

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月7日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659354

研究課題名（和文） ウイルス感染症ヒト社会への適応過程に関する一研究

研究課題名（英文） A study on symbiosis between humanity and infectious diseases

研究代表者

山本 太郎 (YAMAMOTO TARO)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号：70304970

研究成果の概要（和文）：

本研究では、ウイルス感染症の、宿主としてのヒト集団への適応過程を考察するための萌芽的研究を行った。

成果として、ヒトと感染症の共生について、「それが妥協の産物であり、心地よいものでなかったとしても、その概念で、21世紀の感染症対策を考える必要がある」という提言を行うことができた。一方で、感染症の共生には、共生のコストといった問題の解決は、今後の公衆衛生上の大きな課題として残ることも明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

This study focuses on adaptation process of virus as a pathogen and humanity as a host. The opportunity for a new virus to emerge into a human society, recently, increases because of the growth of global population, urbanization, the loss of rain forest and destruction of ecosystem resulted by them. However, from ecological view point, the virus infections have appeared and disappeared as a human society changes over time. We examined such a situation by using epidemiological simulation.

As a result, we could obtain a hypothesis that humanity should co-live with viruses, timing them as to be a low virulent one. But in the other hand, we realized that there seems a challenge ahead for us human to address this issue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：国際保健

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生・健康科学

キーワード：疫学・感染症・地球システム・開発途上国・生態地理学・数理シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初、研究を着想した経緯は、以下ようになる。

HTLV-1（成人T細胞白血病病因ウイルス）は、主として母乳を介した母子感染（垂直感染）と性的接触（水平感染）によって、約1万年以上に渡って継代的に流行を維持してきたと考えられている。人々の間の濃密な交流によって、このウイルスは世代を越えて受け継がれてきた。現在、日本においては、長崎県を含む南西日本、なかでも辺境の地にその流行地が確認されている。ところが、過去20年以上に渡って長崎大学によって行われた研究の結果は、このウイルスが近未来において、長崎県から消滅する可能性を示唆するものとなった。具体的には、流行地の妊婦集団におけるHTLV-1感染率が過去20年間に急速に減少してきたという結果が得られている。このことは、一つの学問上の疑問を提起する。その疑問とは、「1万年以上に渡り、ヒト社会で流行を続けてきたウイルス（HTLV-1）が、なぜ今になって急速にその姿を消そうとしているのか」という疑問であり、別の言い方をすれば、「なぜ、HTLV-1が1万年以上にも渡って、流行を維持できたのか」という疑問になる。ウイルス（HTLV-1）自身に大きな変異がないとすれば、そうした流行様相の変化は、近年の社会のあり方や人々の暮らし振りの変化（ヒト社会の変化）にウイルス（HTLV-1）が適応できなくなってきた可能性を示唆しているのかもしれないと考えるに到った。

そこで本研究では、「ウイルス感染症のヒトへの適応過程」を考察するための萌芽的研究を行うことを考えた。

2. 研究の目的

研究の目的は、ウイルスとの共生や適応を模索することにある。近年の世界人口増加や都市化、グローバリゼーション、熱帯雨林の喪失やそれに伴う生態系の変化といった社会変化は、新たなウイルスがヒト社会に出現する機会を増大させている。しかし、ウイルスは、突然ヒト社会に出現し、流行を引き起こすわけではない。そこには、ウイルスとヒトの幾段階かに渡る適応過程が存在すると考える。その適応過程を考察し、最終的には「ヒトとウイルスの共生」のための端緒を得る研究とすることを考えている。

また、研究の意義についてであるが、ウイルスの出現メカニズムに関する研究はこれまでもあったが、ウイルスの消滅に焦点を当て、そのメカニズムを解明しようとする試みはこれまでになかった。その点でユニークな研究である。また、感染症流行理解はこれまで、ウイルス側の要因（ウイルスの変異等）

を理解することによって行われてきたが、現実的には社会構造のあり方（人々の交流、接触パターンの変化）によって規定されている可能性が高いと考えている。そうした流行の様相を規定する要因を検証するという研究は、今後の感染症疫学研究の方向性をつくるものになると期待する。そこにこの研究の意義があると考えられる。

3. 研究の方法

研究の方法としては、文献調査、疫学的検証、人類学的考察、感染数理モデルによる検証を行った。疫学的検証としては、経年的なHTLV-1抗体陽性率の推移を基にHTLV-1流行の将来予測を行った。人類学的調査としては、HTLV-1抗体陽性率が高かった地域を特定し、そうした地域に対して人類学的フィールド調査を行う。人々の暮らしやかつての日本社会の生活様式に関する考察を行う。家族形態や結婚、出産にまつわる近代の変化を調査する。その上で、地理情報システムを用いてヒトの移動、を含めた共通要因の検討を行った。感染数理学的検証としては、数理モデルの構築を目指した。具体的には、ウイルスが流行を維持できる水準の感染率（垂直と水平）の推定を行い、それを可能にした社会構造を再構築。この検証は、「なぜ、HTLV-1はその流行を維持できたのか」という学問的疑問を考える糸口を提供するものとなる。

