

感染症研究国際展開戦略プログラムJ-GRID

平成29年度実施 研究開発課題

中間評価 評価報告書

平成29年12月

感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID）

研究開発課題評価委員会

— 目次 —

1. 事業概要
2. 研究開発課題中間評価概要とスケジュール
3. 各研究開発課題中間評価結果
 - 1) 北海道大学
 - 2) 東北大学
 - 3) 新潟大学
 - 4) 東京大学
 - 5) 東京医科歯科大学
 - 6) 大阪大学
 - 7) 神戸大学
 - 8) 岡山大学
 - 9) 長崎大学
4. 研究開発課題 評価委員リスト

参考資料 1 : J-GRID概要

<https://www.amed.go.jp/program/list/01/06/001.html>

参考資料 2 : J-GRID各拠点の活動状況

<https://www.amed.go.jp/content/000015373.pdf>

参考資料 3 : 平成27年度J-GRID研究成果報告書一覧

https://www.amed.go.jp/program/houkoku_h27/0106jgrid.html

参考資料 4 : 平成28年度J-GRID研究成果報告書一覧

https://www.amed.go.jp/program/houkoku_h28/0106jgrid.html

1. 事業概要

「感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID）」（平成29年度予算1,729,236千円）では国内9大学がアジア・アフリカの海外研究拠点において、相手国機関と協力し、現地で蔓延する感染症の病原体に対する疫学研究、診断治療薬等の基礎的研究を推進し、感染制御に向けた予防や診断治療に資する新しい技術の開発等を新興・再興感染症制御プロジェクトの中で国立感染症研究所他と連携し進めている。

2. 研究開発課題中間評価概要とスケジュール

1) 中間評価概要

平成27年度に開始された本事業について、平成29年度に研究開発課題中間評価を実施した。国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID）研究開発課題評価委員会」を設置し、各研究開発課題の進捗状況、成果等を把握し、これを基に評価を実施した。

2) 中間評価スケジュール

- (1) 平成29年6月8日（月）中間評価報告書提出締切
- (2) 平成29年6月9日（金）～6月26日（月）中間評価報告書の書面審査
- (3) 平成29年7月5日（水）研究発表会・中間評価委員会開催
- (4) 平成29年8月下旬頃中間評価結果の研究者への通知
- (5) 平成29年12月頃中間評価結果のホームページからの公開

3. 研究開発課題中間評価結果

対象となる9大学（拠点）の研究開発課題について、研究開発課題評価実施要綱に基づき、課題評価委員会にて書面審査・研究発表会による中間評価を実施した。

次ページ以降に9大学の研究開発課題について、別に定める評価の観点及び評点の基準から書面審査・研究発表会と中間評価委員会を行い、総合評価に基づき、委員会として確定した評価結果を示す。

以上の結果より、得られた研究成果は本事業の趣旨に相応しく、また進捗も研究継続するに適うと評価された。

1) 北海道大学（拠点設置国：ザンビア共和国）

課題名：人獣共通感染症の克服に向けた国際共同研究開発戦略

代表者：北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター教授 澤 洋文

活動状況の評価

ザンビア大学との連携は順調に発展し、計画に沿って研究開発が進捗している。アフリカ人研究者と共著の論文が多く、共同研究体制の確立が示されている。タイ、ベトナム、モンゴルでも活動し、人獣共通感染症、薬剤耐性結核、インフルエンザ、デング熱等を中心に、ウイルス株と菌株の収集、遺伝子解析に成果をあげ、新技術の創出につながるものもある。論文発表も多い。

野生動物の吸血性節足動物、家畜、食虫コウモリのウイルス検出を進め、人獣共通感染症の新規病原体の発見を目指している。この病原体の探索と解析は、ザンビアの研究者と連携して運用されており、アフリカでの病原体サーベイランスのモデルとして周辺国への波及も期待できる。

