

No.1 重点感染症シリーズ

デング熱・ジカ熱 小史と論文動向

デング熱、ジカ熱は、同種の蚊（ヤブ蚊: *Aedes* spp.）によって媒介される感染症である。デングウイルス、ジカウイルスはいずれも、プラス鎖 1 本鎖 RNA をゲノムとするフラビウイルス科フラビウイルス属ウイルスである（西ナイルウイルス、黄熱ウイルス、日本脳炎ウイルスも同属）。

デング熱

デング熱は、1780 年にフィラデルフィアで最初に流行した後、1826 年～1829 年にかけてカリブ海周辺で大流行した(Table1)。第二次世界大戦後、1960 年代からデング熱患者が急増し、デング熱の発生率は 1960 年から 2010 年の間で 30 倍に増加、現在は世界約 125 ヶ国で年約 4 億人が感染しているという[1]。WHO に報告されたデング熱の症例数は、2000 年の 505,430 例から、2010 年には 240 万例以上、2019 年には 520 万例と最近 20 年間でも 8 倍以上に増加した[2]。

2023 年は米国でデング熱が大規模に流行し、同年 7 月時点で 300 万例に到達した。これは前年（通年）のデング熱登録症例 280 万例を超える勢いだ。

戦前にもワクチン株樹立が試みられた

1903 年にバイルート・アメリカ大のハリス・グラハムはシリアでの感染実験から「アカイエカがデング熱を媒介している」と報告した。1920 年前後にワクチン株樹立を目指す動きがあったものの、この時点では失敗に終わった。

先ず 1919 年にアデレード大のジョン・バートン・クレランド(John Burton Cleland)は「ヒト→ヒト通過」の実験を行った。これは患者の血液を健常者に注射、発症した場合にその発症者の血液を次の健常者に注射するという手法であるが、ウイルス毒力に変化は認められなかった。

次いで 1926 年には米陸軍医療部門研究委員会のジョセフ・フランクリン・サイラー(Joseph Franklin Siler)が、クレランドの手法を改変し「ヒト→蚊→ヒト→蚊通過」を実験したが、やはりウイルス毒力に変化は認められなかった(マニラで兵士 64 人を被験者にした)[3]。

戦後相次いだデングウイルス分離

日本におけるデング熱大流行の最中にある 1943 年、京都帝大の堀田進と木村廉は、長崎でデング患者からウイルスを分離することに成功した（1943 年に日本語でウイルス分離を論文報告。1952 年に感染症専門誌『*J. Infect. Dis.*』に掲載）。患者に因んでデングウイルス 1 型望月株 (Dengue virus type 1, Mochizuki strain) と名付けられ、世界で最初のデングウイルス分離株として認められている。

1945 年にはシンシナティ小児科病院のアルバート・セービン(Albert Sabin; 経口ポリオワクチン開発者としても著名)がハワイでウイルス 1 型 Dengue serotype 1 (Hawaii Strain) を分離した。また同年、シンシナ

Table1 デング熱小史

1780	フィラデルフィアで最初に流行
1826	カリブ海周辺で大流行（～1828）
1903	バイルート・アメリカ大のグラハムが「蚊がデング熱を媒介」を報告
1919	アデレード大・クレランドら「ヒト→ヒト通過」を実験。ウイルス毒力に変化なし。ワクチン株樹立に失敗。
1926	米陸軍・サイラーら「ヒト→蚊→ヒト→蚊通過」を実験。やはりウイルス毒力に変化認められず。
1942	日本で流行（～1945）流行地から戻った帰還兵によってウイルス輸入、数十万人もの感染者が出る大流行に。
1943	京帝大・木村廉、堀田進らが、長崎でデング患者からウイルス分離に成功。デングウイルス 1 型望月株は世界最初のデングウイルス分離株として認められている。
1945	シンシナティ小児科病院・セービンがハワイでデングウイルス 1 型(ハワイ株)を分離 同年、シンシナティ小児科病院・シュレジンガーがニューギニアでデングウイルスを分離、現在では 2 型に分類
1956	フィリピンでウイルスおよびリケッチア感染症委員会、米軍疫学委員会のハモンにより 3 型と 4 型のデングウイルスが分離された。
1960	1960 年代からデング熱患者急増
2014	代々木公園を中心に都内のデング熱国内感染事例発生
2020	ガジャマタ大のアディ・ウタリニが「ネイチャー」の 10 人」に
2021	英・オキシテック社、米フロリダで遺伝子操作蚊の実証実験。州内一部地域で数百万匹の遺伝子操作蚊を放出
2023	WHO アメリカ地域で大規模なデング熱流行（7 月時点で 300 万例 (> 2022 年通年のデング熱登録症例数 280 万例)

