

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

研究課題別中間評価報告書

1. 研究課題名

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
(2010年6月－2016年5月)

2. 研究代表者

2. 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（国際下痢症研究センター (icddr, b)・Laboratory
Science Division・Senior Scientist）

3. 研究概要

リーシュマニア症は皮膚型、皮膚粘膜型、内臓型など多様な病型を示し、特にバングラデシュでは、顧みられない熱帯感染症（NTDs）として、重篤な内臓型リーシュマニア症（カラ・アザール）の対応が最も遅れている。また、カラ・アザール治療後に皮膚病変を主徴として発症する Post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) が多発し、その患者がリザーバーと呼ばれる原因寄生虫を体内増幅させるものとして重要視されている。

バングラデシュでは、最貧困層の感染症制御が立ち遅れており、同国の健康への脅威となっているだけでなく、社会・経済開発への重大な阻害要因の一つとなっている。カラ・アザール対策は特に著しく立ち遅れている。

本研究では、バングラデシュにおいて本疾患の発症率を1万分の1に減ずる目標を達成するために、喫緊の取り組みとして、1) カラ・アザール、2) PKDL、3) ベクター・リザーバーに関する上述の具体的対策に寄与する技術開発を行ない、同時に 4) カラ・アザール研究実施体制の整備への取り組みを実施し、最終年度までにバングラデシュにおいて実装することを目指す。

4. 評価結果

総合評価 （A＋：所期の計画をやや上回る取り組みが行われ、大きな成果が期待できる）

プロジェクト全般において、国際共同研究は着実に実施されている。政治情勢の悪化等にて止むを得ない進捗の遅れが認められるものの、環境条件の悪い中、バングラデシュ側研究者と協力の上でこれまでの遅れを取り戻す努力が見られている。

本プロジェクトの先行研究で得た成果を更に発展させた診断技術の開発、および流行国で有用性の高い新たな診断法を短期間で数多く開発し研究推進がなされている点において、高く評価される。

研究実施体制面では、当初予定していた相手国側研究機関である icddr, b の体制が維持できなかった一

方で、感染侵淫地域におけるカラ・アザールの研究拠点である SK Hospital Kala-Azar Research Centre (SKKRC) の設立に協力し、同センターにおけるバングラデシュ研究者の人材育成が進んでいる。また日本人若手研究者の多くも積極的に現地に渡航し研究に参画している点についても、高く評価される。

今後更に、これまでの遅れを取り戻すように努め、バングラデシュ側研究者への技術移転、および本疾患制御に資する国際的な研究成果が上げられることを期待したい。

4-1. 国際共同研究の進捗状況について

1) カラ・アザール対策

先行研究にて開発された数種の診断法は、継続した本プロジェクトにおける研究推進により実用化に向けて着実な進展が見られている。内臓型リーシュマニア症に対する LAMP 診断法は、プロジェクト研究者の先行研究における有効性の成果発表を基に製品開発が進むこととなり、プロジェクトでは臨床性能評価を実施し、安価かつ簡便な本診断法の実用化に向け開発を支援している。また同様に先行研究より引き続き推進している研究により、尿中抗体検出法であるプレート ELISA 法の開発に成功し商品化された。尿を用いる診断法は、患者の負担がなく、マス・スクリーニングによる高流行地域特定のために有効に活用できるものとして期待できるものである。プロジェクトにて実施中の学童検診にて活用が開始されている。さらに、疾患の活動性や有害事象評価のために開発された尿 L-FABP 免疫クロマトグラフ法は、既に SKKRC に導入され、実際の臨床診断サービスに使用されている。治療改善の指標として有用性が示されており、今後実用化に向けて改良開発を進める見込みである。

また本プロジェクトにて新たに、免疫クロマトグラフ法、蛍光標識モノクローナル抗体法、Real Time PCR 法、rKRP42 を用いた ELISA 法の開発を進めている。現地実状に即し使用できるものとして、改良開発を続けている。

さらに感染侵淫地域において、GPS ロガーと開発した尿中抗体検出診断法を利用した、小学校での学童検診（スクリーニング）を実施している。今後更に研究を進め、本調査結果からカラ・アザールの早期発見と流行地域の同定等、新たな知見が得られることを期待したい。

診断技術については、短期間でかなり有用性の高いものが開発され、応用段階に進んでいる点で高く評価される。マス・スクリーニング調査における尿診断法は、疫学調査を更に発展させるものとして大いに期待できるものである。内臓型リーシュマニア症における研究は、他国では十分に組み込まれていない。本プロジェクトで開発したそれぞれの診断法について有効性を示すことで、研究成果が本疾患対策の進展に大きく貢献していくことを期待したい。

