

感染症研究 ネットワーク

シリーズ 6

新規小規模海外研究拠点(2)

1. 東北大学－RITM 新興・再興感染症共同研究センター
2. 東京医科歯科大学新興再興感染症国際共同研究拠点
(ガーナ 野口記念医学研究所)

1. 東北大学－RITM 新興・再興感染症共同研究センター

おし たに ひとし さい とう まり こ
押 谷 仁¹⁾ : 齊 藤 麻理子¹⁾
Hitoshi OSHITANI Mariko SAITO

はじめに

フィリピンにおいて感染症は依然として保健衛生分野における最大の問題であるにもかかわらず、その実態は十分に把握されていない。この国は7000以上もの島から成り立ち、島ごとに文化的背景や社会・経済状態が異なり、人口密度や気候、動物種なども各地で異なるという特徴がある。このような理由から、画一的な感染症対策を行うのが非常に困難である。また、日本からの渡航者や長期滞在者も多く、2006年には日本における36年ぶりの狂犬病患者がフィリピンからの帰国者で発生している。フィリピンは日本から最も近い熱帯感染症の蔓延国であり、日本では見ることのできないような感染症に関するトレーニングを行う場としても重要である。

2008年、東北大学大学院医学系研究科は文部科学省の新興・再興感染症拠点形成プログラムにおいて「新小規模海外研究拠点」としてフィリピンの熱帯医学研究所(Research Institute for Tropical Medicine, RITM)と共同研究を開始するに至った。本稿では、現在すでに進められているプロジェクトを中心に本拠点について紹介したい。

I. 拠点概要

RITMと日本との関係は深い。1979年に日本との

二国間協定により設立が計画され、国際協力事業団(現 国際協力機構: JICA)の支援により1981年4月に開設された。約5ヘクタールの敷地の中に熱帯医学の研究施設および病院があり、およそ500名の常勤スタッフと100名以上の非常勤スタッフが働いている。保健省直轄のナショナルリファレンスセンターであり、同国の感染症サーベイランス、実験室診断に関するトレーニングや感染症検査の精度管理などを行うとともに、種々の感染症・熱帯医学研究を行っている。

2008年4月、東北大学－RITM 新興・再興感染症共同研究センターがRITM内に設置された。本拠点は公衆衛生学的見地から感染症対策に寄与できるような実践的研究を目指しており、(1)フィリピンにおける主要な感染症の原因病原体の解明および疫学的解析、(2)フィリピン全土における持続可能



写真1 RITM 概観

1) 東北大学大学院医学系研究科微生物学分野
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

1) Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Virology.
(Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi)

な感染症コントロールプログラムの確立を通し、(3) RITM のリファレンスセンターとしての機能強化を図ることを目的としている。このため地方の病院・研究所等とも協力し、フィールドでの研究を積極的に推進している。具体的な研究課題は以下のとおりである。

1. インフルエンザ等のウイルス性呼吸器感染症に関する研究
2. 狂犬病およびその他の中枢神経系感染症に関する研究
3. 薬剤耐性菌に関する疫学解析および病原性の解析
4. HIV に合併する結核に関する研究

II. 現在進行中のプロジェクト紹介

本拠点ではフィリピン各地に研究のためのフィールドを設定し、それらのフィールドで得られた検体や情報を RITM において、東北大学と RITM の研究者が共同で解析するということを基本的な方針として研究を行っている。平成 18 年度から始まった事前調査から今年度に至るまで、われわれは主に RITM における研究体制の整備を中心に行ってきた。具体的には、カウンターパートとなるウイルス部門、細菌部門、分子解析部門における研究体制の強化、地方関連病院・研究所における病原体検出システムの強化、フィリピン各地から RITM までの検体輸送・保存システムの確立、雇用スタッフのトレーニング、インターネット通信の整備等である。2008 年 8 月現在、いくつかの研究プロジェクトがすでに稼動して