ティ小児科病院のウォルター・シュレジンガー(Walter Schlesinger)がニューギニアでウイルスを分離、現在では 2 型に分類されている。3 型と 4 型のウイルスは 1956 年にフィリピンでウイルスおよびリケッチア感染症委員会、米軍疫学委員会のウィリアム・ハモン(William Hammon)により分離された[4]。

遺伝子操作蚊と共生細菌ボルバキア感染蚊

デング熱対策として、英・オキシテック(Oxitec)社が、遺伝子操作蚊の開発と実証試験を進めている。致死性遺伝子を組み込んだオス蚊を開発、英領ケイマン諸島での放出を皮切りに、ブラジルなどでの放出実験を重ね、2021 年には米フロリダ州南部の島でも数百万匹を放出した[5]。

また、この遺伝子操作蚊の駆除方式とは別に、豪・モナシュ大のグループが中心となって、ネットアイシマカにボルバキアを共生させ、蚊の体内におけるデングウイルスの増殖を抑えることで、感染率を下げようと試みも推進されている。2021 年からブラジルでボルバキア感染蚊を週 160 万匹ずつ放虫するプログラムが開始された[6]。推進者のひとりであるインドネシア・ガジャマタ大のアディ・ウタリニ(写真)は、2020 年に「ネイチャー」誌の 10 人」に選出[7]、2021 年には「タイムズ」誌が選ぶ 100 人 (TIME100: The Most Influential People of 2021) に選出された[8]。



北上する生息域

近年のデング熱感染流行の要因として、都市化、人口増加、海外旅行の増加、地球温暖化などが考えられるが、実際、本州でもヒトスジシマカの生息域が拡大にその北限が 1950 年代は福島以南だったのが、2015 年には青森県でも生息が確認された[9](Fig.1)。

2014 年に代々木公園を中心に国内での感染症例が認められたが、輸入症例の増加傾向に生息域拡大が相俟って、注意が必要だ[10]。

Fig.1 ヒトスジシマカの生息北限(2018 年)[9] 括弧内は幼虫が初めて発見された年。1950 年代までの分布域は当時の米進駐軍および宇都宮大の調査報告に基づいている。出典：国立感染症研究所ホームページ

