

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15370

研究課題名(和文) 景観遺伝学による新たな感染症対策評価方法の開発

研究課題名(英文) Development of new evaluation tool for the infectious diseases control using landscape analysis

研究代表者

齊藤 麻理子(小畑麻理子)(SAITO-OBATA, MARIKO)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80404234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：倫理委員会の承認を得た後、中部ルソン地域内の狂犬病対策担当の獣医師らから、過去10年間の年間狂犬病動物報告数、ヒト狂犬病報告数、動物用狂犬病ワクチン接種数、登録イヌ頭数などについて情報を収集中である。また、中央ルソン地方動物衛生保健所において検査された動物狂犬病陽性検体について遺伝子解析を行う予定である。

我々はこれまでも同地域の地理的情報を用い、景観遺伝学の手法で狂犬病ウイルスの伝播の促進・抑制要素について検討を行ってきた。地理的勾配・人口密度・狂犬病対策活動のいずれが狂犬病ウイルスの伝播に關与しているかについて検討を行った結果、急勾配の坂がウイルスの伝播抑制に關与していることを見出した。

研究成果の概要(英文)：After obtained approval from Institutional Review Board of Research Institute for Tropical Medicine the epidemiology data such as number of animal rabies, human rabies cases, vaccination coverage for animal, number of registered dog are collected. The target area is Central Luzon Region, where one of the highest number of animal rabies and human rabies cases were reported in the Philippines. The dog rabies samples collected in the area will be tested for RT-PCR and sequence.

We have already applied landscape genetics to rabies virus spread in the Philippines using viral sequence and spatiotemporal data of rabid animals obtained from 2004 to 2013. In that study, we evaluated the impact of the physical landscape, human populations, and rabies control activities on viral spread. We found that the areas with steeper slopes presented the largest barrier to spread. This finding was submitted to the journal.

研究分野：ウイルス学

キーワード：狂犬病 ウイルス伝播 感染症コントロール 景観遺伝学

1. 研究開始当初の背景

感染症は時間的・空間的に広がりながら伝播していく点が特徴であり、この点が社会に大きな混乱をもたらし、感染症の制圧や封じ込めが困難となっている。そういった感染症流行に対し、ワクチン接種や感染者の隔離といった対策が行われ、その効果は目的とする集団内の感染者数等の減少によって評価される (Ferguson NM et al. Nature. 2006)。これは個人あるいは小さなグループにおける対策を積み重ねていくことで最終的な流行規模の軽減を図るものであるが、空間的な広がりを考慮したものではないために病原体の空間的伝播を果たしてどれほど阻止しているのかは不明である。

生態学分野での発展が著しい景観遺伝学 (Landscape Genetics) と呼ばれる手法がある (Manel S et al. Trends Ecol Evol. 2003)。動植物の移動を各生息地における動植物由来遺伝子の違いを用いて追跡し、その遺伝子の変化を地形の不均質性を説明因子としてモデル化することで、動植物の詳細な移動パターンを推定・定量化する手法である。我々はこれまでに、景観遺伝学 (Landscape genetics) と呼ばれる手法を用いて、感染症の空間的伝播と地形との関係性について研究しており (Tohma et al. Epidemics 5. US, 2015) 各地における感染症対策活動量を「地形」のように扱うことで、景観遺伝学を用いた感染症対策効果の評価方法を開発できるのではないかとこの着想に至った (図1)。

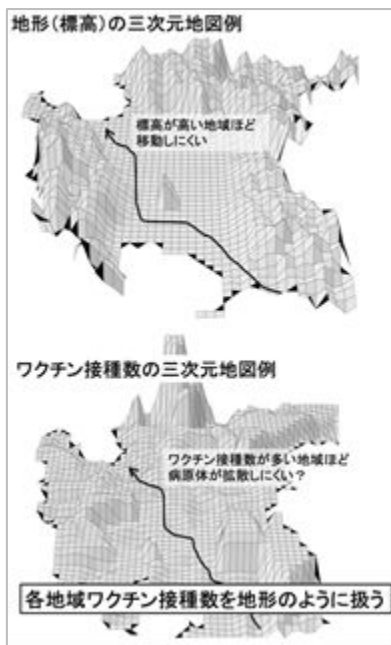


図1 景観遺伝学の概念図

本研究では、各地の感染症対策が病原体の空間的伝播に対してどれほど阻止効果を有しているのかについて、景観遺伝学をベースにした新たな評価方法の開発を目指し、開発した評価方法の実地データへの応用を目的とする。西アフリカにおけるエボラウイルス流行時、世界保健機関 (WHO) が州単位での症

例数報告を行っていたが、報告数のみでは隣接する地域への感染拡大リスクが全く不明であった。このことから、感染症の拡大リスクを推定し、各対策が有する拡散阻止効果を評価する方法が求められている。

