

令和2年度
『医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業』
地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム（SATREPS）
中間評価結果報告書

1. 研究開発課題名

シャーガス病制圧のための統合的研究開発
（平成29年6月—令和5年3月）

2. 研究開発代表者

2. 1. 日本側研究開発代表者：嶋田 淳子（群馬大学 大学院保健学研究科 教授）
2. 2. 相手国側研究開発代表者：リカルド カルドナ アルベレンガ
（教育省 科学技術研究センター 副大臣）

3. 研究概要

シャーガス病は、南米型トリパノソーマ（*Trypanosoma cruzi*）原虫が引き起こす寄生虫疾患で、心、消化器ほかに多様な病態を引き起こすが、その因子についてはほとんど研究されていない。また、治療薬は感染初期に有効な2種類しかなく、副作用などの問題があり新規治療薬が望まれている。本研究課題はシャーガス病の制圧を目指し、3つの目標を設定している。①分子疫学、ゲノム病理学的な解析により、*T. cruzi*の病原因子の同定とシャーガス病の病態を解明する。②シャーガス病治療薬候補IMD、GTN化合物等の実用化に向け、必要なデータの取得と臨床応用のための基盤を確立する。エルサルバドル国、天然物資源由来の治療薬候補物質の探索を行い、薬剤開発基盤を確立する。③既存薬ベンズニダゾールおよびGTN化合物等の工業的合成法を確立する。①～③を達成することにより、エルサルバドルにおけるシャーガス病の制圧を目指す。

4. 評価結果

新型コロナウイルスのパンデミックの中、研究開発については当初の計画通りあるいはそれよりやや早めに研究が進捗している。相手国における対象全14県のサシガメ原虫陽性率データを根拠に、エルサルバドル国の「リスクマップ」を作成したことは評価に値する。シャーガス病「ホットスポット地域」で採取されたサシガメ由来*T. cruzi*の遺伝子型の解明、*T. cruzi* Colombia株とTulahuen株でルシフェラーゼ遺伝子を発現させた「光る原虫」を作製するなど、一定の研究成果が得られている。特に、シャーガス病慢性期動物モデルの構築については本疾患の病態解明に加え、これを用いた治療薬の探索は新規治療法の開発につながるものであり期待できる。合成したGTN化合物200種以上について、抗原虫活性を指標としてスクリーニングを行い、既存薬ベンズニダゾールよりも強い抗原虫作用を示す化合物を複数見つけて特許出願を行っていることも評価される。相手国における技術移転という観点においては、コロナ禍により計画を変更している部分もあるが、終了時までどこまで実行可能か不安な点が残る。相手国における更なる研究体制の強化を検討されたい。

4-1. 国際共同研究の進捗状況について

本プロジェクトが掲げる研究項目、①シャーガス病の病原因子の解析、②治療薬開発に向けた基盤の確立、③治療薬合製法、すべての研究が進展していることが報告されている。また、シャーガス病が自己免疫疾患であることを支持する知見が得られ、新たな展開が生じている。薬効検定用システムを構築し、合成及び天然物より抗原虫作用を示す化合物を得ている。新型コロナウイルスのパンデミックの影響を殆ど受けず、むしろ一部の活動は当初の予定よりも早期に成果を出すなど順調に進捗していることは、特筆に価する。今後のさらなる進捗と進展に期待したい。

新型コロナウイルスのパンデミックが長期化することも念頭においた研究開発の非常時における危機管理計画を含めた計画変更が望ましい。研究機材の設置や取扱いに対する技術スタッフの訪問がコロ

ナ流行によって遅れているとのことで、今後の研究開発にどの程度の影響が生じるか気になる。論文については現在準備中とのことだが、現時点で業績がないのが弱みである。政権交代に伴い、相手国において化合物合成をする人材が不在となっていることについては、計画の再考が必要と考えられる。

4-2. 研究開発の成果について

①病原因子の解析、②治療薬開発、③化合物合成—の3つの研究開発活動の柱、いずれも着実な成果を出しており、今後の進展が楽しみである。特に、200種以上のGTN化合物スクリーニングから *in vivo* で活性が強い化合物を特定できたことは有意な成果であろう。エルサルバドルの大学グループが採取した自国の天然資源（植物）から、抗トリパノソーマ候補薬を発見していることから、開発、生産が同国で可能となれば、社会的にもインパクトが大きいものと考えられる。エルサルバドルで、1,453匹のサシガメを収集し、145匹からトリパノソーマ原虫を分離し、原虫感染陽性サシガメの分布から「リスクマップ」を作成した事は評価に値する。治療薬候補となるリード化合物も探索できており、同じくこの研究で開発した動物モデルを使用してその有効性を検証する段階となっており、相手国側の医療に資するものであると言える。また、シャーガス病動物実験モデルの構築は、慢性期の病態解明のみならず治療薬開発研究においても意義は大きい。シーズ化合物から最適化合物の候補を見出し、特許出願も1件見られ、本研究課題は計画通りに進捗している。計画の時点で想定した研究結果が概ね得られつつあり、更に新たな展開も生じており、この分野の研究をリードする成果が得られている。