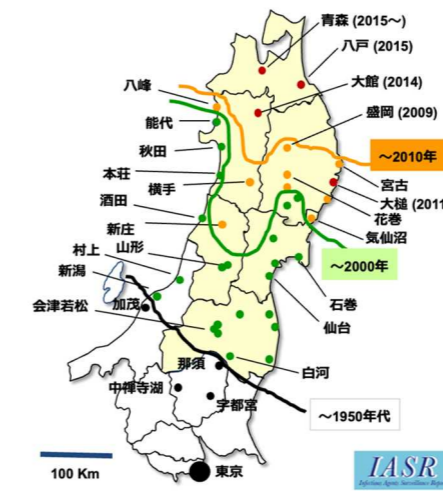
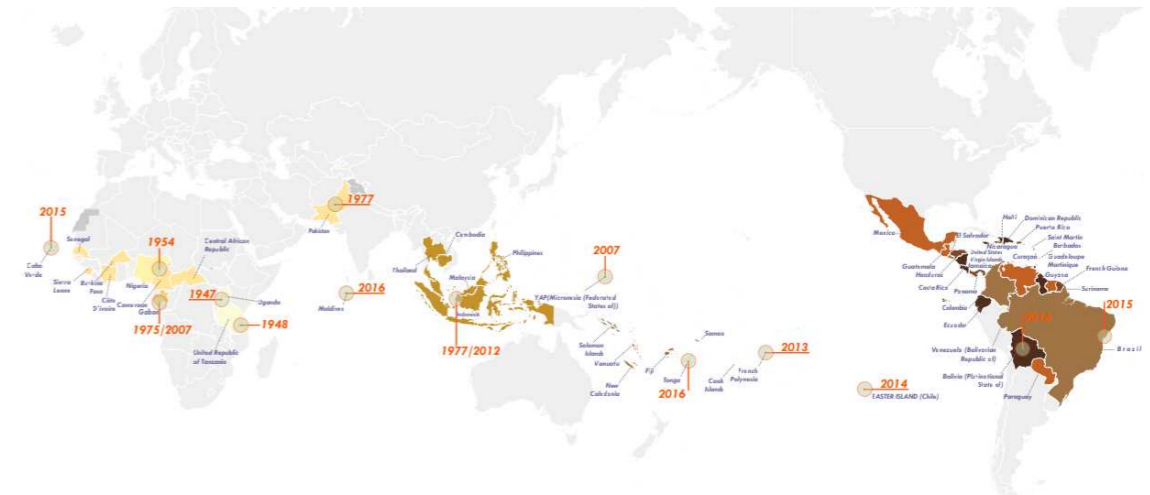


Fig.2 ジカウイルスの伝播[11]



ジカ熱

ジカウイルスは 1947 年にウガンダのジカ森林に生息するアカゲザルから発見された。1960 年代後半には、マレーシアでジカウイルスのアジア系統が出現した。

21 世紀になって感染流行

長きにわたり、ヒトへの感染症例は少なく、また軽度にとどまっていたが、21 世紀になって大規模な感染流行が起きた。2007 年に太平洋のヤップ諸島、ミクロネシア、さらに 2013 年には仏領ポリネシアでそれぞれ流行が発生した。2015 年には、ブラジル、コロンビアなど南米大陸で流

Table2 ジカ熱小史

1947	ウガンダ・ジカ森林でアカゲザルからジカウイルス分離
1952	ウガンダとタンザニアでヒトからジカウイルス発見
1968	ナイジェリアで初めてヒトからジカウイルス分離
1969	マレーシアでネットアイシマカからジカウイルス分離
2007	ヤップ島で流行
2013	仏領ポリネシアで流行
2014	イースター島で流行
2015	中南米で流行。ギラン・バレー症候群との関連(7月)、小頭症との関連(10月)が報告される。
2016	WHO「PHEIC(国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態)」宣言(2月)
2017	2017 年以降、感染症例減少
2019	欧州で初めてジカウイルス感染症の現地感染例（輸入症例にみならず）の報告
2021	インドでジカウイルス感染症の発生確認

No.1 重点感染症シリーズ

デング熱・ジカ熱 小史と論文動向

行し、翌 2016 年に北米にまでパンデミックは拡散した(Fig.2).

2015 年からの中南米での大規模流行に至り、ジカウイルス感染症とギラン・バレー症候群との関連や母子感染による胎児の小頭症との関連が指摘された。2016 年 2 月 1 日、WHO は小頭症およびその他の神経障害の集団発生に関して PHEIC(国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態)を宣言した。

この年、50 万人以上の症例が報告されたが、ワクチン接種を待たずにジカウイルス感染は南北アメリカ大陸で著しく減少し、2018 年の症例は 3 万件未満となった。とは言え、2017 年以降、症例は減少したものの、米大陸の国々やその他の流行地域では、ジカウイルス感染症は一定数発生し続けている。また、2019 年には欧州で初めて蚊を媒介とするジカウイルス感染症の現地感染例(輸入症例ではない)が報告され、2021 年にはインド南西部でジカウイルス感染症の発生が確認された[13].