おり、それらについて次に紹介する。

1. 小児重症肺炎における重症化因子の検討

レイテ島タクロバン市にある国立病院、東ビサヤ地区医療センター (Eastern Visayas Regional Medical Center : EVRMC) は 300 ～ 400 床の中規模病院であるが、ここでは毎年 600 例以上の小児が肺炎で入院しており、そのうちの 1 割以上すなわち年間 60 ～ 70 名の小児が肺炎のため死亡している。肺炎はこの病院における小児の死因の第 1 位を占めている。しかしながらこれらの症例のほとんどは原因病原体の同定がなされず、したがって適切な治療薬が選択されていない。さらに経済的理由などから患者が来院する時期は発症後かなりの時間が経過していることが多く、これらが治療効率をさらに下げる要因となっている。このような現状を踏まえ、本研究プロジェクトでは途上国における小児の主要疾患である重症肺炎の病因微生物の特定だけでなく、疫学調査、重症化要因の免疫学的な解明を目指している。さらにはこのような状況下でも応用可能な早期発見・早期対応を可能にする体制整備等も行っていきたい。現在 EVRMC で現地のドクター、ナース、検査技師を雇用し、患者のリクルートおよび検体採取を進めている。RITM および東北大学からは定期的な視察をし、頻繁なディスカッションを行っている。現時点でおよそ 600 症例をリクルートしており、各症例について臨床的、細菌学的、ウイルス学的な検索を進めている。これまでの検索から RS ウイルス等のウイルスが重要な原因であることが示唆されている。

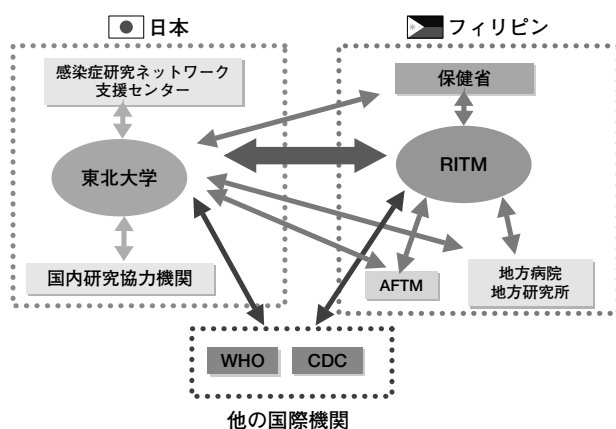


図 本拠点における関係組織図



写真 2 EVRMC の救急外来

2. インフルエンザの疾病負荷解析および インフルエンザサーベイランス

熱帯地域におけるインフルエンザの疫学については不明な点が多い。特に一年を通してインフルエンザウイルスの活動が見られるフィリピンのような熱帯の途上国で、インフルエンザによりどれくらいの方が入院し死亡しているのかといった疾病負荷 (Disease Burden) に関するデータは非常に限られている。そのようなデータが存在しないことがワクチンなどを含めたインフルエンザ対策が進まない大きな原因ともなっている。フィリピンにおけるインフルエンザの疾病負荷を明らかにする目的で、インフルエンザの強化サーベイランスをルソン島北部のバギオ市で行い、その季節性や入院・死亡に対してどの程度寄与しているかを解析する。また同時に RITM で分離されたインフルエンザウイルスの分子疫学についての解析も行っている。疫学的な解析と合わせてフィリピンにおけるインフルエンザウイルスの進化過程を探っていきたいと考えている。

3. 狂犬病に関する研究

フィリピンにおけるヒトの狂犬病例は年間数百症例にのぼる。狂犬病の対策にはイヌへのワクチン接種率をあげることが最も効果的であるが、狂犬病に感染したイヌが全土で見られるフィリピンでは、ヒトへのイヌの咬傷患者に対する曝露後のワクチン接種 (Post-exposure Prophylaxis) に対し莫大な費用がかかり、費用対効果のより高いはずのイヌへのワクチン接種に予算を回せないという悪循環に陥っている。そこで本プロジェクトでは、1) 狂犬病ウイルスの分子疫学的検討を通じた実態調査、2) 効果的狂犬病予防方法の数値モデルを用いた検討を主な目的としている。現在、1) について国内の4つの地域の Animal Diagnostic Laboratory と連携をとりながら、定期的に狂犬病ウイルス陽性イヌ検体を RITM に輸送し、ウイルス学的検討を開始している。2) についてはルソン島南端のピコール州ソルソゴンで数値モデル構築のための基礎データを収集している。今後、限られた医療資源の中で最も有効な狂犬病コントロールの方法を提言していきたいと考えている。



