

令和 5 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カプログラム（SATREPS）』
事後評価結果報告書

1. 研究課題名

シャーガス病制圧のための統合的研究開発

平成 29 年（2017 年）6 月 1 日から令和 5 年（2023 年）3 月 31 日

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 生体情報検査科学領域 教授）

2.2 相手国側研究開発代表者：Ricardo Cardona Alverenga

（エルサルバドル教育省 エルサルバドル科学技術研究センター 教育省副大臣）

3. 研究計画概要

中米に位置するエルサルバドルは、シャーガス病という寄生虫疾患の流行地である。本疾患は、心不全、巨大消化管等の多様な病態を示すが、その病気の成り立ちについてほとんど研究されていない。また、治療薬は 2 種類しかなく、有効性、副作用等の問題があり新規治療薬が強く望まれている。本研究課題では、次の 3 点について研究開発を行う。①多様な病態をおこす因子を解明するため、原虫のゲノム解析を行う。②新たに見出した治療薬候補 IMD および GTN 化合物の実用化を念頭におき、将来の臨床試験に向けて必要なデータを取得する。併せて、同国の天然資源からも候補薬を探索し薬剤開発基盤を確立する。③既存薬の工業的合成法を確立する。これらの開発を通じて、シャーガス病の制圧に貢献する。

4. 評価結果

シャーガス病は南米型トリパノソーマ（*T. cruzi*）という原虫による寄生虫疾患で、顧みられない熱帯病 NTDs の一つであり、病原因子の解析、新規治療薬開発、治療薬合成法の開発をプロジェクト目標としている。新型コロナウイルス感染症まん延時においても、サシガメからの *T. cruzi* の分離、光る原虫の作成、動物実験、治療薬開発及び化合物合成に関して、概ね当初開発計画に沿って実施した。病原因子の解析に関しては成果が限られているものの、当初計画になかった iPS 細胞を利用した研究では成果を得ている。治療薬開発・実用化に関しては計画の達成は限定的であり、今後の課題である。相手国における感染リスクマップの作成や自生する植物由来成分が抗原虫作用を示すことの発見は評価できる。リード化合物の同定など成果が見られ、成果の専門誌への発表もなされている。さらに、研究者の活発な人材交流も窺える。相手国と良好な連携体制の構築、相手国での動物実験施設の整備および抗トリパノソーマ活性の *in vitro* および *in vivo* でのアッセイ系を確立できた点は評価出来る。

人材育成、研究体制基盤の強化が図られ、今後の共同研究については相手国機関との協議で、終了後 3 年間の研究計画が作成されており、相手国機関は自国政府の予算を確保しており、期待できる。新型コロナウイルス感染症まん延時において一時困難なことがあったが、代表者のリーダーシップの下、研究は円滑に進行したといえる。

4-1. 国際共同研究の進捗状況

中間評価時点では新型コロナウイルス感染症まん延の影響もあり、国際共同研究としての進捗が遅れていたが、この点は克服されている。新型コロナウイルス感染症まん延時において相手国側における動物実験施設の整備や研究者の人材育成が進んだ点は評価できる。

4-2. 研究開発成果について

相手国における感染流行状態の疫学および遺伝学的調査で得られたデータは、相手国でのシャーガス病対策強化に有用であると思われる。病原因子の解析についての成果は、人からの *T. cruzi* の分離が達成できていないなど限定的であるものの、心筋炎モデルなど、継続的な研究に有用なツール開発が進められ、新たな知見が得られている。感染後のマウス体内での原虫の局在を時間軸と共に明らかにした点、炎症性サイトカインの発現変化を明らかにした点などは評価できる。

4-3. 国際共同研究の実施体制について

政権交代や新型コロナウイルス感染症まん延などの状況下においても、十分な信頼関係を構築し、研究を進められたように思われる。野外でのサシガメからの *T. cruzi* の分離や、植物からの候補リード化合物の検索などはエルサルバドル側研究者が実施している。日本国内の研究者が活発に相手国を訪問して研究指導や解析を進めた一方で、相手国側の研究者も来日して複数の研究拠点で研究が進められたことが窺える。今回構築された人的ネットワークが、本研究課題後も何らかの形で維持されることを期待する。

4-4. 科学技術の発展と今後の研究について

シャーガス病の慢性化の機序解明までには、病原因子についての成果が限定的であったため、さらなる時間が必要であるが、本課題で得られた分子疫学データなどをシャーガス病対策に有効活用し、病態モデルによる解析を今後発展させつつ、終了後3年間の研究計画を通じた、さらなる発展を期待する。

4-5. 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

相手国の若手研究者が日本でトレーニングを受け、自立して研究を行う実力を備えつつある。トリパノソーマ保有サシガメの分布を作成できたことは、現地への貢献となった。計画全体において、相手国側の研究者が参画し実施しているので、技術移転と同時に、ネットワーク化、相手国側研究者による自立的な研究持続が期待でき、継続的維持の見通しがある。動物実験施設も整備され、作成された動物実験マニュアルは、成果物の一つとして今後も利用されると考える。成果が相手国で評価された結果相手国政府の支援が得られ、終了後3年間の研究計画が作成されている。一方で実験技術を習得した現地若手研究者が、帰国した後に活躍できる場がないように思われる。

4-6. 総合的に勘案すべき項目について

相手国メディアに本計画が取り上げられ、全体として科学技術コミュニケーション活動は十分に図られてきたと思われる。学会発表も行われており、学問的あるいは公衆衛生的な貢献は大きいと考える。日本国内での光る原虫の作出・解析とともに、相手国側と感染細胞の RNAseq 解析を進めるなど、最先端技術を駆使した研究活動をともにこなしたことも評価できる。

5. 今後の課題

新薬開発に関し、今後の発展は未だ未知数なところもある。抗トリパノソーマ薬の社会実装化に向けて、企業に関心を示すグレードまで、候補化合物の安定性、安全性、および有効性を高めるためのさらなる研究が必要と思われる。薬剤開発については、今後継続的に製品化するまでの方針を講じていただくことを期待する。