内陸部では、森林型 (*Aedes aegypti formosus*) が優占亜種であった。各集団の遺伝構造を比較したところ、調査期間中にデング熱流行が発生したモザンビーク北部の都市型集団は、他の地域の都市型集団と顕著に違うことが明らかになり、それらの集団が他の大陸から入ってきたことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Two sub-species (*Aedes aegypti aegypti* and *Aedes aegypti formosus*) of *Aedes aegypti* were found in all sampling sites in the southern African countries (Mozambique, Malawi, Zimbabwe and Zambia). The forest type (*Aedes aegypti formosus*) was dominated in the interior sites, while the urban type (*Aedes aegypti aegypti*) was dominated in the coastal area. In particular, the urban type was abundant in the northern Mozambique where a dengue outbreak was reported in 2014. When their genetic structures were compared among the urban type populations, the populations in the northern Mozambique were significantly different from the other populations. The findings from this study suggest that *Ae. aegypti aegypti* was responsible for the outbreak in the northern Mozambique, and the populations might have been introduced from other continents.

研究分野：病害動物学分野

キーワード：デング熱 媒介蚊 南東アフリカ ネットアイシマカ

1. 研究開始当初の背景

比較的軽視されてきたデング熱は、近年、東南アジアで流行が頻繁に起きており、チクングニア熱の流行も西アフリカと東南アジアで起きている。リフトバレー熱は、季節外れの大雨の後に東アフリカで流行し、西ナイル熱や黄熱病もいままでもなかった地域から報告されている。一方、南東アフリカ(図1)からはマラリア以外の蚊媒介性疾患の現状は全く把握されていない。

南東アフリカには、高地が広がっており、海岸地方の低地も寒冷な時期があるためこれらの媒介蚊と感染症が稀が存在しないとされていた。しかし、モザンビークでデング熱と思われるケースが報告されており、高地であるマラウイでも人からチクングニア熱に対する抗体が見つかっている(Gubler et al 1986; van den Bosch and Liloyd 2000)。ザンビアではリフトバレー熱ウイルスが既に家畜の間に広まっている(Samul 1997)。

これらの感染症の拡散の要因として気候変動などの環境変化が指摘されている。マラリアではすでに実証されており(Hashizume et al. 2009)、温暖化により熱帯から亜熱帯の南東アフリカへ、そして、平地から高地へ媒介蚊とウイルスの侵入が指摘されている。また、媒介蚊の大陸外からの侵入も考えられる。

デング熱ウイルス、チクングニアウイルス、黄熱病ウイルスなどを媒介するネッタイシマカ(*Aedes aegypti*)は本来アフリカ起源で森林性であるが(Mattingly et al. 1957)、交易船とともに大陸外に広がり、港湾都市部で繁殖するようになった。そして、感染能力の高い都市型ネッタイシマカ(*Aedes aegypti aegypti*)がアフリカに逆輸入されている可能性も指摘されている(Brown et al. 2011)。その場合、在来型と交雑しているのか、種分化を考えるうえで興味深い。もう一つのデング熱ウイルス媒介蚊であるヒトスジシマカはアジア起源であるが、既に南東アフリカ沖の島で発見されており、モザンビーク海岸地方でも未確認情報がある(Bagny et al. 2009)。

しかし、南東アフリカ諸国は、自前で研究調査を行う資金力も人材もなく、海外からの関心も低いいため媒介蚊の研究は全くされていない。

マラリア以外の蚊媒介性疾患の報告がほとんどない理由の一つとして、熱性疾患の多くが検査なしでマラリアと診断されているこ

とである。これまで代表者が活動してきたケニアでは誤診が多くあるという研究結果が出ている(Ye et al 2009)。よって、マラリア以外の蚊媒介性疾患が多く存在する可能性が高く、現地の専門家も同様の認識を持っているが、実情は明らかでない。

感染症の拡散は交通手段の発達に伴う人と家畜によるウイルスの移動も要因の一つと考えられる。しかし、ある地域で感染が起きているかを判断するには、そこに感染した媒介蚊が生息しているかを確認する必要がある。媒介蚊なしでは感染が起こらず、人と家畜に比べて蚊の移動は限られているためである。