本研究では開発した評価方法の実社会での応用を目指し、多くの貧困国で公衆衛生学上問題となっている狂犬病をモデル事例として解析する。本研究によって狂犬病対策に関する有用な知見が期待できるほか、感染症流行のデータ収集・解析・伝播阻止効果評価のフローチャートを描くことができれば、他の感染症流行への応用も期待できると考えている。地形や感受性群の移動パターン等、各感染症の伝播動態を考慮した上で解析を行なう必要があるが、地域別の対策活動量 (ワクチン接種率の他、抗ウイルス薬の使用頻度や医療機関へのアクセスのしやすさ等) を同様に「抵抗」と捉え、流行している病原体の遺伝子配列情報と組み合わせることで、対策活動の景観遺伝学的な抵抗性評価ができると考えている。病原体の拡散阻止を目的とした感染症対策評価は極めて有用であると期待でき、本研究成果のさらなる発展が見込めるものである。

具体的には、我々はこれまでに構築したフィリピンにおける狂犬病疫学研究体制を用いて病原体 (狂犬病ウイルス) を収集・解析し、現地で行われている狂犬病対策の効果の評価する。狂犬病は致死率が非常に高い人獣共通感染症である。ワクチンによる対策が有効であるもののフィリピンは未だ高リスク地域であり、本研究で得られる知見は大きい。

2. 研究の目的

フィリピンにおける狂犬病ウイルス流行について、現地での対策が感染症の空間的伝播に与えている影響について評価を行う。またそれを通して、感染症対策が病原体の空間的伝播に与える影響の大きさを評価し、疫学情報と病原体遺伝子配列情報とを用いた景観遺伝学的評価方法の開発を行う。

3. 研究の方法

(1) 我々は2008年よりフィリピンにおける狂犬病の分子疫学的研究を行っており、フィリピン国内各地の動物衛生研究所と協力して狂犬病検体を収集し、遺伝子解析にてフィリピンで流行している狂犬病ウイルスの特徴を明らかにしてきた。これまでの結果から、中央ルソン地方 (図2) はフィリピン国内でも動物狂犬病が多い地域であり、研究拠点のあるマニラからのアクセスも良いことから、この地域においてより詳細な疫学情報を得て景観遺伝学解析を行うこととした。具体的には、その地域における過去10年かの狂犬病に関連した疫学データを都市ごとに収集することとした。



図2 中央ルソン地方の位置

(2) 2008年 - 2013年にすでに収集、遺伝子解析を行った検体を用いて地理的要素と狂犬病ウイルスの遺伝子的距離との関係を景観遺伝学を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) フィリピン中央ルソン地域での狂犬病データ収集

まず、共同研究者であるフィリピン熱帯医学研究所の動物倫理委員会 (IACUC) の承認が初年度の後半に得られた。

対象としている中央ルソン地方は6つの州から成り立っているが、過去5年間のデータにより、特にブラカン州とパンパンガ州において動物狂犬病、ヒト狂犬病症例の報告が多いことから、その2つの州を対象とすることとした。

該地域内の狂犬病対策担当の獣医師らを集め、過去10年間の年間狂犬病動物報告数、ヒト狂犬病報告数、動物用狂犬病ワクチン接種数、登録イヌ頭数などについて情報を収集した。特に、州レベルだと詳細情報が分からないため、少なくとも市レベルの情報を得ること、可能であれば町ごとの情報を得ることとした。フィリピンにおいては過去の町レベル情報を得ることは困難であり、これについては現在もひきつづきフォローアップ中である。

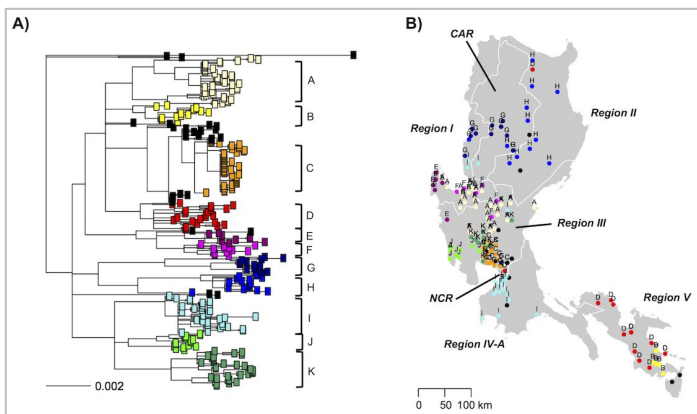


図3 ルソン地域で収集された狂犬病イヌ検体の系統樹による分類(A)と検体の採集地域(B)

パンパンガ州にある中央ルソン地方動物衛生保健所 (Regional Animal Diseases Diagnostic Laboratory of Region 3: RADDL3)

では地域内で捕獲された狂犬病疑いのイヌの脳を用いた実験室診断を行っている。過去の研究において RADDL3 で陽性と判明した動物脳検体を RITM に送付し、そこで RT-PCR およびシーケンスによる狂犬病ウイルスの遺伝子解析を行う流れが構築されており、本研究でもその流れを利用する。検査された動物狂犬病陽性検体について遺伝子解析を進めていく。