結核菌の薬剤耐性調査はアフリカでの結核の基本情報が少ないなか、貴重な知見を提供している。薬剤耐性結核の迅速診断キットの開発は評価できる。

インフルエンザ研究は、ザンビア拠点が主体ではないが、高いレベルの成果をあげている。インフルエンザウイルスのサーベイランスは継続によるデータの蓄積と活用、ブタでの交雑体調査に成果をあげている。

現地ならびに国内の人材育成は適切に行われており、キャリアパスについても支援が図られている。

今後の活動への期待

北里研究所と共同で進めている新規抗結核剤開発の進展に期待する。

インフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチンの有効性、安全性の再評価は、本事業における海外研究拠点の活動を支援する枠組みには合致しないが、重要な医薬品の開発に向けた研究として特に支援されているもので、着実な進展を求めたい。

研究範囲が多くの国にわたり、対象とする感染症の種類、研究内容も多方面にわたっている。代表者は研究開発分担者の研究を統括し、ほぼ完成された拠点をさらに発展させる方向性を検討してほしい。

他の拠点との連携について、より意識して活動して欲しい。

2) 東北大学 (拠点設置国：フィリピン共和国)

課題名：フィリピン感染症研究拠点における国際共同研究の推進

代表者：東北大学 大学院医学系研究科教授 押谷 仁

活動状況の評価

フィリピン熱帯医学研究所との信頼関係を基盤とした現地研究者、医療者とのネットワークが構築されている。ウイルス性下痢症、小児肺炎に研究課題を絞り込み、担当者の実績と能力を活かす活動方針は好感が持てる。成果は多くの論文として発表されている。

2つの住民コホートを使った下痢症と小児重症肺炎の研究では、地域の人口動態、公衆衛生レベル、患者の多さなどから、病原体の変異と流行の関係、不顕性感染の実態解明などに結びつくデータが得られると期待できる。

RS ウイルスを中心とした臨床ウイルス学的研究は、カウンターパートとの共著論文として発表されており、現地の研究促進、研究者育成に寄与していることが分かる。

今後の活動への期待

コホートでの検体の採取は緻密に計画されているが、サンプルサイズが成果を科学的に立証するのに十分か、検体の解析に新たな共同研究の必要は無いかなどを再確認して欲しい。確立されたコホートを活用して、どのように流行要因の解明や予防治療法に結び付けていくかについても示して欲しい。小児コホートを活用した外部との共同研究体制を広げ、本事業全体の研究レベルの向上に貢献することを期待したい。

フィリピンはデング熱の流行地域であり、またコレラ、赤痢、腸チフスなど、我が国にとって輸入感染症の脅威となる細菌性疾患も多い。余裕があればこれらの分野の研究も進めてほしい。

3) 新潟大学 (拠点設置国: ミャンマー連邦共和国)

課題名: ミャンマーにおける呼吸器感染症制御へのアプローチ

代表者: 新潟大学 大学院医歯学総合研究科教授 齋藤 玲子

活動状況の評価

新潟大学医学部の長年に亘るミャンマーとの医学交流の実績と信頼関係を背景として新たに設立された拠点である。新興・再興感染症の流行地にもかかわらず、これまで感染症情報収集の空白地域であったミャンマーに拠点を設置した意義は大きい。新潟大学の拠点設立が基盤となって、ヤンゴンの国立衛生研究所ウイルス部門が WHO の National Influenza Center として認定されたことは高く評価できる。

新潟大学の担当者は、感染症の発生や伝搬に関する公衆衛生、疫学的解析に優れている。臨床医が積極的に関与しており、患者からの情報取得に強みを発揮すると思われる。研究拠点の設営と検体入手ルートの確保が終わり、インフルエンザと小児の感染症を中心とする検体収集と解析が始まり、結果も出ていることは評価できる。我が国のインフルエンザワクチン株の選定や評価に有用な情報の収集が期待できる。

