

令和元年度
『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

薬剤耐性真菌検出のための新規検査法の開発とブラジルにおける疫学調査等への応用
(平成 28 年 6 月—令和 4 年 3 月)

2. 研究開発代表者

2. 1. 日本側研究開発代表者：渡邊 哲
(千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野准教授)
2. 2. 相手国側研究開発代表者：Maria Luiza Moretti
(サンパウロ州立カンピーナス大学(UNICAMP)医学部)

3. 研究概要

真菌(カビ)による感染症患者が世界的に急増している中、抗真菌薬に耐性をもつ「耐性真菌」が現在欧州諸国から全世界へと拡大しつつあり、すでに先進国では大きな脅威となっている。その一方、ブラジルを中心とした中南米ではその実態は十分解明されていない状況にある。本研究では、ブラジルのサンパウロ州立カンピーナス大学医学部と連携し、ブラジル及びその周辺諸国における耐性真菌による感染症の実態を明らかにし、途上国における治療戦略を構築することを目的とする。具体的には、電力供給等のインフラが不十分な地域においても耐性真菌の検査が可能な簡便検出法を開発することで、広範囲な実態調査を実施し、また抗真菌薬耐性化のメカニズムの解明にもつなげる。さらに、本研究を通じてブラジルにおける感染症研究拠点とすべくカンピーナス大学の機能強化を行い、ブラジルを中心とした難治感染症研究の地域ネットワークの構築を目指す。

4. 評価結果

当初の計画に従って一定の成果をあげている。本プロジェクトの中間時点における成果としては下記が挙げられる。1. サーベイランスネットワークの構築については、カンピーナス大学周辺病院およびサンパウロ州 Adolfo-Lutz 研究所との連携により真菌感染症(Candida, Aspergillus, Cryptococcus などによるもの)を起こす患者の病歴、症状等のデータ、原因病原体の解析結果等のデータを米国で開発された REDCap®(データ集積管理システム)を利用し集積・解析できるようになった。2. 患者から分離された真菌株の保管(凍結乾燥および冷凍保管)を確立した。3. アゾール耐性 A. fumigatus の耐性機構の解析においては Cyp51A の変異、hmg1 遺伝子変異などを見出し、学術論文を 15 本公表し、多数の学会発表なども積極的に行っている。4. 人材育成においては日本からの研究者派遣、ブラジルからの日本への研修生の派遣を実施しており、連携体制もうまく機能している。

社会実装性の見込みの判断は現在のところ未定であるが、プロジェクトの目標や研究の意義に関しては研究チーム一丸となり十分に了解の上研究に取り組んでいると判断できる。終了時までに研究成果をどのように社会実装に結び付けるかをしっかり検討し、SATREPS としてインパクトのある成果を出せることを目指して欲しい。今後、さらに多く

の参画機関を増やしネットワークを強化すると共に、サンパウロ州における真菌耐性菌感染症に関するガイドラインの作成、およびその普及を期待したい。また現在のところ産学連携体制を組むまでには至っていないので、その点について今後検討して頂きたい。

4-1. 国際共同研究の進捗状況について

当初の計画と比較して、全14項目のうち2項目はやや遅れているが新規活動項目の提案や既存活動項目の削除等がないことから、全体としては計画が綿密にかつ現実的に策定されていたと考えられる。本研究は、長年における千葉大学真菌医学センターとブラジルカンピーナス大学との共同プロジェクトの一環としてスタートしており、カンピーナス大学および他施設との共同による真菌症の症例のデータベース化および患者由来耐性真菌株のバイオバンクの構築を形成しつつ、そこから分離された耐性真菌の解析を着実に実施し、その結果を多数論文化してきている。中間評価として研究計画通り順調に進行していると判断される。相手国との協力体制が確固たるものであり、それに基づいて菌株の収集や臨床症例の集積が進んでいる点を高く評価する。

4-2. 研究開発の成果について

プロジェクト開始から3.5年で15本の論文を出しており非常に生産的と言える。特に臨床的にはこれまで報告されていない *Aspergillus fumigatus* の新たな耐性メカニズムを発見し世界で初めて論文発表したことは特筆に値する。本発見は、科学的なインパクトの高いエビデンスであると考えられる。基礎研究であるため直ちに人々が裨益することは見込めないだろうが、致死率が高い真菌感染症の治療法を検討する上で重要な成果と言える。また、真菌症の感染モデルとして試行中のカイコモデルがマウスモデルの代替法となるのであれば、カイコ法の開発は耐性真菌症の解析に有益となるであろう。耐性遺伝子の検出法として、Surveyor Nuclease とよばれる、2本鎖DNA内のミスマッチ箇所特異的なエンドヌクレアーゼを応用し、耐性遺伝子内の点突然変異を検出する方法 (SN assay) を確立したことは特記すべき実績である。それらの方法を用いて、ブラジルの真菌における耐性の状況や詳細な遺伝子解析がなされており、目に見える進捗を達成した点を高く評価する。全体として、研究ネットワークの構築と技術移転を進めることにより、日本とブラジルの薬剤耐性真菌の検出と耐性獲得メカニズムの解明を順調に進めている。今後、構築されつつある生物資源バンクを研究チームとしてどの様に有効に生かして行くのかについてさらに検討して頂きたい。