代表者らは、ケニアにおいてマラリア媒介蚊は遺伝的に大地溝帯とビクトリア湖によって隔離されていることを明らかにした(Braginets et al 2003; Chen et al 2004)。南東アフリカでも大地溝帯により複雑な地形と気候が形成されており、生物の移動と分布への影響に関しては、非常に興味深い地域である。

2. 研究の目的

本研究では、南東アフリカにおいて、都市型ネッタイシマカと森林型ネッタイシマカ(*Aedes aegypti formosus*)の分布とその要因を明らかにし、遺伝構造の違いをもとに、媒介蚊の過去および将来の移動経路を推定することを主要な目的とした。

3. 研究の方法

(1) 調査研究実施国と地域

調査研究実施国は、南半球に位置する南東アフリカのモザンビーク、マラウイ、ジンバブエとザンビアであった。モザンビークの多くは低地であり、マラウイ、ジンバブエとザンビアの大部分は高地にある。マラウイとモザンビークの間にはマラウイ湖が位置し、これらの地形は大陸移動によりつくられた大地溝帯によって特徴付けられている(図1)。マラウイ北部はタンザニアに隣接しているが、2000メートルを超える高地が存在するために蚊によるウイルスの侵入は困難であり、さらに、マラウイの東側はマラウイ湖になっており、対岸のモザンビーク側からの蚊の移動も困難であると推測される。よって、これらのウイルスは、比較的温暖で媒介蚊の生育に適しているケニアとタンザニアから海岸沿いに南下し、モザンビークに侵入した

と考えられる。そして、モザンビーク南部大地溝帯を通して周辺の高地に侵入しつづると考えられる。

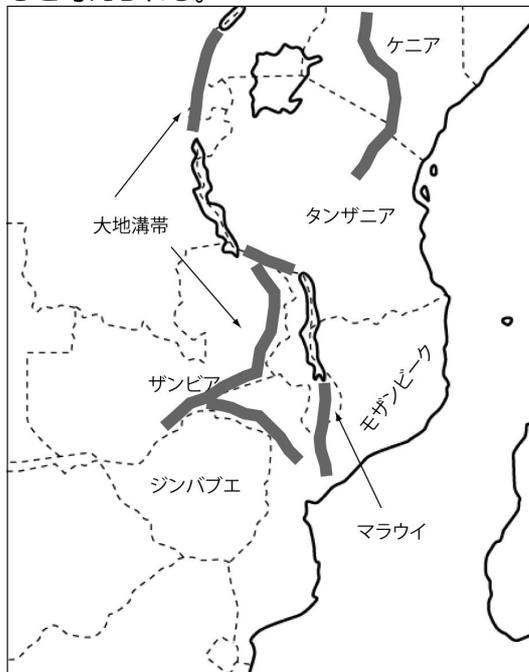


図1. 南東アフリカ諸国(ケニアとタンザニアを除く)と大地溝帯。

(2) 現地調査と分析

雨期を中心に22地域、それぞれの地域において約10箇所のタイヤ集積地においてシマカの幼虫をできるだけ採集し、得られた幼虫を持ち帰り、ネッタイシマカのみ成虫まで育てた(Higa et al. 2010)。得られた成虫は、形態的特徴をもとに都市型と森林型に分けた(Mattingly et al. 1957)。

そして、各個体の脚部1本からDNAを抽出し、既に知られているマイクロサテライトを用いて各集団間の遺伝的多様性と類似性を明らかにした(Brown et al. 2011)。遺伝解析には、採集されたすべての個体を用いるのではなく、1地域50-100個体ぐらいを目安にした。

また、各採集地域の環境要因(気象、人口、地勢、植生など)に関するデータを衛星画像と現地から収集した。

これらの採集とは別に、マラウイ各地において、ライトトラップを用いて蚊の採集を行い、得られた蚊は、複数個体(同種)をプールして、ウイルスの検出を試みた。

4. 研究成果

(1) 採集概要

南東アフリカ4カ国(モザンビーク、マラウイ、ザンビア、ジンバブエ)において、25地域にある古タイヤからネッタイシマカの幼虫が採集され、合計2209のメス成虫個体を得ることができた。そのうち、545個体(24.7%)が、森林型で、1565個体(70.8%)が都市型で、99個体(4.5%)は区別不能であった。ヒトスジシマカは、採集されなかった。