今後の活動への期待

赤血球凝集試験、遺伝子塩基配列情報の解析方法などの技術を、現地での採用や技術講習をとおして、着実にミャンマーの研究者に定着させてほしい。日本で学位をとってミャンマーで活躍する人材を育てていけば、拠点として大きく成長するのではないか。また、日本の若手研究者、女性研究者の現地での活躍に期待したい。

他の拠点との連携について、より意識して活動して欲しい。

4) 東京大学 (拠点設置国: 中華人民共和国)

課題名: 中国拠点を連携中心とした新興・再興感染症制御に向けた基盤研究

代表者: 東京大学 医科学研究所教授 川口 寧

活動状況の評価

中国はすでに先進国からの技術支援を必要としない学術研究レベルに到達した国であるが、一方で多くの新興・再興感染症を潜在的に抱えている。地理的に我が国に最も近く人的交流も多いことから、我が国への感染症の移生源となる可能性があり、中国拠点には、感染症の情報収集が期待されている。中国国内の感染症の検体、情報に直接接触するには様々な制約があるが、高い学術レベルでの共同研究によって、中国側の共同研究推進意欲を維持し、信頼関係を高めることが感染症の情報共有を可能にすると期待できる。東京大学医科学研究所はそのような使命を果たすハイレベルの責任大学として最適の研究機関であり、中国との共同研究を進めながら人脈を拡大して欲しい。中国拠点の維持、発展は中国との科学技術交流のひとつとしても重要である。

エンベロープウイルス感染制御を目指した膜融合の測定系の開発と、それを用いた候補阻害剤探索は、多くのウイルスに応用可能である。デングウイルス、インフルエンザウイルス、HIV に対する新規阻害物質の開発が期待される。中東呼吸器症候群 (MERS) コロナウイルスに対する阻害剤 (Nafamostat) の阻害効果は、実用的な意義がある。

インフルエンザの研究は順調に進められている。膨大な数のブタからインフルエンザウイルスを分離し、血清疫学調査と合わせてヒトに感染し得るウイルスが豚の間で流行していることを示すなど、研究の意義は高い。高病原性鳥インフルエンザウイルス (H7N9) に関する情報は貴重である。

人材育成にも注力している。

今後の活動への期待

潜伏 HIV に対する再活性化誘導剤の検討では、予期せぬ成果が得られているが、臨床応用へ向けた研究を加速して欲しい。

5) 東京医科歯科大学 (拠点設置国：ガーナ共和国)

課題名：西アフリカ地域の研究拠点を活用した感染症研究・対策ネットワークの構築

代表者：東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科教授 岩永 史朗

活動状況の評価

J-GRID 第三期に指定された対象感染症を幅広く研究すべく、デング熱、ウイルス性下痢症を新たに取り上げ、加えてガーナ国内のヤブカ (*Aedes*) 属蚊の調査と、現地薬用植物からの抗原虫薬成分の探索を進めている。ガーナという遠隔地で、しかも基本的な学術研究インフラ整備に乏しい拠点で、当初の計画の進展に苦労している様子が伺える。

現地の研究者との共同による論文が発表されていることは評価できる。

今後の活動への期待

デング・チクングニアウイルス、媒介蚊、薬剤耐性菌などの研究課題は、予備的調査として始められたものである。一定の成果はあり、担当者の能力の高さは認められるが、小規模サーベイランスをどのように発展させるのか、研究課題と方向性を見直して欲しい。

アフリカ全体あるいは西アフリカを対象として研究を進めるのか、ガーナを対象として研究を進めるのか、明確にすることも必要ではないか。

ガーナ産薬効植物抽出物の研究は、AMED の創薬戦略部との緊密な情報共有のもと、実用化の可能性を迅速に明らかにして欲しい。

6) 大阪大学 (拠点設置国: タイ王国)

