

令和3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（2016年）6月—令和4年（2022年）3月]

2. 研究開発代表者

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 准教授）
2. 相手国側研究開発代表者：Maria Luiza Moretti
（ブラジル連邦共和国 カンピーナス大学 教授）

3. 研究概要

肺抗酸菌症やCOPDなどの慢性肺疾患患者が多いブラジルにおいて、難治性真菌感染症の原因となっている薬剤耐性真菌を対象に、その耐性化機構の解明と迅速診断システムを構築する。加えて疫学調査を行い、ブラジルにおける難治性真菌感染症の研究拠点の機能強化、中南米周辺国の共同研究ネットワークを構築することによってこれらの国々の医療レベルの向上に貢献する。このことにより開発の大きな阻害要因となっている低下したQOLを向上させる。エボラ出血熱やデング熱の発生・流行に見られるように、自然環境や社会経済環境に起因する開発途上国の感染症問題が、国境を越えて瞬時に地球の反対側に伝播してしまう時代において、感染症対策は地域的かつ世界的視野に立って解決しなければならない課題である。上記、背景を基に、本研究は以下を目標とした。

- 1) ブラジルでの分離株を対象とした分子生物学的手法等の先端技術による耐性遺伝子の同定
- 2) 耐性真菌の迅速検出法の開発
- 3) 薬剤耐性真菌感染モデル動物の開発と検証
- 4) ブラジルにおける耐性真菌の出現頻度や菌種分布について行政と連携した疫学調査及び多施設共同研究ネットワークの構築

4. 評価結果

COVID-19の流行により、さまざまな制限が生じたにも関わらず、それまでに培われてきた協力体制のもと、計画通りの研究が遂行されたことが窺える。相手国での研究開発も、概ね計画通りに進み、研究成果も出ている。

肺抗酸菌症やCOPDなどの慢性肺疾患患者が多いブラジルにおいて、難治性真菌感染症の原因となっている薬剤耐性真菌を対象に、その耐性化機構の解明と迅速診断システムを構築することを目的として研究を進めた。Aspergillus fumigatusに関して臨床分離真菌株を解析した結果、新規の耐性メカニズムを発見した。また、世界各国で使用されている農薬tebuconazoleを実験室内曝露させることでAspergillus fumigatus株において耐性化の要因となる遺伝子変異を起こすことを発見、耐性遺伝子検出法の開発をするなど、多くの研究成果を挙げた。今後、ブラジル国内における薬剤耐性対策への貢献が期待される。

ブラジルでの真菌症の症例データベースを構築し、カンピーナス大学に真菌株保存バンクを設立し、複数の医療機関で分離された菌株の保存を行うなど、相手国への科学技術向上への貢献が評価される。

一方、薬剤耐性真菌感染モデル動物および新たな迅速耐性菌診断法の今後の展開、社会実装面においてデータベースの情報共有体制、現地での活用、行政化への道筋が評価委員から見て不明瞭であった。

4-1. 地球規模課題解決への貢献

薬剤耐性真菌は全世界で広がりを見せており、地球規模の問題となっている。薬剤耐性真菌の出現、増加は疾病の難治化、致死率の上昇に直結する。実際、薬剤耐性真菌による感染症は薬剤感受性真菌による感染に比べ、致死率が高いことが報告されている。一方で、ブラジルを含めた南米での薬剤耐性真菌の状況はほとんど調査されておらず、不明のままであるため、その早急な実態解明が、社会的要請となっている。そのような状況において、薬剤耐性真菌を迅速に検出可能とする方法を新たに開発することは臨床現場における今後の真菌感染症診療のレベルアップ（診断能力の向上、適切な治療薬選択等）のみならず効率的な疫学調査等にもきわめて有用であり、地域社会の保健衛生に大きく貢献することが予想される。本国際共同研究で見いだされた新しい耐性機序は全世界における薬剤耐性真菌についての研究にインパクトを与えるものである。

4-2. 相手国ニーズの充足

本国際共同研究ではブラジルにおける薬剤耐性菌の疫学、検出法の開発等を目的としていたが、本研究の成果（耐性真菌検出法）はカンピーナス大学付属病院ですでに臨床応用された。また、新規の耐性機序（hmg1 変異）についての報告は世界にインパクトを与えた。ブラジルにおける症例データベースの構築、真菌バンクの設立など、相手国研究機関の研究基盤の構築に貢献した。

4-3. 付随的成果

薬剤耐性真菌の増加はまさに地球規模的な課題であり、その対策が急がれている。本国際共同研究で生み出された新しい耐性機序は全世界における薬剤耐性真菌の研究に大きな影響を与えたと言える。本国際共同研究で構築した真菌症症例データベース登録部会における討論で、ブラジルにおける侵襲性真菌感染症診療についての知見の普及、支援システム構築の必要性が明らかになった。

コロナ禍により、短期専門家の派遣、外国人研究員受入が中止となったが、リモート会議システムを用いたサイエンスミーティング等を高頻度で開催し、実験手技の遠隔研修やワークショップを実施、また当初ブラジルで計画されていた実験を日本で代替実施することによって、計画されていた活動はほぼ予定通り実施された。また、耐性真菌診断の発展にかかわる新たな知見が得られ、今後の研究体制も整備された。カンピーナス大学との共同研究体制は、研究成果、人的交流、バイオバンク・データバンクの構築などから見て良好であると考えられる。カンピーナス大学での研究基盤がより強固されたことでブラジル全体にも良い影響を及ぼしたものと評価される。

4-4. プロジェクトの運営

これまでのカンピーナス大学との共同研究と良好な関係を維持しつつ、関連他機関との連携も含め良好な体制が構築された。効果的な研究開発体制が確立され、多数の研修を通じて先方への技術移転が実施された。研究実施体制は適切に組織され、両国で多くの研究成果が得られた。特に、生物資源のバンクを設立したこと、本国際共同研究の成果が認められて、南米のリファレンスセンターとして指定を受けたことは評価に値する。貴重な真菌については MTA のもと日本でも保存されており、今後の幅広い活用が期待される。

コロナ禍において、現地への渡航が出来ない状況の中でも機能する共同研究体制を構築し、創意工夫して計画していた活動を期間内に、ほぼ予定通り達成したことは評価すべき。研究代表者は比較的若い准教授であるが、十分なリーダーシップを発揮して質の高い研究体制作りに成功した。

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）

社会実装の方策や、実績に関する説明が今後より具体的に示されるとよいと考えられる。特に、迅速診断法の展開、国際共同研究にて得られた成果が今後ブラジルの真菌症の流行対策に具体的にどのように資するのか、また現地での行政化への道筋が更に明確なることが期待される。侵襲性真菌感染症の診断治療ハンドブックについては英語版の作成についても必要と思われる。日本人若手研究者の育成という観点において、研究者の現地への派遣については、ポストCOVID-19を見据えて、更なる発展を期待し

たい。今回の共同研究の結果、ブラジル（調査した範囲）において薬剤耐性真菌が少ないことが明らかになったようなので、今後、共同研究を継続する際には、相手国の社会的ニーズを再検証し、課題の設定を慎重に思案されたい。

以上