



## VI. 地球規模の感染症研究をめざして

きた きよし  
北 潔  
Kiyoshi KITA

### はじめに

WHO が根絶 (Eradication) をあきらめて制圧 (Control) に後退したマラリア対策が、最近「排除 (Elimination)」を目指すことが世界の潮流になってきた。確かに、殺虫剤を浸み込ませた蚊帳や ACT 療法と呼ばれるアルテミシニンと他の抗マラリア薬の併用によって、この 15 年間で死亡者数は約半分に減少した。しかし感染者数の減少は 20% にとどまり、またかつて特効薬だったクロロキンばかりでなくアルテミシニンにまで耐性を示すマラリア原虫が出現している<sup>1)</sup>。

薬剤耐性はウイルス、細菌そして真菌も同様である。最近はかなり一般の人々が AMR (Anti-Microbial Resistance 多剤耐性) と言う言葉を知っている。細菌に対する抗菌薬としてペニシリンが発見され、多くの人々の命を救ってきた。しかし今は薬剤が効かない細菌が年間 70 万人以上に死をもたらし、このペースで行くと、その数は 2050 年には毎年 1,000 万人を越えると予想されている<sup>2)</sup>。

本特集では、感染症に関するさまざまな領域の著名な方々が執筆されているので、ここでは一基礎生化学者として研究をスタートした私が現在、日本にほとんどないような寄生虫を中心とした感染症研究を進めている経緯を紹介し次世代のみなさんへのメッセージとしたい。

### I. パラグアイで学んだこと

私は小さい頃からなぜか感染症と薬に興味を持っ

ていた。「アレクサンダー大王が遠征中にマラリアで倒れたが、これがなかったら歴史は変わっていただろう」とか「チャーチルが第二次世界大戦中に肺炎になり、抗菌剤によって一命をとりとめたが、もし死亡していたらナチスドイツとの戦いの終戦はもっと遅れていただろう」などの文章が妙に印象に残っていた。また両親の長生きを願って「不老長寿の薬を作りたい」と思っていた時期もある<sup>3)</sup>。しかしその後は電子工学に興味を持ちこの方向に進もうとしていたが、たまたま江上不二夫先生の「生命を探る (岩波新書)」を読む機会があり、生化学を学ぼうと考えを変えた。そこで当時、東京大学薬学部で微生物薬品化学教室を主催していた水野傳一教授の教室に入り、大腸菌のトランスポーターの研究を進めていた安楽泰宏助教授のもとで大腸菌の呼吸鎖電子伝達系の研究を開始した。大腸菌が呼吸鎖の変換を通してエネルギー供給を維持する戦略をとっていることを見出し、同様の仕組みが真核生物にも存在するのではないかと考えたのが、寄生虫に関心を持ったきっかけだった。そこで、生活環の中で環境の酸素分圧が大きく変わる回虫の研究を進めていた順天堂大学寄生虫学教室の大家 裕教授の門を叩いた。このように私の寄生虫学研究の動機は極めて基礎生命科学の視点に立ったものであったが、いくつかの理由から私は 1984 年より 1 年半、南米パラグアイに国際協力事業団 (JICA、現在の国際協力機構) による「パラグアイ国厚生省中央研究所 (Laboratorio Central y Medicina Tropical : LACIMET) プロジェクト」のチームリーダー兼専門家として、家族とともに滞在することになった。中南米では Laboratorio は研究室ではなく臨床検査関係の施設を意味している

(図 1)。

このプロジェクトは当時世界の臨床病理学をリードしていた小酒井 望教授が国内委員長を勤められ、近代的臨床検査の技術移転と熱帯感染症研究指導を目的とするもので、順天堂大学医学部附属順天堂医院の臨床検査部から常に3～4名の臨床検査技師が派遣され、生化学、血液、細菌など幅広い分野で現地の臨床検査技師に新しい技術を教え、トレーニングを行っていた。

それだけではない。都市部から離れた地域に居住する人々にも可能な限り同じレベルの診断の機会を提供するために、検体収集のシステムを作ることを目指していた。パラグアイ政府は自国の保健システム確立の一環として本プロジェクトを通して臨床検査の近代化を進め、各地の保健所を整備しようとしていた。