論文から見たデング熱・ジカ熱研究

Fig.3 にデング熱論文とジカ熱論文の出版数を示す。(デング熱論文はタイトルに"dengue"を含む論文。ジカ熱論文も同様)。前者は 90 年代から緩やかに増え続け、00 年代半ばから増加の割合が高まっている。一方、後者は特徴的なプロファイルである。突如 2016 年に 1,700 報もの論文が出版されたものの翌年から単調減少に転じ、ピークアウトしているように見える。上述のようにジカ熱流行が比較的短期間でいったん終息した動きに同期しているように見える。

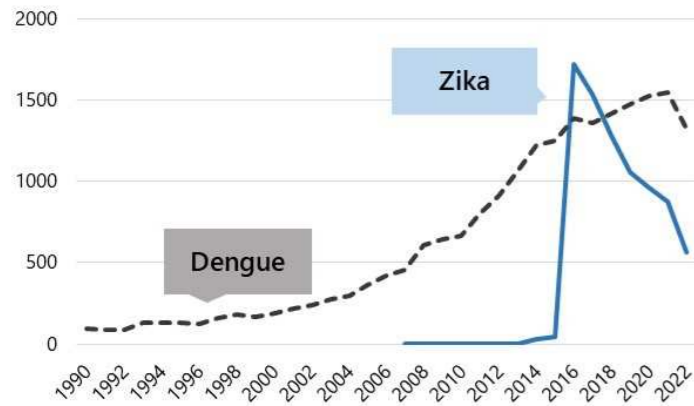


Fig.3 デング熱論文とジカ熱論文の出版数 Scopus 2023.10.15

デング熱論文は米・印・ブラジル・タイが多い

デング熱論文を国別に見てみよう。(a) 2017-2019 年、(b) 2007-2009 年、(c) 1997-1999 年の 3 水準でみたのが Fig.4 だ。一貫して米国が最多である。インド、ブラジル、タイも比較的多い。タイ疾病管理