4. 研究成果

研究成果としては、9本の査読つき論文を発表することが出来た。そのうち数理モデルを用いた2つの論文について要旨を記載する。第一に、Effectiveness of antiviral prophylaxis coupled with contact tracing against the influenza (H1N1-2009): A systematic review. 研究目的は、2009年の新型インフルエンザ(A/H1N1)の流行時に感染拡大防止策の一つとして実施された抗インフルエンザウイルス薬の予防内服効果について、系統的レビュー及び数理モデルを用いて評価することである。系統的レビューでは、接触者の二次感染割合について、予防内服群2.1%、非予防内服群16.6%、異質性71.8%(12 statistic)となり、予防内服の効果についての評価が難しいという結果を得た一方で、数理モデルを用いた解析では、予防内服による二次感染の減少効果は92.8-95.4%という結果が得られた。また、これらの結果から、今後の観察研究ではこのデータギャップについて明らかにしなければいけないということ、今後観察データの解析においては数理

モデルが有用であることが示唆された。第二に、Vaccination and clinical severity: Is the effectiveness of contact tracing and case isolation hampered by vaccination? 天然痘バイオテロ発生時には、接触者調査と患者隔離が感染拡大防止策の第一選択だが、予防接種群における効果についての効果は不明である。感染性・重症化リスク等の減少により、診断が遅れ、感染者の活動性が向上し、結果感染の伝播機会を増加させるためである。この研究では、確率論的モデルを用い、その一部が予防接種を受けた集団における接触者調査と患者の隔離についての評価を目的とする。効果指標は、1)介入下での大流行の閾値、2)期待される患者数、3)絶滅確率、4)期待される流行期間とした。解析の結果、これらの指標は、予防接種歴に大きく依存するという結果を得た。現在天然痘はみられないが、流行早期では接種者が感染時のほうが、発見の遅れや接触者数の増加につながるため、経験的な定量方法を考案する必要があり、そうすることで、予防接種群における接触者調査と患者隔離の意義の明確化につながることを示唆された。

また、ウイルスや感染症との共生に関する生態学的まとめを行うことが出来た。それは現在、英文で一冊の本として執筆中であり、一二年以内に、欧米の大学出版局より出版し、公表したいと考えている。

やや抽象的だが、本萌芽的研究を通して、感染症とヒトの共生に関し、以下のような考えに至った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

(1) Mizumoto K, Yamamoto T, Nishiura H, Contact behaviour of children and parental employment behaviour during school closures against the pandemic influenza A (H1N1-2009) in Japan, *Journal of International Medical Research*, 査読有, 2013
DOI: 10.1177/0300060513478061

(2) Kenji Mizumoto, Keisuke Ejima, Taro Yamamoto, Hiroshi Nishiura, Vaccination and Clinical Severity: Is the Effectiveness of Contact Tracing and Case Isolation Hampered by Past Vaccination?, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 査読有, 10 (3), 2013, 816-829
DOI: 10.3390/ijerph10030816

(3) Kenji Mizumoto, Hiroshi Nishiura, Taro Yamamoto, Effectiveness of antiviral prophylaxis coupled with contact tracing against the influenza (H1N1-2009): A systematic review, *Theoretical Biology and Medical Modeling*, 査読有, 10:4, 2013, DOI:10.1186/1742-4682-10-4

(4) Kenji Mizumoto, Taro Yamamoto, Hiroshi Nishiura, Age-dependent estimates of the epidemiological impact of pandemic influenza (H1N1-2009) in Japan. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 査読有, 2013
DOI:10.1155/2013/637064.

(5) Osada-Oka M, Tateishi Y, Hirayama Y, Ozeki Y, Niki M, Kitada S, Maekura R, Tsujimura K, Koide Y, Ohara N, Yamamoto T, Kobayashi K, Matsumoto S. Antigen 85A and mycobacterial DNA-binding protein 1 are targets of immunoglobulin G in individuals with past tuberculosis. *Microbiology and Immunology*, 2013, 査読有, 57(1):30-7. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.12005.x.

(6) Haque U, Glass GE, Bomblies A, Hashizume M, Mitra D, Noman N, Haque W, Kabir MM, Yamamoto T, Overgaard HJ. Risk Factors Associated with Clinical Malaria Episodes in Bangladesh: A Longitudinal Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 査読有, 2013, 88(4), 727-32.
DOI: 10.4269/ajtmh.12-0456.

(7) Oki M, Yamamoto T. Climate Change, Population Immunity, and Hyperendemicity in the Transmission Threshold of Dengue. *PLoS One*, 査読有, 2012, 7(10), e48258. DOI: 10.1371/journal.pone.0048258.

(8) Otani M, Eguchi K, Ichikawa T, Takenaka Takano K, Watanabe T, Yamaguchi K, Nakao K, Yamamoto T. Phylogeography of Human T-lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Lineages Endemic to Japan. *Trop Med Health*. 査読有, 2012, 40(4):117-24
DOI: 10.2149/tmh.2012-15.

(9) Otani M, Honda N, Xia PC, Eguchi K, Ichikawa T, Watanabe T, Yamaguchi K, Nakao K, Yamamoto T. Distribution of Two Subgroups of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) in Endemic Japan. *Trop Med Health*. 査読有, 2012;40(2):55-8.

DOI: 10.2149/tmh.2012-02

〔学会発表〕(計1件)

大木美香、Optimal Timing of Insecticide Fogging to Minimize Dengue Cases: Modeling Dengue Transmission among Various Seasonalities and Transmission Intensities、第53回日本熱帯医学会大会、平成24年9月5日、帯広市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 太郎 (YAMAMOTO TARO)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号: 70304970

(2) 連携研究者

橋爪 真弘 (HASHIZUME MASAHIRO)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号: 30448500

張 卓 (Zhuo ZHANG)

長崎大学・熱帯医学研究所・客員研究員

研究者番号: 20568927