写真3 狂犬病ワクチンキャンペーン

4. フィリピンにおける麻疹サーベイランス

フィリピンでは2004年に大規模な麻疹のワクチンキャンペーンが行われ、2005～2006年にかけて麻疹患者が激減したが、2007年に再び患者が増加傾向に転じ、2008年にもすでに多くの麻疹症例が報告されている。同国における麻疹の流行状況について分子疫学的検討を行っている。これまでの解析で2004年以前にフィリピンで流行していた遺伝子型であるD3がキャンペーン後に消滅してしまい、2007年以降の流行は別の遺伝子型であることが示されており、おそらく新しい株が輸入されることにより麻疹の再燃が起こったものと考えられる。

おわりに

上記の現在進行中の研究プロジェクト以外にもノロウイルス感染症をはじめとする下痢症や、日本脳炎、デング熱、薬剤耐性菌の解析、結核、HIVといった疾患に対する研究の準備が進められている。このように本拠点は様々な感染症を対象としたプロジェクトを含んでいる。しかしながらいずれにも共通している概念は「フィリピンにおける、RITMを中心とした持続可能な感染症対策システムの構築」のための実践的研究を行うことである。RITMへの機器導入、実験室の整備、地方病院の医療スタッフの教育、冷蔵・冷凍輸送システムの構築、地方病院・研究所との連携強化等、本プログラムの遂行に付随する事柄は、どんな些細なこともすべてがこの

目標の達成に寄与するものである。さらにここで構築されたシステムは、今後フィリピン国内のみならず多くの途上国で広く応用可能なものであると考え

る。拠点プログラムを通じこのような仕事にかかわれることをスタッフ一同誇りに思う。

2. 東京医科歯科大学新興再興感染症国際共同研究拠点 (ガーナ 野口記念医学研究所)

おお た のぶ お
太 田 伸 生²⁾
Nobuo OHTA

はじめに

平成 17 年度から開始された文部科学省の『新興・再興感染症研究拠点形成プログラム』のなかで、東京医科歯科大学によるガーナ大学野口記念医学研究所との研究拠点形成協力プロジェクトが、平成 20 年度より新規に立ち上がった。このプログラムではすでに中国、タイ、ベトナムなど 6 カ国に拠点を形成する事業が展開されているが、今年度より西アフリカでの事業を立ち上げるにあたり、感染症研究における西アフリカの地域的な特徴や特異性を紹介し、このプロジェクトが目指すもの、期待される成果などについて述べてみたいと思う。

1. 日本にとってのガーナとは

ガーナはギニア湾に面した、面積が日本の約 2/3 程の国で、南部は熱帯雨林、北部は乾燥気候である。ガーナは 1957 年にサハラ以南のアフリカ地域では最初に独立を果たした国で、昨年は独立 50 周年の祝いが盛大に行われた。ヨーロッパ宗主国の都合によることではあるが、西アフリカにフランス語圏が広がる中で数少ない英語圏国であり、政情も安定しているため日本からのアクセスが比較的容易な国として貴重な存在である。

日本人にとってガーナはアフリカの中で一番親しみが持てる国であろう。某菓子メーカーの商品名もさることながら、1928 年に野口英世博士が黄熱病の研究で滞在中に、黄熱に罹り命を落とした地であることがその大きな理由である。黄熱病の原因がスピロヘータであると信じた野口博士は、自ら作製したワクチンを接種して万全の備えであったためか、「僕には判らない」と言った言葉が最期であったと伝えられている。野口博士が仕事をした場所は、現在では同国最大の教育病院となっているアクラ市内・コレブ病院の敷地内にあり、当時の実験室が検査技師学校の校舎としてそのまま使われている(写真 1)。その傍らには日本が寄贈した野口博士の胸像が飾られているが、金色の胸像は日本人の感覚からするとやや奇異な感じもする(写真 2)。