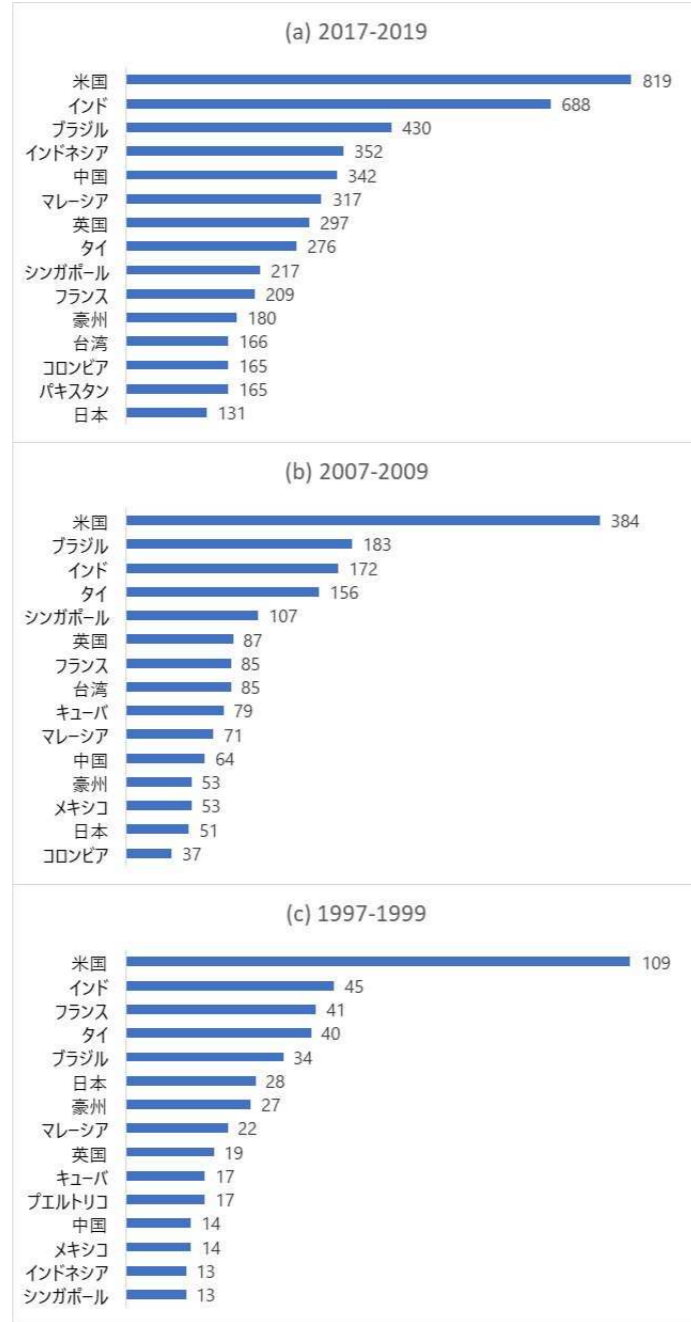


Fig.4 デング熱論文の出版数(国別) Scopus 2023.10.15

局によれば、2023 年上半期に報告されたタイにおけるデング熱患者数が 27,377 人、死亡者数が 33 人。この数字は前年同時期の 3 倍に当たる[14].

次に機関別に見てみる(Fig.5)。90 年代後半は欧米の機関が上位を占めていたが、2000 年代に入ると、ブラジル・オズワルドクルス財団、タイ・マヒドン大、キューバ・ベドロコウリ熱帯医学研究所など感染が流行し

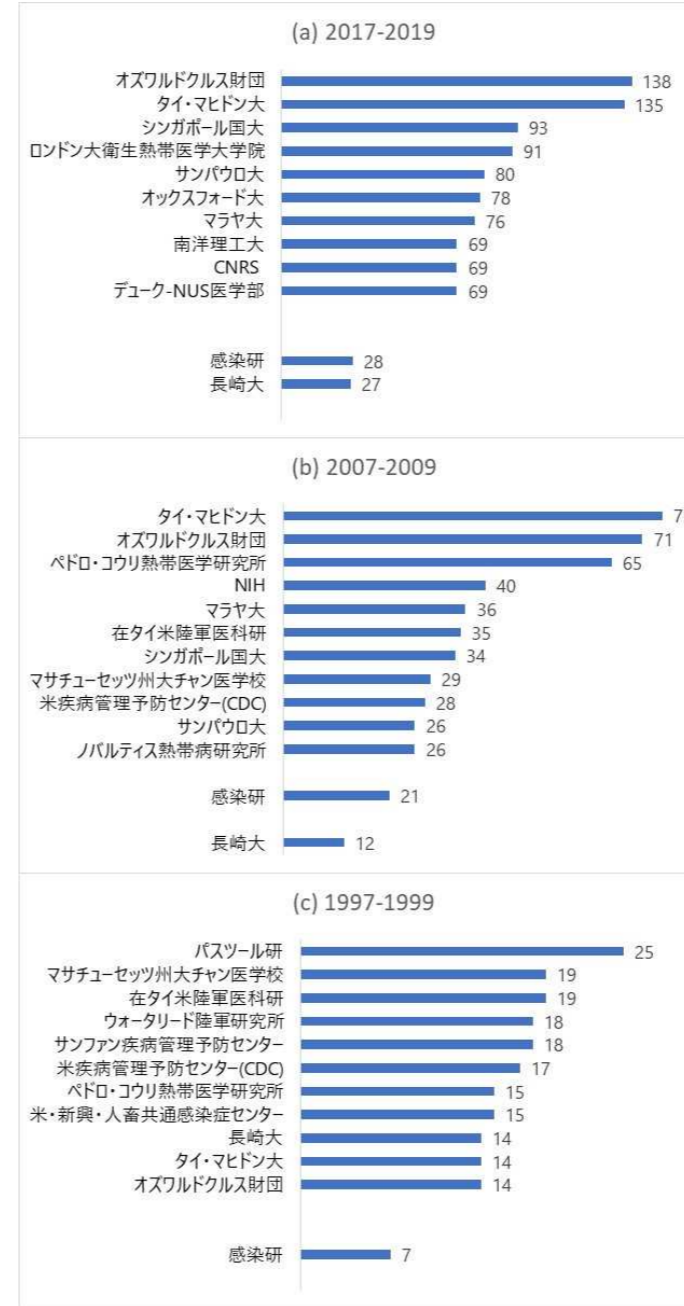


Fig.5 デング熱論文の出版数(機関別) Scopus 2023.10.15

た熱帯・亜熱帯の国々の機関が上位に現れた。日本は 1997-1999 年では 6 位で、2007-2009 年は 14 位、2017-2019 年は 15 位。感染研や長崎大が国内でデング熱論文の出版数が多い。