例えば保健所の施設を新たに建てたり、小学校を改築して拠点の構築を図っていた(図 2)。しかしその内情は理想とは程遠いものであった。読者の皆さんは図 3 が何かお判りだろうか? 実はこれは手動の遠心機で、採血後採血管をこれでグルグル回して血清を分離するのである。これには小型の遠心機を提供し環境を整えた。また各保健所に臨床検査技師を配置することは困難であり、診断用サンプルを LACIMET に送る必要があった。しかしパラグアイでは日中の気温が非常に高く、サンプルを検査可能な状態で運ぶシステムの確立が急務であった。そこで冷蔵庫や低温フリーザーを搭載した検体輸送車を日本で作り、パラグアイへ送った。2台の検体輸送車が首都アスンシオンから約 60 Km 以内に位置する保健所を回り、検体を集めるシステムが確立した(図 4)。



図 1 パラグアイ国厚生省中央研究所  
(Laboratorio Central y Medicina Tropical.LACIMET)

首都アスンシオンの日本大使館の近くに位置し、日本政府の支援により臨床検査部門と熱帯病院からなる厚生省直轄の施設が作られた。



図 2 アスンシオン郊外の保健所



図 3 保健所内の手動式遠心機



図 4 検体輸送車

冷蔵庫とフリーザーが搭載され、悪路でも走行可能な仕様になっている。

基礎研究の世界でやってきた私がこのパラグアイ滞在で得たものは何事にも替えがたい貴重な経験であった。中でも「特効薬のない感染症があること」と「診断の重要性」を目の当たりにした点はその後の私の方向性を大きく変えた。

「特効薬のない感染症があること」に関しては、LACIMETには臨床検査部門の他に熱帯感染症を扱う病院が併設されており、トリパノソーマ科の原虫の感染で発症するシャーガス病やリーシュマニア症など現地の風土病であるさまざまな寄生虫病に冒されている人々が来院したことが大きい。多くの医学部で教科書として使われている京都府立医科大学名誉教授の吉田幸雄先生が執筆された図説人体寄生虫学のシャーガス病の章に掲載されている急性期の少女の写真は前任者である順天堂大学医学部寄生虫学教室の青木孝助教授（当時）が撮影されたもので、ちょうど私が赴任した時に入院してきた症例である<sup>4)</sup>。

流行調査の事前打ち合わせに対象地の村に行き、村長の了解を得てほっとしたが、最期に「ところで慢性期の患者が見つかったらどうするのか？」と村長に聞かれ、答えに詰まった時のことは今でも忘れない。ベンズニダゾールやニフルチモックスなどの薬剤が使われていたが、急性期に対してのみ有効であり、また激しい副作用で、とても特効薬とは言えない薬剤しかなかったのである。問題はいまだにこの2剤が使用されており、新規の抗シャーガス病薬はまだ世の中に出ていないという現状である。この経験が、日本にはない寄生虫症の創薬研究を進めるきっかけとなった。

もう一つが「診断の重要性」である。私のそれまでの研究環境から周囲はほとんど基礎の研究者だった。パラグアイに行ってはじめて臨床検査技師の方々と仕事からプライベートまでお付き合いするようになった。そこで驚いたのはみなさんの血液検査から心電図にわたる知識と技術の幅広さであった。私自身は臨床検査関係はほとんど経験がなかったので大変にお世話になった。同じペンション（パラグアイではアパートのことをこのように呼ぶ）に過ごした堀井隆さんは現在順天堂医院の臨床検査部技師長を勤められている。メンバーは前述の検体収集システムを立ち上げ、また現地の検査技師の教育も熱心に行ってくださった。図5は細菌検査室であるが、LACIMETでの技術移転に加えて日本での研修



図5 細菌検査室

を行い人材育成の面でも大きく成果をあげた。私はそれまで診断の重要性をあまり認識していなかったが、適切な治療を行ううえでも、迅速で精度の高い診断が本当に重要なことを実際に身をもって体験することができた。私達は抗寄生虫薬の開発研究を行っているが、このパラグアイでの経験が私の現在の原点となっている。

## II. わが国の感染症研究

帰国後、本格的に寄生虫のエネルギー代謝に関する基礎研究を再開したが小島莊明教授が東大・医科学研究所（医科研）・寄生虫研究部の助教授として誘って下さったことによって、一気に加速し、また創薬という新たな方向性が加わった。パラグアイで特効薬もワクチンもない「顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases : NTDs）<sup>5)</sup>」の現実を見てしまった私は基礎研究の成果をなんとか臨床に応用できないかと考えるようになっていた。医科研は北里研究所と距離的にも非常に近く、大村智先生からのお誘いもあって抗寄生虫薬に関する創薬の共同研究を開始することができた。微生物の産生する生理活性物質を地道に研究されてきた大村先生がノーベル賞を受賞された時は、大変にうれしくまた「自然からの贈り物」を大切にしようとの気持ちがいっそう強くなった。共同研究の中でいくつかの非常に興味深い化合物を見出したが、中でも線虫ミトコンドリアの複合体IIの強力な阻害剤として見出したア