東京医科歯科大学が結核研究所と協力して研究拠



写真 1 アクラ市内に残る野口英世が使った研究室

2) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
国際環境寄生虫病学分野
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

2) Section of Environmental Parasitology, Graduate School of Medical and
Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University.
(1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan)

点設立をした野口記念医学研究所（野口研）は、野口博士の活動が日本とガーナの交流の架け橋となつて、JICA プロジェクトによりガーナの感染症研究のレベルアップを図る目的でガーナ側に供与された施設である（写真3）。1979年の設立であるから2009年に30周年を迎える。野口研の場所は上記コレブ病院とは離れており、アクラの北郊レゴン市の国立ガーナ大学の広大な敷地内にある。時々日本からの旅行者が「野口英世ゆかりの場所を…」といって野口研を訪ねて来られるが、残念ながら野口研には野口博士ゆかりのものは一切ない。

ガーナの医学研究に対する日本からのコミットメントは福島県立医大の先人たちが手がけた。もちろん、野口博士の出身が福島県であったことがそもそもの縁であるが、それ以来、三重大学、国立三重病

院（当時）、国立感染研、東大医科研、結核研をはじめとするオールジャパンに近い体制での支援が今日まで進められてきた。私たち東京医科歯科大学も、プロジェクト支援委員会やカウンターパート研修など、随所でプロジェクト推進にかかわってきたことが今回の研究拠点形成事業の応募に至った縁である。2008年現在、JICAは西アフリカ地域の寄生虫対策人材育成プロジェクトを実施中であるが、同年末を以て一旦JICA事業としては野口研から完全に引き上げる事になっているので、40年余にわたって継続されてきたガーナの医学研究支援ODAが終了することになる。それに代わって、これからは日本とガーナが研究パートナーとなって関係強化を図ることが今回の事業目的であり、両国医学交流の上では大きなパラダイム変換が到来したといつてよいであろう。

Ⅱ. 西アフリカの感染症事情

西アフリカは感染症の宝庫である。しかし、同時に感染症の情報整備が十分に進んでいない地域でもある。情報の未整備は感染症対策のためには決定的な欠落点であり、その意味で西アフリカは新興・再興感染症の世界的な火薬庫という表現は間違っていない。

情報整備が進まない理由はいくつか挙げられる。まずは言葉の問題である。西アフリカ地域で英語圏はガーナの他にナイジェリア、リベリア、ガンビア、シエラレオネなどであるが、連携は強力ではない。それ以外はほとんどがフランス語圏であり、パスツール研究所が中心となって統括を図る動きがあり、交流促進が難しい。さらにこの地域の政治社会が不安定という問題がある。コートジボアール、リベリア、シエラレオネでは政治混乱が続き、ナイジェリアやトーゴでは不安定要因が解消されない。

断片的ではあるが、西アフリカ地域の感染症の特徴、問題点はいくつか指摘されている。アフリカの感染症といえばHIV/AIDSが想起されるが、西アフリカは東アフリカに比べてこの問題はさほど深刻化はしていない。ガーナでは国民の陽性率は2～3%というのが公式発表である。従来から西アフリカでは欧米で見られるHIV-1型の他に、特有のウイルス型であるHIV-2が存在することが知られてきた。しか



写真2 コレブ病院構内の野口英世の胸像



写真3 野口研の全景

し、最近の分子疫学による調査からは HIV-2 が極めて低率になってきたことが推定されており、ウイルス型の変化が近年進んできたと考えられている。問題は治療の有効性であるが、信頼できるモニタリング体制が整備されていないため、現行の AIDS 治療プロトコルが適切であるか否かの評価ができていない。