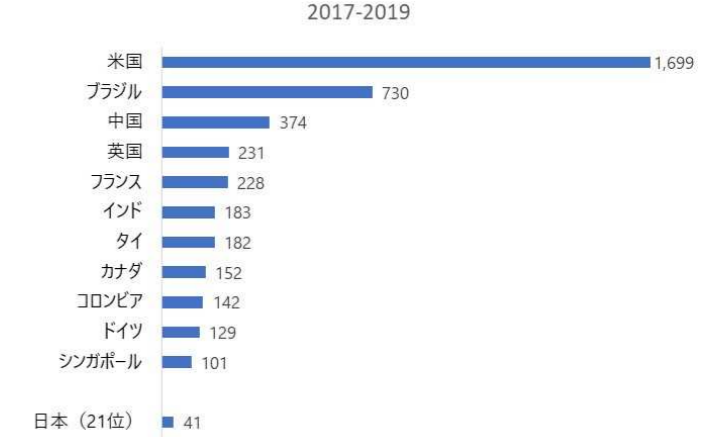


Fig.6 ジカ熱論文の出版数(国別) Scopus 2023.10.15



Fig.7 ジカ熱論文の出版数(機関別) Scopus 2023.10.15

熱帯感染症研究で連携する阪大微研とマヒドン大

マヒドン大では、2017-2019 年に出版したデング熱論文 135 報中 20 報が日本との共著で、その内 11 報が阪大微生物病研究所(微研)との共著である。“BIKEN Endowed Department of Dengue Vaccine Development, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Japan” や “Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases” などの著者所属が認められる。微研とマヒドン大の関係は深

No.1 重点感染症シリーズ

デング熱・ジカ熱 小史と論文動向

く、熱帯感染症の分野において連携関係を築いてきた[15]。2010年にマヒドン大熱帯医学部にマヒドン・大阪感染症センターを設置、2023年現在、タイのセンターに常駐する阪大微生物病研究所の教員3人とセンター所属のタイ人研究員4人で、感染症の共同研究を実施している。（2019年にはマヒドン大インターナショナルオフィスが阪大に、2023年にはマヒドン大サラヤキャンパスに大阪・マヒドンインターナショナルオフィスがそれぞれ設置された[16]）。

ジカ熱論文は米国が圧倒 ブラジル、中国が続く

ジカ熱論文(2017-2019)はFig.6に示したように、米国が最多、次いでブラジル、中国、英国・・・と続き、日本は21位、数の上では米国がブラジルの倍以上で、中国はそのブラジルの半分程度と上位3ヶ国間の差は大きい。