トペニン抗寄生虫薬としてばかりでなく、がんや虚血後の再灌流時の傷害に対しての薬剤として非常に有望であり、さらに研究を進めている<sup>6)</sup>。

わが国の感染症研究の歴史は古く、その成果は多くの成書にしたためられているので詳細はここでは述べないが、北里柴三郎、志賀潔、秦佐八郎など世界的なレベルで優れた成果を残した先達がいる。また、その評価が分かれてはいるが野口英世を忘れてはならない。野口英世は黄熱病の研究で赴いたガーナでその黄熱病で亡くなったが、野口博士の活躍した地域は広く中南米にまでわたっている。例えば野口博士はペルーで大変に慕われているが、これはペルーで今も新たな患者が報告され、しかも有効な薬剤がないカリオン病の原因を実験によって明確にしたことによる。19世紀半ば、ペルーの奥地で鉄道の建設に従事していた労働者の間に、オロヤ熱 (Fiebre de la Oroya) が流行し多くの命を奪っていた。またペルーイボ (Verruga Peruana) と呼ばれる類似した疾病があり、同じ病気なのかそれとも別なのかの論争が続いていた。サンフェルナンド・リマ大学医学部の学生だったダニエル・アルシデス・カリオン (Daniel Alcides Carrion) は両者が同じ病原体による感染症と考え、ペルーイボ患者の浸出液を摂取したところオロヤ熱の症状が現れ、彼の仮説が正しいと考えられた。しかし残念なことにカリオンはこれが原因で1885年10月5日、この世を去ってしまった。その後1905年にAlberto Bartonが病原体を同定したが最終的な結論は得られないままで、しかも1913年にペルーにやってきた米国の研究者達は両者が別の感染症だと結論付けてしまい、カリオンが命をかけて明らかにしようとした結果は葬り去られてしまった。1920年にペルーを訪問した野口博士はこれに疑問をいだき、その後米国に帰ってからペルーから送られたサンプルを使って実験を繰り返し、最終的に両者がBartonの見出したバルトネラ (*Bartonella bacilliformis*) による感染症であることを証明した。カリオンが亡くなった10月5日は彼の功績を称えて「ペルーの医学の日 (el Dia de la Medicina Peruana)」として国の祝日となっているが、野口博士はカリオンの名誉を回復した医学研究者として尊敬されている。

それでは今のわが国の感染症研究はどのような現状であろう？この点に関しては平成28年7月に提

出された「感染症研究の今後の在り方に関する検討会報告書」に非常によくまとめられている<sup>7)</sup>。この報告書は感染症研究の強化が必要とされる中、今後の具体的な方向性について、専門家間で議論を行いまとめられたものである。現在、感染症研究の多くの部分を日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development : AMED) が担当しているが、この報告書では「感染症研究を取り巻く課題を踏まえ、これらの課題の解決を目指して、新たな感染症研究に係るプログラムの創設を提案する」とし、実際に平成29年に新たなプログラムとして感染症研究革新イニシアティブ (Japanese Initiative for Progress of Research on Infectious Disease for global Epidemic : J-PRIDE) がスタートした。これは拠点形成研究と公募研究から構成されており、その内容は

#### 【拠点形成研究】

BSL4施設を中核とした感染症研究拠点の形成について、事業主体としての長崎大学に対してエボラウイルス感染症等の病原性の高い感染症に係る研究開発に必要な支援を行い、わが国における感染症研究機能の強化を図る。

#### 【公募研究】

感染症に対する革新的な医薬品の創出を将来に見据えて、創薬の標的探索につながる基礎からの感染症研究を推進します。医歯学、薬学、獣医学、農学、分子生物学等と統計学、工学等の分野横断的な連携により、最新のゲノム解析とデータ処理技術、生体高分子の動態や複合体形成を追跡・定量する技術、バイオインフォマティクス等を活用した新たなブレークスルーを目指すとなっている<sup>8)</sup>。