AIDS の蔓延とともに問題となるのが結核であるが、野口研はサハラ以南の地域では数少ない結核診断のレファレンスラボである。これは日本の結核研の支援を通じて整備されてきた。結核は世界的に薬剤耐性の問題が深刻化しているが、さらに多剤耐性、超多剤耐性菌株の蔓延が一部地域で進行している。しかし、西アフリカの結核菌の薬剤耐性の現状についてはデータが整っていないため、早急に現状を把握する必要がある。また、アフリカには結核菌近縁種として *M. africanum* が存在し、その病原性状などの十分な解析が進んでいない。アフリカを特徴づける細菌感染症としてブルリ潰瘍がある。これは好酸菌感染による皮膚病変であり、広範な潰瘍病変があるものの痛みなどの自覚症状に乏しく、そのために容易に 2 次感染を招くという問題がある。

その他、ウイルス感染症として見逃せないのはウイルス性出血熱である。西アフリカはラッサ熱の有病地であるが、日本にもナイジェリアからのラッサ熱の持込みが問題となったことがある。幸い大きなアウトブレイクはないが、ガーナ国内での住民の血清疫学調査では、黄熱を含む何らかの出血熱ウイルスに対する抗体陽性者は常に一定頻度で存在しており、その中に未知のウイルス保有者も考えられている。

寄生虫感染症としては何といてもマラリアの問題が一番である。アフリカでは共通して都市型マラリアがみられ、アジアと違ってアクラのような首都でも熱帯熱マラリア患者の発生は珍しくない。生命を脅かす寄生虫としてはアフリカトリパノソーマが問題であるが、ガーナ国内では北部のサバンナ気候帯にスポット状に流行地が認められており、他の国ではどのような状況であるのか、情報が待たれる。ツエツエバエの吸血により媒介されるこの原虫感染症は、中枢神経症状が出現した後は予後不良であり、日本はこの病気に対する新規治療薬開発でも世界的に注目されている。西アフリカ地域は、かつてオンコセ

ルカ症という寄生虫病の世界最大の流行地であった。失明に至る病態から河川盲目症と呼ばれた病気であるが、過去 20 年余にわたる WHO の強力な対策事業により、かなり流行は抑えられるようになった。

Ⅲ. 研究拠点形成パートナーとしての野口研

わが国の研究拠点形成のためには、十分に整備された研究ハードを備えたパートナーの協力が不可欠である。西アフリカには世界レベルの研究環境を備えた研究所が 2 か所存在する。一つは英国が設立、育成してきたガンビアの MRC であり、もう一つはガーナの野口研である。前述の通り、野口研は日本が設立から発展まで一貫して支援してきた研究所である。現在ではガーナ大学健康科学部 (School of Health Sciences) の附置研究所と位置づけられているが、ガーナの Ministry of Health と密接に関連して各種サーベイランスのレファレンスラボとして機能している。

野口研の本館は 2 階建て建築で各実験室が 32m² とやや手狭ではあるが (写真 4)、全般に日本の感染症研究機関と比較しても決して遜色のないハード面の整備が行われており、P3 実験室 (写真 5) や動物実験センター (写真 6) は西アフリカ随一の設備といわれている。野口研について特筆すべきことは、JICA プロジェクトを通じて研究人材の養成にも日本が深くかかわってきたことである。日本で学位を取得した研究者が研究部長や研究チーフなどの要職についており、技術職員の研修やバイオセーフティ、