機関別に見ると、オズワルドクルス財団、サンパウロ大、リオデジャネイロ連邦大などブラジル勢が上位を占めている。

●●● reference

- [1] 川田一郎ら, 感染症学雑誌, 92, 1, 61, 2018
- [2] https://www.forth.go.jp/moreinfo/topics/2022_00001.html
- [3] 栗原毅, Pest Control Tokyo, 68, 15, 2015
- [4] 藤田宣哉, 日本熱帯医学会雑誌, 42, 9, 99, 1976
- [5] <https://gigazine.net/news/20220422-oxitec-genetically-engineered-mosquitoes-results/>
- [6] <https://www.afpbb.com/articles/fp/3140949>
- [7] <https://www.nature.com/immersive/d41586-020-03435-6/index.html>
- [8] <https://time.com/collection/100-most-influential-people-2021/6095805/adi-utarini/>
- [9] <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2020/6/484r02f01.gif>
- [10] <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2305-related-articles/related-articles-421/5449-dj4211.html>
- [11] <https://www.who.int/publications/m/item/zika-the-origin-and-spread-of-a-mosquito-borne-virus>
- [12] https://www.forth.go.jp/topics/2023/20230403_00002.html
- [13] <https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/2358-disease-based/sa/zika-fever/7169-zikara-11-170331.html>
- [14] <https://www.thaich.net/news/20230709wx.htm>
- [15] 武田直和ら, 最新医学, 70, 4, 693, 2015
- [16] <https://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/topics/2023/08/22001>
- [17] https://academic-accelerator.com/encyclopedia/jp/oswaldo-cruz#google_vignette
- [18] <https://portal.fiocruz.br/en/history>
- [19] <https://www.rio.br.emb-japan.go.jp/nihongo/whatsnew/akirahomma-jp.pdf>



オズワルドクルス財団

デング熱論文やジカ熱論文でも存在感を示していたブラジルのオズワルドクルス財団。設立は1900年で、当初はペストに対する血清とワクチンの生産を目的としていた。（当時の名称は血清療法研究所）。黄熱病、天然痘・・・と活動範囲を徐々に拡大していった。

現在の名称は「オズワルドクルス財団（Oswaldo Cruz Foundation）」。略称はFIOCRUZである。英語名称と符合していないように感じるが、「財団」を意味するポルトガル語が Fundação。したがって、現地呼称は Fundação Oswaldo Cruz で FIOCRUZ と略記される。

Who is Oswald Cruz?

オズワルド・クルスを顕彰するためにその名を冠した訳であるが、一体クルスとは何者なのか——。腺ペストがブラジルで猛威を振るう最中、27歳のクルスは技術部門の責任者として参画し、翌々年に所長に就任した。

リオデジャネイロ大の医学部を卒業したクルスは、パリに渡りパスツール研究所で血清製造のノウハウを学んでおり、それがこの抜擢につながった[17]。当時は黄熱病もまた流行しており、蚊とその繁殖場所の根絶、家屋の燻蒸、病人隔離といった（現代と同様の）措置を主導した。1904年には天然痘が流行。同年、クルスは天然痘予防接種を強制する法案を議会に提出した。（子供に天然痘の予防接種を義務づける法律自体はすでに制定されていたが施行されていなかった）。しかし法案の内容が国民から強く反発され、反ワクチン連合によるストライキ、バリケードなどの実力行使にまで及び、ワクチンの義務化は実現しなかった。が、1908年に到来した天然痘大流行で約9,000人もの生命が奪われるに至り、クルスの功績は再評価された。

長きにわたる低迷期

こうした一連の「衛生キャンペーン」の拠点となったのが、血清療法研究所、すなわち現在でいうところのオズワルドクルス財団である。1930年の革命や1970年代前後の軍事独裁政権など長きにわたって国内政情が混乱する中、同財団は自立性を脅かされ、また優秀な研究者が退職に追い込まれるなど低迷した。

1980年代からの中興

風向きが変わったのは1980年代になって、会長に就任した衛生学者セルジオ・アロウカによる構造改革が奏功し、折しも1987年にはラテンアメリカ初のHIV分離を成し遂げ、科学面でもプレゼンスを示した。黄熱病、天然痘、泡沫状ペストなど熱帯医学分野で先進的な研究を行い、同財団は今やラテンアメリカを代表する研究機関になっている[18]。（現在は、ブラジル連邦政府保健省所管の国立研究所）。

日伯（ブラジル）をつないだ日系二世の総裁

日本との関係は——。1989年から1990年に同財団の総裁を務めたのが本間晃。名前は日本人だが歴としたブラジル人（日系2世）である。日伯技術協力「麻疹・ポリオワクチン製造」プロジェクトでは実質的な伯側責任者として活躍、以降、同財団と日本が関わるほぼ全案件のパイプ役としての役割を果たした。また、このプロジェクトで得た日本の技術を用いて、ブラジルの麻疹・ポリオワクチンの国内自給自足の達成に大きく貢献した[19]。