2) PKDL 対策

SKKRC にて PKDL と診断された患者の症例登録、および血液・尿検体のバンキングを進めており、臨床サンプルのバンキング技術の指導と、同症例のコホート調査を進めているところである。本研究は、倫理委員会承認の遅延等の事情もあり、研究の遅れが見られるが、今後更に患者症例登録が進み、PKDL 発症のメカニズム解明、および治療プロトコルの最適化につながる知見が得られることを期待したい。

3) ベクター、リザーバー対策

マラリア用としてハマダラ蚊に対して開発されたオリセットネットが本疾患のベクターであるサシチョウバエにも有効であることを確認した。ハマダラ蚊の生態調査研究の結果を基に、同ネットを利用したベクター制御活動を実施することとなっている。日本発の技術を応用した、独自性の高い研究として、今後の展開が期待される。

本項目は、政情不安の影響もあり遅れ気味ではあるが、研究グループのメンバーの多くが、頻繁に渡航し熱心に研究推進がなされている点について高く評価される。ベクターコントロールは、本疾患制御のために非常に重要であることから、今後の更なる研究成果に期待したい。

4) カラ・アザール研究実施体制の整備

バングラデシュ政府と協働にて設立した SKKRC において、研究に必要な機材を供与し、同センター研究者に対する検査技術の向上のための技術指導を進めている。

同センターは、内臓型リーシュマニア症の専門治療施設としての位置が確立し、感染侵淫地域の技術者向けに教育支援を行うようになりつつある。バングラデシュ保健省はじめ、バングラデシュ側研究者自らが、臨床的な症例と研究成果を基にした本疾患対策を熟慮することになりえる点について、本センターの役割は非常に高い。今後更に技術移転を進め、持続的な研究拠点として永続していくことを期待したい。

4-2. 国際共同研究の実施体制について

相手国側研究代表者の変更に伴って発生した予期しない事情により、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ある。他方、バングラデシュ政府、DNDi 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。本プロジェクトでは、同センターにおいて研究面での支援を開始している。

情勢の悪化等止むを得ない事情もある中で、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構築し熱心に研究推進がなされている。また、長期駐在研究者を中心に新たな研究拠点として同センターは有効に活用されており、日本側各グループリーダーの素晴らしいリーダーシップの下、バングラデシュ研究者への技術移転も積極的に進められている。

相手国側研究代表者は変更があったものの、マネージメント面でオーナーシップを発揮し重要な役割を担っている。熱意ある SKKRC の研究者と協力した上で、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シュ側研究者の人材育成が進むことを期待したい。

4-3. 科学技術の発展と今後の研究について

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、スーダンおよびバングラデシュ・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 として放置されており、中でもバングラデシュは、疾患の診断・治療・予防のすべての観点から最も遅れている。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おり、バングラデシュ・インド・ネパールの保健省と WHO は 2015 年までに本症の発症率を 1 万分の 1 に減ずる目標を掲げている。しかしながら、バングラデシュ国においては、診断技術が不十分であり、またこれまでの本プロジェクト研究者の基盤研究により、本疾患制御における更なる問題点が明らかとなっている。本プロジェクトにて推進している、疾患予防策、薬剤耐性および品質管理に関する研究により、具体的な本疾患対策に資する新たな知見が得られることが期待できる。

日本人若手研究者が現地に常駐し、バングラデシュ側研究者との円滑な研究推進に貢献していると共に、多くの若手研究者が現地に頻繁に渡航し研究参画がなされている。

本プロジェクトでは、栄研化学の LAMP 診断法、および住友化学のオリセットネットを本疾患対象として応用開発することを進めている。日本発の技術を日本人研究者の下で波及し、新たな科学技術の展開を生み出すこととなり得る。

診断技術の進歩、疫学調査とベクターコントロール、及び疾患の発症機序の解明については、今後の症例の積み重ねにより具体的な成果が見込まれる。流行国においては、疾患対策の基盤となる研究が立ち遅れており、本プロジェクトの推進する研究によって新たな知見が多く得られることが期待される。また、本疾患対策においては、診断法の確立とベクターコントロールが明らかとなることが最も重要であり、今後更なる研究の進捗を期待したい。

4－4．持続的研究活動等への貢献の見込みについて

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。今後更にバングラデシュ側研究者の人材育成が進むことを期待したい。

開発される予定の診断法は、バングラデシュ国および周辺国における適切な早期治療を実現させ、同国および WHO の掲げる疾患制御に大きく貢献が見込まれるものである。また、同国における研究能力を強化することにより、自国における持続した疾患対策を講じることになり、当該地域、さらには WHO の施策に反映し得るものとして大いに期待される。今後は、研究成果を積極的に国内外にて PR していくことが望まれる。

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。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．今後の課題

- 1) 患者症例登録数が増えるように努力されたい。本調査の解析により、新たに重要な知見が得られるものと期待する。
- 2) 本疾患制御において、ベクターコントロールは非常に重要である。今後の研究成果より、具体的なベクター対策が明示されることを期待したい。

