

平成 27 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)
事後評価結果報告書

1. 研究開発課題名

顧みられない熱帯病対策～特にカラ・アザールの診断体制の確立とベクター対策研究
(平成23年4月～平成28年3月)

2. 研究開発代表者

1. 日本側研究代表者：野入英世（東京大学医学部附属病院・准教授）
2. 2. 相手国側研究代表者：Rashidul Haque（国際下痢性疾病研究センター (icddr, b)・Laboratory Science Division・Senior Scientist）

3. 研究概要

リーシュマニア症はリーシュマニア原虫を病原体とし、吸血性昆虫であるサンショウバエにより媒介される人獣共通感染症で、「顧みられない熱帯病 (NTDs)」の一つである。最も重症化する内臓型リーシュマニア症 (カラ・アザール) は、バングラデッシュで6,500万人が感染の危機に晒されており、年間5万人以上の新規発症者が推定されている。現行の治療法では根治が難しく、診断・治療・予防に関する対策も遅れている。このような状況から、バングラデッシュはWHOの協力の下、2005年時の罹患率人口1万対25を、2015年までに1万対1未満に下げる対策を進めてきた。本プロジェクトでは、上記の目標を達成すべく、バングラデッシュ国際下痢性疾病研究センター (ICDDR, B) と保健家族福祉省 (MoHFW) を相手国研究機関とし、カラ・アザール及びカラ・アザール治療後に発症する皮膚病変を主徴とする合併症、カラ・アザール後皮膚リーシュマニア症 (PKDL) の対策に貢献すべく、実装可能な迅速診断法の開発、疫学・免疫学・病理学・寄生虫学・生化学的解析を行い、カラ・アザール及びPKDLの実態及び感染機序の解明、ベクターの同定・分布調査、リザーバー (病原体保有宿主) 探索等を行い総括的対策の確立を目指す。また、これら活動を通じてバングラデッシュ研究機関の能力強化を図る。

4. 評価結果

政治情勢の悪化等の止むを得ない事情で研究進捗の遅れが指摘されたが、2012年12月にスルヤ・カンタ病院カラ・アザール研究センター (SKKRC) が開所されて以降は研究の加速化が進んだ。研究代表者をはじめ共同研究者の多くが頻繁に渡航し、相手国側と十分なコミュニケーションを行い、熱心に研究推進が図られた。研究代表者のリーダーシップのもと順調に運営がなされ、これまでの遅れを取り戻す努力が図られた。結果的に、研究の達成度としては概ね許容範囲内に達した。研究の具体的な成果として、患者血清より迅速抽出したDNAを用いたMultiplex RealTime PCRによるカラ・アザール診断法の開発、プレートELISA法を用いたリーシュマニア原虫リコンビナントタンパク質に対する被験者尿中抗体検査キットの製品化の取り組み、同キットによる測定結果と患者位置情報及び地理情報との組合せによる微視的な感染地域と潜在的感染地域の予測、カラ・アザールに対する治療の反応性や副作用、慢性腎臓症への移行性の推定のための尿中腎障害バイオマーカーの開発等があり、これらは高く評価できる。このような活動の効果が、バングラデッシュ

保健省が発表したプロジェクト開始後のカラ・アザール発症数の減少として反映させることができた。更にSKKRCは、プロジェクト終了時には、バングラデシュにおけるカラ・アザール発症者の70%をカバーする状況に発展し、文字通り同国の中心的センターとなった。初期の計画を上回る取り組みが行われ大きな成果が期待できると評価された。

4-1. 地球規模課題解決への貢献

本プロジェクトでは、リーシュマニア症対策に資する成果を得ることを目的に、診断体制の確立とベクター対策研究がバングラデッシュ研究機関とともに実施された。研究成果として、超短時間ゲノム抽出法、Multiplex RealTime PCR法の開発、リーシュマニア原虫リコンビナントタンパク抗原に対する尿中抗体検査キットの開発がなされた。またこれらの診断セットが感染深度の高い地域の判別に利用できることや症状診断に使えることを示し、カラ・アザール対策への貢献として高く評価される。

一方で、カラ・アザールやPKDLの発症機序解明は遅れており、ベクター対策も概念的な段階に留まっているように評価委員会では見受けられた。リザーバーの調査も未だ限定的であるように思慮される。4つの研究項目の成果を総合して、総括的な内臓型リーシュマニア症対策としてバングラデッシュに提言できることを期待したい。

また、今後の問題として、開発された診断技術、患者の登録システム、GPSを用いての患者の追跡技術の継承は重要な課題である。今後の展開については早急に具体的な方策が望まれる。