4-3. 国際共同研究の実施体制について

これまでの本研究プロジェクト成果として、15原著論文の学術誌への発表、口頭学会発表14件、ポスター学会発表18件と、数多くの学術的・科学的成果をいずれも日伯研究者数のバランスよく連名で挙げていることは、強固な日伯研究チーム体制の構築、および研究代表者の強いリーダーシップによるところが大きい。挙げられている4項目の各研究チームについても、それぞれ当初計画に沿って成果を上げている。人の交流、データバンク、バイオバンクの構築状況などを鑑みても、カンピーナス大学との共同研究体制は強固であると評価できる。研究代表者が頻繁に現地に赴いており、二国間の共同研究は良好に運営され、質の高い共同研究チーム作りに成功している。

4-4. 科学技術の発展と今後の研究について

1) 発表された15論文のうち10論文の筆頭著者がブラジル人となっていることは、ブラ

ジルとの協力状況が良好でありブラジル側の研究者の能力強化の成果が上がっていることが示唆される。助教や准教授が筆頭筆者となっている論文が複数含まれており、若手研究人材の育成に貢献していることが伺える。今後も人材育成の面から若手研究者の登用を積極的に行って欲しい。

- 2) *Aspergillus fumigatus* の新たな耐性メカニズムを発見し世界で初めて論文発表した
が、そのような耐性菌のブラジルにおける分布、さらに世界的における分布を調査す
るとともに、臨床的意義を明らかにして、世界に警鐘を鳴らすことを期待する。
- 3) カンピーナス大学での研究基盤が強化されたことで、サンパウロ州の関連機関にもプ
ラスの影響が与えられると評価出来る。終了時までには、少なくともサンパウロ州に
おける耐性真菌感染症の研究プロトコル作成や耐性真菌発生動向調査報告書の作成
等の成果があげられることを期待する。
- 4) 本研究におけるカイコを用いた動物モデルは意義あるものと考えられるが、それが実
際にヒトの感染モデルになりえるのかについてエビデンスの作成やその評価を行って
欲しい。
- 5) このプロジェクトで培われた研究成果は我が国の耐性真菌感染症の疫学調査および耐
性検出にも応用可能であり、日本の疫学調査機関や検出技術開発企業との連携を促
進してほしい。
- 6) 新たな抗真菌薬 A に関する治療反応性についても検討しているが、今後、日本でのヒ
ト臨床応用についても検討を期待したい。

4-5. 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

- 7) 研究ネットワーク内で共有されるデータ集積管理システム REDCap®をカンピーナス大
学に導入し、それが活用されており、今後、カンピーナス大学を越えたサンパウロ州
内の病院や研究機関にその利用の拡大が行われていくものと予想される。カンピーナ
ス大が主導的立場で運用していることから、今後も持続的に機能すると考えられる。
- 8) 多くの日本側研究者が、年間を通じ定期的に派遣されて、滞在し、技術移転および研
究交流を行ってきている。それらは相手国研究者の育成および自立につながっていると
考えられる。その結果が、相手国研究者による多くの論文発表などに表れている。
また、カンピーナス大学を中心に、サンパウロ州内の複数の医療機関、研究機関と連
携し、多施設共同で研究を推進するコンソーシアムを構築しつつある。よって、カン
ピーナス大学との共同研究体制は確固たるものであり、かつ持続的研究活動ができる
ものと判断される。

5. 今後の課題

動物モデルを用いた研究において、当初のマウスモデルからカイコモデルに変更してい
るが、その効用においてマウスモデルおよび臨床との比較・検討する必要がある。新規の
薬剤耐性株の発見と変異の同定を行っていることは評価出来るが、その耐性菌の治療上の
意義について動物モデル等での検証実験が進んでいないように見える。カンピーナス大学
と他の医療機関との連携を今後さらに強化することが重要である。非公開の研究検討会
の開催はされているようであるが、今後は研究成果を一般に広報するためのワークショップ
やシンポジウムなどのアウトリーチ活動を増やして欲しい。カンピーナス大学を中心とし
た他施設での研究の質を高めるために、菌株バンクの整備に加えて他の研究者が使用でき
る実験・研究のプロトコル化なども目指して欲しい。

以上