感染症研究は特に基礎研究と応用研究の緊密な連携が重要であり、報告書でも「微生物学と免疫学の融合を理念として、感染とそれに対する宿主応答メカニズムの解明、という目的にむけて、微生物学と免疫学を専門とする研究者が一体となって統合的な研究が進められ、自然免疫など、優れた業績が多数生み出された。また分野間の交流や若手育成も重視され、感染症研究の再活性化と人材育成に大きく貢献した事業であったと評価できる (抜粋)」と指摘された平成13年度からの科学研究費補助金特定領域研究「感染の成立と宿主応答の分子基盤」、それに引き続く「感染現象のマトリックス」、またこれ

らに先立つ特定領域研究「マラリア制圧の分子論的展開」による基礎研究の展開の影響が大きかったと考えられる。

ある意味で、これらの後継でもある J-PRIDE を含むわが国の感染症研究を支えるためには、真理探究型の感染症研究の充実が必要と考えられる。

### Ⅲ. 日本からの貢献

わが国では、フィラリア症、マラリア、そして日本住血吸虫と重要な熱帯感染症を排除して来た。実際には日本という地域に限って考えれば「根絶」したと言っても良い。しかし、開発途上国、特にアフリカなどの熱帯地域では事情は全く異なっている。熱帯病の流行地の多くは都市部から離れているため必要な医療を受けることができない。また 2012 年に西アフリカで発生したエボラウイルス感染症の例でも判るようにこれらの国々の保健システムは非常に脆弱である。また、NTDs はスラムの住民など都市部においても社会的弱者を苦しめ、この状況は先進国においても見られるようになってきた。熱帯病は最貧困層の疾病であり、生命を脅かすばかりでなく、経済活動を低下させ、さらなる貧困を誘引し、負のスパイラルとなっている。しかしこれまでの例でも判るように、先進国といえども安心はできない。空路の拡大とスピードアップによる人やモノの移動の著しい増加、感染症に対する関心の低下、気候・環境の変動などにより、世界中が危険に曝されているのである。また開発経費の採算がとれず市場原理が働かないことから、製薬企業からも顧みられない状況が続いて来た。

しかし最近、エイズ、マラリア、結核の 3 大感染症や NTDs への対策に関し、日本政府も前向きな姿勢を見せている。3 大感染症に関する国際機関であるグローバルファンドへのわが国の強力な支援は周知の事実だが、最近ではグローバルヘルス技術振興基金(Gloval Health Innovative Technology Fund : GHIT Fund, <https://ghitfund.org/jp>) を設立し、ワクチンや新規薬剤、また診断法の開発を推進している。ここでのキーワードは PDP と呼ばれる「医薬品開発パートナーシップ Product Development Partnership」である。すなわち、産官学の連携による医薬品開発をめざす新しい方向である。GHIT は日本政府

と製薬企業が国連開発計画 (United Nations Development Program, UNDP) と連携して、抗感染症薬の研究開発支援を行う事業であり、外務省、厚生労働省、日本の製薬企業およびゲイツ財団などが PDP を構築し進められている。GHIT は日本と外国のグループの協力を基本とする国際共同研究であり、本年 6 月に 5 周年を迎えて着実に成果をあげている。

このパートナーシップによる感染症対策への動きは民間からも始まっている。例えば日経アジア感染症会議では、人々の健康や経済活動を脅かす感染症に対して官民協力によって取り組み、わが国の持つ優れた技術や薬剤などの成果物をアジア、そしてグローバルな感染症対策に生かそうとしている。すでに結核部会は迅速で精度の高い診断法と耐性株の確定診断、そしてわが国で開発した新規抗結核薬のパッケージを提案し活動を開始している。これに引き続きマラリア部会では elimination (排除) をめざして予防・診断・治療の 3 つの面から具体的な計画を立案している<sup>9)</sup>。

また政府や WHO だけではなく Drugs for neglected diseases initiative (DNDi, <http://www.dndijapan.org/>) などの NPO や製薬企業の参加も増えてきた。DNDi は NTDs の治療薬の開発を目的とした国際的 PDP であり、日本オフィスはわが国の製薬企業やアカデミアとの連携により革新的な創薬の研究開発をめざしている。