4-2. 相手国ニーズの充足

外部要因等により当初予定していたICDDR, Bを中心とした研究活動が実施しづらい状況になり、研究チームはバングラデッシュ政府との協議を経て、Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi、顧みられない病気のための新薬イニシアティブ)等と協働で、カラ・アザール流行地域に研究拠点であるSKKRCを設立した。本プロジェクトは、同センターの研究・技術面・臨床能力向上での支援を行った。拠点整備、診断・治療・サーベイランス能力の向上を図ったこともあり、バングラデッシュ国内のみならず周辺地域へも完成度の高さが知られるようになり、国内における治療の指標となっている。また、SKKRCを中心としたバングラデッシュでの疾患管理体制の構築の現状が認められ、SKKRCをNational Reference Laboratoryとすべく継続的に運用・支援していくことがバングラデッシュと日本の双方で合意された。このように、SKKRCの役割がバングラデッシュで認められたことは貴重である。一方で、本プロジェクトで得られた研究成果の中で、特にMultiplex Realtime PCRの技術は即時性・信頼性が高くバングラデッシュのリーシュマニア症対策に欠かせない診断指標となりつつある。カラ・アザールの発症は、NTDsとしての複合的な社会要因に多くを依存している。SKKRCには今後、NTDs全般を対象とした拠点への展開が期待されるなかで、SKKRCへの日本側の継続的な関与が望まれる。熱意あるSKKRC研究者と協力し、更なる供与機材の有効活用と、同センターを中心としたバングラデッシュ側研究者の人材育成が進むことを期待したい。

4-3. 付随的成果

リーシュマニア症は世界に広く分布するが、最も重篤なカラ・アザールは少なくとも年間30万人が罹患しており、スーダン・バングラデッシュ・インド・ネパールの4ヶ国でその90%を占める。これらの地域では、最貧困層の病気であるためNTDsとして放置されている。中でもバングラデッシュは、疾患の診断・治療・予防のすべての観点から最も遅れており、本症は同国の健康への脅威となるだけでなく、社会・経済開発への重大な阻害要

因のひとつとなっている。本プロジェクトの成果である尿検査の導入により、同国の感染実態がより明確になってきたが、さらに詳細な調査が必要なため、あと数年の研究展開とその支援が必要であると思われる。

プロジェクトの進展に伴い、当初予定していたLAMP法による診断よりも、Multiplex RealTime PCR法による診断の方が、より正確かつ効率的であることが判明した。さらに、SKKRCの症例情報が東大のWEBベースの症例登録（INDICE）システムに入力管理されており、これはバングラデッシュ国内でも利用できる。これらの成果は、バングラデッシュのみならず、リーシュマニア症で苦しんでいる国々にも積極的に技術移転されることが望まれる。引き続き、日本側の積極的な関与を期待したい。

本プロジェクトによって新たな知見が多く得られたことは評価するが、本疾患対策においては、ベクターコントロール対策が明らかとなることが重要であり、今後の更なる研究進捗を期待したい。

4-4. プロジェクトの運営

プロジェクト開始当初は研究の遅れが指摘されたが、代表者のリーダーシップのもと順調に運営された。渡航禁止など現地での活動が困難な時期もあったが、SKKRCの設立以降、プロジェクトでは本センターにおける研究面での技術指導のみならず、カラ・アザール診療の能力強化にも大きく貢献している。バングラデッシュ政府は、本疾患制御を現実化することを希望しており、本プロジェクトの支援は、現地における自立した研究実施体制、診療体制の強化に直結するものとして評価される。

また、相手国側研究者の多くを積極的に招聘し研修を実施している。今後更にバングラデッシュ側研究者の人材育成が進むことを期待したい。国際的に活躍できる次世代の人材を育成している面においても今後の持続的な発展につながるものとして高く評価される。

5. 今後の研究に向けての要改善点および要望事項（アドバイス）

新しい診断法が患者のサーベイランスに生かせるようになったことは大きな成果である。今後バングラデッシュ政府により継続維持されることを期待する。また、原虫、血清を保存し今後の研究に用いる方策を検討していただきたい。

今後は、研究成果を積極的に国内外にて広報に努力していくことが望まれる。尿診断法やMultiplex Real-time PCR法は大きな成果であるが、今後どう発展させるのか、誰が費用を負担するのか等の方策が確定すればさらに進展するものと思われる。今後の対応すべき課題が明確化してきたことは評価する。さらに持続的に対応することによりカラ・アザール撲滅に繋がることを期待したい。

以上