- 3) バングラデシュ研究者の人材育成が進み、自立した持続的な研究実施体制となることを期待したい。
- 4) 今後は、国内外において積極的に成果発表を実施し、数多くの人に研究成果を知ってもらうよう心がけていただきたい。広報活動は重要である。

以上

研究課題名	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
研究代表者名 (所属機関)	野入英世 (東京大学医学部附属病院 准教授)
研究期間	H22採択 平成22年6月1日から平成28年3月31日まで (5年間)
相手国名	バングラデシュ
主要相手国研究機関	国際下痢症研究センター(icddr.b)

付随的成果

日本政府、社会、産業への貢献	国民のNTDs(Neglected Tropical Diseases)への認識が国際レベルに近づく。国防の観点からも無防備な施策の見直しに資する。
科学技術の発展	Point-of-careは災害医療や救急医療、戦時医療において鍵となり、その技術応用が可能となる。
知財の獲得、国際標準化の推進、生物資源へのアクセス等	なし
世界で活躍できる日本人人材の育成	SATREPSの特任助教を経て、学振海外特別研究員となりNIHへ研究展開している者、ロンドン大学(LTHS)で疫学研究をしている者などがおり人材育成を行っている。
技術及び人的ネットワークの構築	本疾患の患者登録システムをUMIN内のINDICE(インターネット医学研究データセンター;日本を代表する臨床登録システム)に構築し、前向き患者登録を実施。
成果物(提言書、論文、プログラム、マニュアル、データなど)	Nath PN, Basher A, Harada M, Sarkar SR, Bhuiyan MR, Selim S, Noiri E: Immediate hypersensitivity reaction following Liposomal Amphotericin-B(Ambisome) Infusion- A case report. Tropical Doctor 2014 [in press]

JST上位目標

カラ・アザール発症率が1/10,000に減少する。

バングラデシュ国のカラ・アザール疾患管理ガイドラインに採用される。

JSTプロジェクト目標

迅速かつ信頼性の高い診断ツールが実装可能な方法として開発される

PKDL発症メカニズム、調査地域の不顕性感染、PKDLの危険因子が明らかにされる

殺虫剤適応を含めたベクター対策法の確立

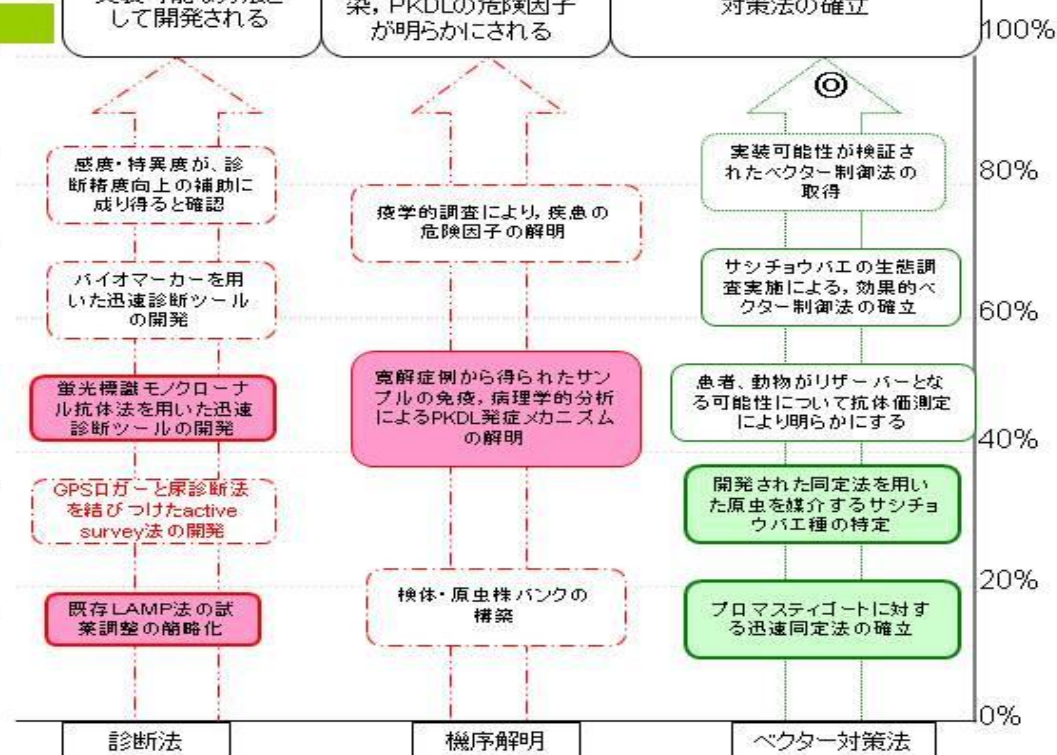


図1 成果目標シートと達成状況 (2014年7月時点)