2008 年に科学技術振興機構 (JST) と国際協力機構 (JICA) によって開始された「地球規模課題対応国際科学技術協力 (Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development, SATREPS)」(<https://www.amed.go.jp/program/list/03/01/001.html>) は開発途上国とわが国の研究者が共同で科学技術の研究を進めるプロジェクトである。感染症分野は AMED の設立により JST の担当が AMED に移管されたが、インドネシアやザンビアなどで相手国研究者とともに新薬や新たなウイルスの発見に取り組んでいる。単なる一方的な支援ではなく、二つの国の研究者が対等な立場で感染症に取り組む新しい試みとして、内外から高く評価されている。AMED には他にも感染制御に向けた医薬品や技術の開発、高度専門人材の育成をめざして海外研究拠点を展開する「感染症研究国際展開戦略プログラム J-GRID (<http://www.amed.go.jp/program/>

list/01/06/jgrid.html)」があり、これは2期10年間活動して来た感染症研究国際ネットワーク推進プログラム (Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases) を引き継いだものである<sup>10)</sup>。

製薬企業の動きも変わってきた。アステラスは、苦く大きく大人でも服用が困難な抗住血吸虫薬プラジカンテルの小児用製剤にその技術を生かし、実用化をめざしてPhaseを進めている。またエーザイはリンパ系フィラリア症制圧プロジェクトを支えるため、その薬剤であるジエチルカルバマジン<sup>22</sup>を22億錠、WHOを通して無償で提供している。現在、さらに多くの企業が創薬、ワクチンや診断法の開発に取り組んでいる。

## おわりに

MDGs (Millennium Development Goals) に引き続いてSDGs (Sustainable Development Goals) が進んでいる。そして17に増えた目標の「3」では「すべての人に健康と福祉を」と謳っている。これは一人、一分野、一省庁や一研究所・大学、一国の力だけでは到底実現は不可能である。それを可能にするのは「チームワーク」であり、それを支えるのは結局「人」である。

私は寄生虫の研究をしてきて本当に良かったと感じている。寄生虫の研究は楽しく、また思いがけないハプニングの連続で、何と云っても多様な大勢の仲間や友だちができる。寄生虫の研究でもうひとつのうれしいことは、世界中の現実を自分で観て、そしてその土地の人々と交わることができる点である。前述したように、臨床検査の技術移転と熱帯感染症の研究プロジェクトのチームリーダー兼専門家として、南米のパラグアイに滞在し、そこで現地の

風土病であるさまざまな寄生虫病に冒されている人々がいることを知った。しかも、高い効果を持つ安全な治療薬は今でもない。真のグローバルヘルスの実現を目指し、これからも年齢や性別、そして国や地域を問わず同じ志を持つ皆さんと地球規模の感染症研究を進めて行きたい。

## 謝 辞

本稿はこれまでにこれまでお世話になった国内外の多くの皆様のおかげで執筆することができました。心より感謝致します。

## 文 献

- 1) WHO Malaria Report 2017  
<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>(引用 2018/4/16)
- 2) Dame Sally C. Davie(忽那賢志監訳、井上肇・長谷川学編集). 抗菌薬が効かなくなる. 東京:丸善出版;2018.
- 3) 最相葉月. ビヨンドエジソン. 東京:ポプラ社;2009.
- 4) 吉田幸雄、有蘭直樹. 図説人体寄生虫学 改訂8版. 東京:南山堂;2011.
- 5) Peter J. Hotez. 顧みられない熱帯病: グローバルヘルスへの挑戦. 東京. 東大出版会;2015.
- 6) Miyadera, H., Shiomi, K., Ui, H., Yamaguchi, Y., Masuma, R., Tomoda, H., Miyoshi, H., Osanai, A., Kita, K. & Ōmura, S. Atpenins, potent and specific inhibitors of mitochondrial complex II(succinate-ubiquinone oxidoreductase). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 473-477; 2003.
- 7) 感染症研究の今後の在り方に関する検討会報告書  
[http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1739\\_10.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1739_10.pdf)(引用 2018/4/16)
- 8) <https://www.amed.go.jp/program/list/01/06/025-kikan.html>(引用 2018/4/16)
- 9) [http://ac.nikkeibp.co.jp/5thnac/okinawa2018/pdf/statement2018\\_ja.pdf](http://ac.nikkeibp.co.jp/5thnac/okinawa2018/pdf/statement2018_ja.pdf)(引用 2018/4/16)
- 10) 永井美之. J-GRID, AMED, グローバルヘルス(医学のあゆみ別冊「グローバルヘルス」). 東京: 医歯薬出版;2017.