(2) 亜種構成

すべての採集地点において、両亜種が採集されたが、モザンビーク北部海岸では、都市型が優占亜種で、内陸に行くほど(海岸からの距離が増えるほど)、森林型が優占亜種になった(図2)。また、標高が高くなり、平均気温が低いほど、森林型が多くなる傾向が見られた。都市部と郊外においては、ルサカでやや都市型が多くなる傾向が見られたが、人口密度との関係は明らかではなかった。

一方、モザンビーク北部海岸部の都市では、研究期間中の2014年3-4月にデング熱流行が発生し、感染能力が高い都市型が多く採集されたことから(Diallo et al. 2008)、流行に都市型が関与している可能性が示唆された(Higa et al. 2015)。

(3) 集団遺伝

各地点から採集された蚊からの遺伝構造を比較したところ、同じ都市型間でモザンビーク北部の集団が他の都市型集団と比べて顕著な遺伝構造の違いを示した。これらの結果は、モザンビーク北部のデング熱流行は、他の大陸から移入された集団によって引き起こされたことが示唆された(現在、他の大陸の集団との比較を行っている)。一方、大地溝帯によって、蚊の移動が制限されるという仮説は示唆されなかったが、この結果は、ネッタイシマカは、人の移動によって拡散されていることを示唆している。

(4) 感染症ウイルス

マラウイで採集した蚊をもとにウイルスなどの検出を試みたが、人間に関する感染症のウイルスは検出されなかった。一方、複数の昆虫性ウイルスの存在が確認された。申請時は、各国で蚊からウイルス検出を予定していたが、マラウイでの調査により、蚊からのウイルス検出が困難であることがわかり、時間と調査費に限りがあるため、他の国での実施は見送った。感染症ウイルスの検出には、流行時期に集中的に行う必要があると考える。

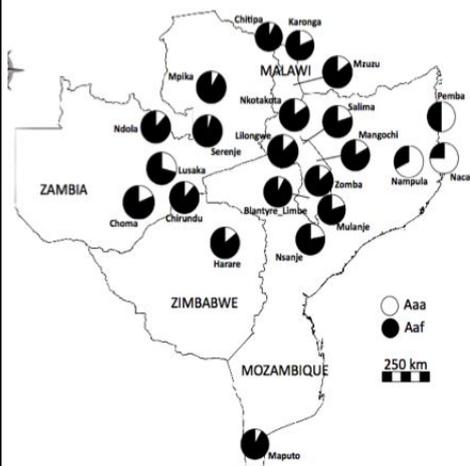


図2. 南東アフリカにおける、都市型ネッタイシマカ(Aaa)と森林型ネッタイシマカ(Aaf)の分布。

(5) 結論

気候や地形の違いに関わらず、南東アフリカの広範囲にネッタイシマカが分布していることが明らかになった。しかし、より感染能力が高いと考えられている都市型は、海岸部に集中しており、今後、気候の変化などで、内陸部にも都市型が増加する可能性が示唆された。また、外部から移入してきている集団の存在も示唆され、これらの集団の内陸部への拡散が懸念される。一方、ネッタイシマカの拡散と移動は、地形よりも人に移動に密接に関連していることが示唆された。

<引用文献>

Bagny L, Freulon M, Delatte H. First record of *Aedes albopictus*, vector of arboviruses in the Eparse Islands of the Mozambique Channel and updating of the inventory of Culicidae. Bull Soc Pathol Exot 2009; 102: 193-198.

Braginets O. P., Minakawa N., Mbogo C. N. and Yan G. 2003. Population genetic structure of African mosquito *Anopheles funestus* in Kenya. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 69:303-308.

Brown JE, McBride CS, Johnson P, Ritchie S, Paupy C, Bossin H, Lutomiah J, Fernandez-Salas I, Ponlawat A, Cornel AJ, Black WC, Gorrochotegui-Escalante N, Urdaneta-Marquez L, Sylla M, Slotman M, Murray KO, Walker C, Powell JR. Worldwide patterns of genetic differentiation imply multiple 'domestication' of *Aedes aegypti*, a major vector of human diseases. Proc R Soc B 2011; 278: 2446-2454.