課題名: 大阪大学タイ感染症共同研究拠点の戦略的新展開

代表者: 大阪大学 微生物病研究所教授 塩田 達雄

活動状況の評価

良く整備された実施体制のもとで、計画は着実に進捗している。タイ王国保健省の国立予防衛生研究所内に設置された日本・タイ感染症共同研究センター及びマヒドン大学熱帯医学部内に設置されたマヒドン・大阪大感染症研究センターともタイ側との連携が十分確立されており、臨床材料の譲渡および解析が効率的に実施できる環境が整っている。診断・治療法の開発は日本国内で進められており、ノロ、デング熱、チクングニア熱、HIVなどのウイルス感染の疫学は現地研究者と共同で論文発表されている。カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) に関する研究も予想以上に進展し、論文発表されてきている。まさに本事業の海外研究拠点として期待される活動を進めている。

デング熱・チクングニア熱の治療薬のシーズ探索、迅速診断法の開発では、それぞれ理化学研究所、アークレイ (株) と、双方の強みを活かす共同研究を進めており、CRE等の薬剤耐性菌に関する情報収集は国立感染症研究所と連携している。これらの活動方針は、高く評価できる。

重症下痢症の病原体を保持する不顕性感染者の追跡、チクングニアウイルスの受容体 (レセプター) 解析、デングウイルスの抗体依存性増強 (ADE) の *in silico* 解析などは科学的に高い意義がある。

今後の活動への期待

デング熱の重症化要因の探索では、入院後毎日の血液検体の採取が行われており、ウイルス量の推移に関して貴重な情報が得られているが、宿主側重症化要因についても解析することを期待する。

開発研究を実施するカウンターパートとしてのタイ人研究者の育成が強化できれば、診断・治療法開発の成果の検証も容易となり、国を超えた感染症研究拠点として長く維持・発展させることができるのではないかと期待している。

多くの現地の基幹病院が組織され、現地の臨床医との連携体制が構築されているので、デング熱やチクングニア熱の臨床的研究 (予後を左右する因子、遺伝背景など) も計画して欲しい。

他の拠点、拠点を持たない大学等との連携をさらに推進して欲しい。

7) 神戸大学 (拠点設置国: インドネシア共和国)

課題名: インドネシアにおける新興・再興感染症の国際共同研究拠点形成

代表者: 神戸大学 医学研究科附属感染症センター教授 森 康子

活動状況の評価

研究活動は概ね順調に進展している。長年駐在している拠点長を中心に良好な相互信頼関係が維持され、日本とインドネシア合わせて57名での活発な共同研究に発展している。また、物質移動合意書 (MTA) 締結によりウイルス・細菌の譲渡が行われていることは高く評価できる。

インドネシアの生鳥市場は鳥インフルエンザウイルスのヒト感染を調べる貴重なフィールドである。地域の基幹病院と連携し、生鳥市場での研究基盤を構築したことは特筆される。高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) のヒト感染では不顕性感染が多いという発見は、現地での活動なくしては得られなかった。

インドネシア人留学生を受け入れて、神戸大学での学位取得を支援する活動は、人材育成として高く評価できる。

今後の活動への期待

高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) のヒト感染の重症化と不顕性化を分ける機構 (宿主側遺伝要因?) の解析等に期待する。

HIV、デング熱、下痢症の研究は、現地で採取した検体を国内に移送して一般的な解析をする小規模なサーベイランスが主体だが、研究レベルを高めて欲しい。コホート研究の場として将来性があるので、発展させるべき研究項目を精査し、焦点を絞ることに期待する。

薬剤耐性菌の研究は、検体収集・ルーチン検査の段階からどの方向に研究を絞り、強化していくかを考える時期である。大阪大学との連携に期待する。

8) 岡山大学 (拠点設置国: インド共和国)

課題名: インド国を拠点とした下痢症感染症の予防-診断-創薬における国際協

代表者: 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科教授 三好伸一

活動状況の評価

インドはその国土と人口の巨大さに加え、亜熱帯特有の従来型感染症が蔓延している。下痢症解析に焦点を絞り、細菌学専門家主体の陣容で活動する拠点であり、インド側との関係は良好である。インドの学術レベルが高いことから優れた共同研究が期待される。特に VBNC (生きていますが培養できない状態) を意識したビブリオ属細菌の環境適応機構の研究は、基礎研究として意義が高い。