(2) 地理的要素による狂犬病ウイルスの伝播要因

我々はこれまでも同地域の地理的情報を用い、景観遺伝学を用いた狂犬病ウイルスの伝播の促進・抑制要素について検討を行ってきた。

2004 - 2013年にルソン地方で収集された280のイヌ狂犬病検体を用いて糖タンパク質をコードするG遺伝子について遺伝子配列の解析を行った。ベイズ法による系統樹解析に基づき11のクラスターに分類し、採取地を地図上にプロットした(図3)

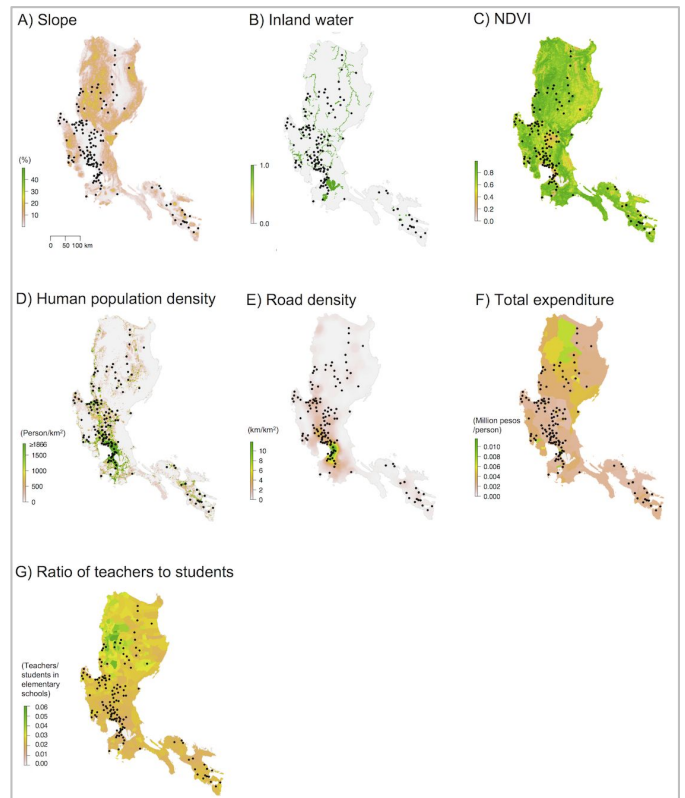


図4 検体の採取地域()と(A)標高勾配、(B)河川等水域、(C)植生指数、(D)人口密度、(E)道路密度、(F)自治体総支出額、小学校数(G)を重ねた図

次に、マンテルテストを用いてクラスター間の遺伝子距離の違いが標高勾配、河川等水域、植生指数、人口密度、道路密度、自治体総支出額、小学校数のそれぞれについてとどれだけ関連しているかについて検討を行った。(図4)

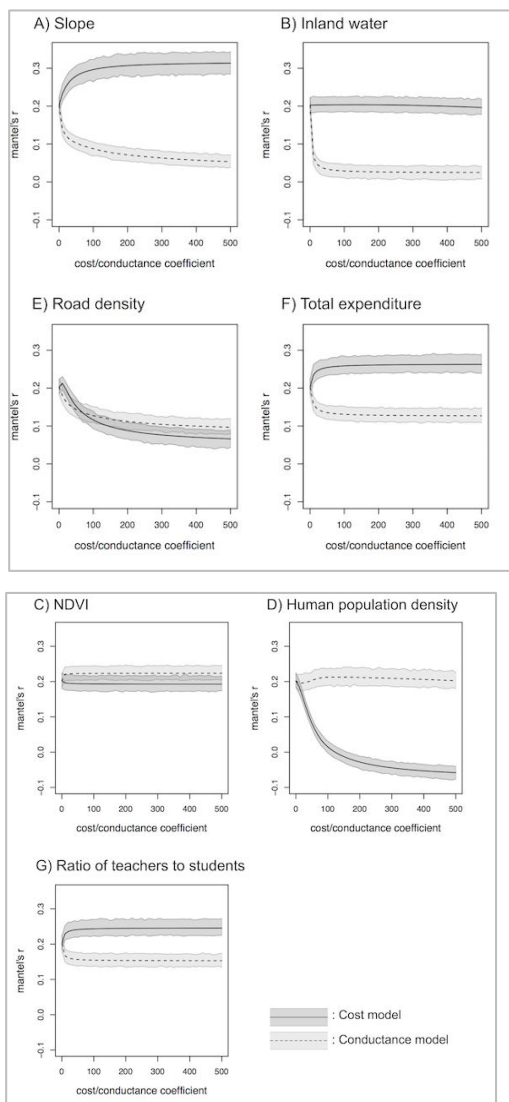


図5 マンテルテストの結果

その結果、標高勾配がウイルスの伝播抑制に寄与していることを見出した(図5)。現在その結果について論文投稿中である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

齊藤(小畑) 麻理子

(SAITO (OBATA), MARIKO)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：8 0 4 0 4 2 3 4

(2)研究分担者

当麻 謙太郎 (TOHMA, Kentaro)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：7 0 7 7 9 3 5 5

(4)研究協力者

Beatriz Quiambao

熱帯医学研究所(フィリピン)

Roman Biek

グラスゴー大学(イギリス)