シャーガス病の発症については、原虫が個体内のどこかの組織で増殖していることによる宿主生体の応答であることを踏まえて、モデル動物の感染実験および免疫因子のノックアウト動物の試験を実施されたい。同国のシャーガス病の疾患負荷が軽減し、患者数が減少しつつあるという情報もあり、社会的ニーズがどこまであるか疑問が残る。

4-3. 国際共同研究の実施体制について

新型コロナウイルスのパンデミックにより専門家派遣が困難である中、エルサルバドルから国内に短期・長期研修員として受け入れた若手研究者を対象に一定の技術移転がなされたという事実とそのためになされた努力は評価に値する。カウンターパートと共同で、エルサルバドル全域からサシガメを採取し、また74種の植物を採取するなど、連携体制が構築されていると判断できる。短期と長期の留学生を招聘することにより、コロナ流行下においても効率的に研究を実施している。研究実施体制は、適切であり、マウスモデルの開発、検討から化合物作製のグループまでバランス良く配備されている。全体的に、日本国内での連携がよく組み立てられており、且つ日本—エルサルバドル間の連携もよく組み立てられている。一方、エルサルバドルを単にフィールドとして利用しているようにも見える点に留意されたい。エルサルバドル側の研究体制（有機合成、天然物化学及び感染動物の取り扱い等）の強化が必要と考えられる。

4-4. 科学技術の発展と今後の研究について

本研究開発の進捗は順調であるだけに、①病原因子の解析、②治療薬開発、③化合物合成—の各活動において、さらなる発展が期待される。特に治療薬開発と化合物合成においては、『*in vitro*』→『*in vivo*』→『治験』へと進展することを望む。現在のシャーガス病治療薬ベンズニダゾールは、①副作用が強い、②小児向けである—だけに、成人も服用できる副作用が少ない治療薬の開発は、シャーガス病制圧に大きな貢献となるであろう。是非、本研究開発チームの日本人研究者ならびにエルサルバドル人カウンターパートの方々に頑張って頂きたい。GTN化合物や植物由来の抗トリパノソーマ剤の開発・実用化までの道筋が明確である。光る原虫の作成技術と、それを用いたマウスモデルでの病態解析は、今後、他の原虫感染の基礎的研究にも応用可能と考えられ、評価したい。原虫に有効な複数の化合物も見出している。急性期および慢性期感染モデルが構築できている為、プロジェクト終了後も相手国が独自に研究を継続することが期待される。本プロジェクトで得られている成果は相手国の科学技術の向上に寄与すると考えられる。これまでの研究成果をさらに発展させ、共著論文の発表、治療薬開発、課題解決等、具体的な実績を残されるよう期待する。

これまでに得られた成果は日本人主導に偏っている傾向があるため、エルサルバドル側を更に巻き込み、またプロジェクト終了後は自立的に研究を行っていけるような体制の強化を求める。GTN 化合物及び現時点でのリード化合物の新規治療薬としての今後の開発過程を明確にする必要がある。特に、治療薬の開発に関しては企業の協力が必要である。政権交代によりカウンターパートにおける化合物合成チームが不在となっているとのことだが、この部分は研究計画を変更することを検討されたい。

4-5. 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

世界的な新型コロナウイルスのパンデミックにも関わらず進捗は順調であるだけに、当初予定した活動は全て完了する見込みは高い。その点では研究全般の持続性は確保されるであろう。相手国の若手研究者を短期、長期の大学院生として国内で教育し、将来的なカウンターパートに育成しようとする点が評価できる。コロナ渦において人的交流は厳しいが、コロナ以前での人材交流、学会発表は行われていたようである。

一方、コロナ禍によって相手国への機材導入が遅れているなどカウンターパートへの技術移転が不十分な点がある。本研究開発の終了時に、技術ならびに設備の両面においてエルサルバドル側が独自に研究を継続できるよう引き続き尽力されたい。原著論文、著作物、代表者の招待講演、国際会議発表が報告されておらず、発表の更なる活発化が必要である。日本からは短期派遣が多いようで、若手研究者が海外での経験を積んでいるのか不明である。国内の若手研究者育成において、大学院生は短期間でも教員と同行するなどの経験積んで頂きたい。新型コロナウイルスの流行が制御された時点で、速やかに国際交流を再開し、相手国側での研究開発を推進していただきたい。

5. 今後の課題

エルサルバドル側の研究開発能力の強化やプロジェクト終了後のエルサルバドル側での研究活動の持続性の確保について更なる検討が必要である。新型コロナウイルスの流行に伴い、次年度以降の活動において、大量合成法の開発など、実用化に向けた現地での活動について検討が必要と思われる。成果発表（論文と学会発表）を活発に行うために、研究代表者の更なるリーダーシップを期待する。GTN 化合物、IMD 化合物に加え、*in vitro*の実験で有望な植物エキスなど複数の化合物を見出しているが、後半は有望な化合物に絞って *in vivo*での解析を進められたい。コロナ禍において国内での研究が主となりつつあるが、今後エルサルバドル内での研究開発の進捗も期待したい。既存薬の新規合成法の開発は、本プロジェクトでは荷が重いので再考されたい。

以上