これまでに 10 人のインドの研究者が学位を取得しており、連携した活動が展開している。「研修プログラム」も実施されており、人材育成、人的交流において成果がある。

今後の活動への期待

VBNC 菌に関する基礎的研究、キナーゼ遺伝子欠損変異株の解析、ビブリオ属菌プロテアーゼの研究、ロタウイルスタンパクとヒト腸管細胞との相互作用の研究、抗菌ペプチドのアジュバント作用等の研究において、インド拠点を活用する意義を確認して欲しい。例えば、薬剤耐性菌が多いインドでの下痢原因微生物の薬剤耐性に関する研究や、原因と思われる病原体が検出されない多数の下痢症の臨床的特徴、重症度の検討など、拠点の特性を生かした研究を進めることを期待する。

安価な経口ワクチンの開発はインドのような浸淫国にとっての利点は大きいですが、現地のワクチンメーカーとの協力を考える必要がある。分子疫学的基本調査や解析では、近隣国でレベルも高いダッカのバングラデシュ国際下痢疾患研究センター (ICDDR, B) との共同も考えてはどうか。

拠点を持たない大学等との連携をさらに推進して欲しい。

9) 長崎大学 (拠点設置国: ベトナム社会主義共和国)

課題名: ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト

代表者: 長崎大学 熱帯医学研究所所長 平山 謙二

活動状況の評価

長崎大学熱帯医学研究所はベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE) に拠点を設定し、結核研究所、国立国際医療研究センターはバクマイ病院等の協力のもとで、各種フラビウイルス、インフルエンザウイルス、下痢原性細菌・ウイルス、薬剤耐性菌、結核、エイズについての研究を進めている。ベトナムでのジカウイルス感染の第一例の確定に貢献したことは、NIHE による長崎大学拠点への信頼の高さを示しており、高く評価できる。

同様の課題で長期間活動していて、論文発表もあり、成果をあげている。特に、デング熱研究の深化には期待できる。また、治療薬候補の開発にまでは至っていないが、薬剤耐性菌治療のオプション (既存の薬剤によって効果のある治療法を探る) を進めていることは評価される。

長年の長崎大学と NIHE の連携は、多くの両国若手研究者の育成にも貢献している。

今後の活動への期待

長崎大学は我が国の熱帯病研究の中心的役割を期待されていることから、現在の研究活動レベルを維持しながら、大きく発展させることが可能なテーマを重点化し、より学術的意義の高い研究成果をあげて欲しい。担当者が個別に活動している印象があるので、多くのプロジェクトの統括・調整を図って欲しい。

エイズ研究は、目的を達成した時点でやめる選択もある。結核研究は、長期にわたるこれまでの研究に立脚した具体的な成果を示して欲しい。

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (293 株)、アシネトバクター (547 株) など多数の耐性菌を収集している。これらを活用した研究の発展に期待する。

拠点を持たない大学等との連携や病原体情報の共有 (データベース化) が行われているが、一層の拡大を期待する。

4. 感染症研究国際展開戦略プログラム課題評価委員会 委員リスト

- 岩田 敏 国立がん研究センター中央病院 感染症部長
(委員長)
- 神田 忠仁 理化学研究所 前新興・再興感染症研究ネットワーク推進センター チームリーダー
- 工藤 宏一郎 東京有隣会 有隣病院 病院長
- 倉根 一郎 国立感染症研究所 所長
(副委員長)
- 舘田 一博 東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 教授
- 多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 第三室 室長
- 光山 正雄 京都大学大学院思修館 特定教授 (京都大学 名誉教授)
- 横田 恭子 東京工科大学医療保健学部 臨床検査学科 教授
- 吉田 博明 日本製薬工業協会 研究振興部長