Cheng, H., Minakawa, N., Beier, J. and Yan, G. 2004. Population genetic structure of *Anopheles gambiae* mosquitoes on Lake Victoria islands, west Kenya. Malaria Journal. 3:48

Diallo M, Ba Y, Faye O, Soumare ML, Dia I, Sall AA. Vector competence of *Aedes aegypti* populations from Senegal for sylvatic and epidemic dengue 2 virus isolated in West Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102: 493-498.

Gubler DJ, Sather GE, Kuno G, Cabral JR. Dengue 3 virus transmission in Africa. Am J Trop Med Hyg 1986; 35: 1280-1284.

Hashizume M, Terao T and Minakawa N. 2009. The Indian Ocean Dipole and malaria risk in the highlands of western Kenya. Proceedings of the National Academy of Sciences. 106:1857-1862.

Higa Y, Yen NT, Kwada H, Son TH, Hoa NT, Takagi M. Geographical distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* collected from used tires in Vietnam. J Am Mosq Control Assoc 2010; 26: 1-9.

Higa Y, Abilio AP, Futami K, Lazaro MAF, Minakawa N, Gudo ES. 2015. Abundant *Aedes (Stegomyia) aegypti aegypti* mosquitoes in the 2014 dengue outbreak area of Mozambique. Tropical Medicine and Health. doi: 10:2149/tmh. 2014-29.

Mattingly PF. Genetical aspects of the *Aedes aegypti* problem. I. Taxonomy and bionomics. Ann Trop Med Parasitol 1957; 51: 392-408.

Samul KL, Inoue S, Mweene AS, Nambota Am, Miangwa JE, Chilonda P, Onuma M, and Morita C. 1997. Distribution of Rift Valley fever among cattle in Zambia. Jpn J Med Sci Biol. 50: 73-77.

van den Bosch C and Lioyd G. 2000. Chikungunya fever as a risk factor for endemic Burkitt's lymphoma in Malawi. Trans R. Soc Trop Med Hyg. 94: 704-705.

Ye Y Madise N, Ndugwa R, Ochola S and Snow RW. 2009. Fever treatment in the absence of malaria transmission in an urban informed settlement in Nairobi, Kenya. Malar J. 8: 160.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1) Higa Y, Abilio AP, Futami K, Lazaro MAF, Minakawa N, Gudo ES. 2015. Abundant *Aedes (Stegomyia) aegypti aegypti* mosquitoes in the 2014 dengue outbreak area of Mozambique. Tropical Medicine and Health. doi: 10:2149/tmh. 2014-29. 査読有

〔学会発表〕(計3件)

1) 二見恭子, E. Fonzi, 胡錦平, 比嘉由紀子, A. Abilio, M. Lázaro, S. Gowelo, D. Pemba, S. Ngonda, A. Mweene, 澤洋文, M. Zimba, 皆川昇. 南東アフリカにおける都市型ネッタイシマカの集団構造: デング熱流行地域の集団は遺伝的に異なる. 第67回日本衛生動物学会大会, 2015年3月27日-29日, 金沢大学(石川県・金沢市).

2) Fonzi E, Futami K, Higa Y, Gowell S, Hu J, Pemba D and Minakawa N. Population structure of the vector mosquito *Aedes aegypti* in Malawi. The 47th Population Genetic Group Meeting, Bath, UK. January 9, 2014.

- 3) Higa Y. Distribution of *Aedes* mosquitoes in Malawi. Cross-Sectoral Collaboration for Health and Sustainability through Research and Action in Malawi. The University of Malawi, Chancellor College, Zomba, Malawi. April 18, 2013.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

皆川 昇 (MINAKAWA, Noboru)
長崎大学・熱帯医学研究所・教授
研究者番号：00363432

(2) 研究分担者

井上 真吾 (INOUE, Shingo)
長崎大学・熱帯医学研究所・助教
研究者番号：00346925

二見 恭子 (FUTAMI, Kyoko)
長崎大学・熱帯医学研究所・助教
研究者番号：30432983

比嘉 由紀子 (HIGA, Yukiko)
長崎大学・熱帯医学研究所・助教
研究者番号：40404561