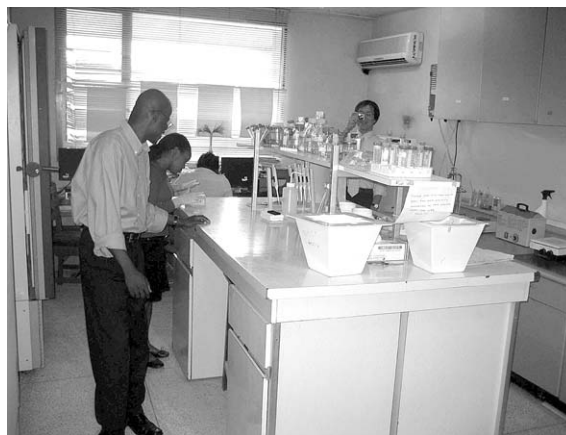


写真 4 野口研の一般実験室風景



写真5 野口研のP3実験室風景



写真6 野口研の動物実験センター、全景と内部

実験動物管理など運営ソフトについての研修もほとんどを日本が受け持ってきた歴史がある。

これまでの日本と野口研の関係は大半がJICAプロジェクトを通じたものであった。JICAは技術移転のためのエージェントであるから、JICAプロジェクトでは日本が先生、野口研が生徒という関係はやむを得なかった。しかし、2003年に終了したJICAの研究支援プロジェクトの後、野口研では外部研究資金の導入が進み、野口研運営予算に占める日本からの投入は近年急速に低下してきている。

野口研について憂慮されることは、せっかく日本で育成した研究者ら技術職員が多くいながら、日本との研究協力プロジェクトがほとんど動いてこなかったことである。野口研はもはや日本の生徒ではない、という自覚が近年特に強くなってきており、日本との対等な研究パートナーシップを求める動きが強く起こっていた。JICAが海外に供与した研究所が、次第に外国研究者の「跋扈」する所となり、ウインブルドン現象のような状態に至る例を多く見るが、野口研もそれに近い状況になりつつある。そのこと自体は悪いことではないが、せっかく日本がこ

れまで築いてきた人的関係を研究交流に活かすことの障害にもなるとしたら改善が必要である。その意味で、今回の野口研との研究拠点形成プロジェクトは最終チャンスに近いタイミングであった。これまでの野口研との協議でも、「これからは日本の国民が感染症研究情報整備を通じて、あなた方ガーナ側から利益を得る番です」と申し入れてきた経緯がある。

IV. このプロジェクトが目指すもの

東京医科歯科大学と結核研究所は野口研との対等な立場で研究協力体制を構築し、日本人研究者を野口研に常駐させて相互に興味をもつ課題について実験研究を進めていくことにした(写真7)。そのため第1歩として、2008年5月28日に横浜市で開催中のTICAD IVにあわせて東京医科歯科大学と野口研との間で学術交流協定を締結し、文科省プログラムに即した研究交流事業を立ち上げることで基本合意を行った(写真8)。2008年度は初年度であり、野口研における共同研究実施のためのハード面の構築など、ほとんどが準備のための時間として費やさ

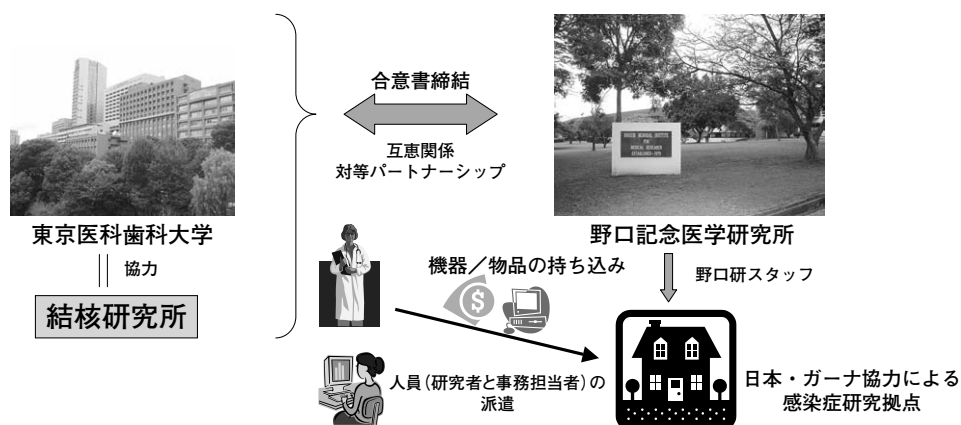


写真7 東京医科歯科大学・結核研究所と野口研の研究拠点形成パートナー事業



写真8 東京医科歯科大学と野口研の研究交流協定調印式

れる事になるが、現在、結核研究所から加藤朋子技師、東京医科歯科大学から石川晃一博士と鈴木高史博士を派遣して、研究実施合意書の調印と実験室及びプロジェクト事務室の整備に着手した所である。

研究事項については現在当事者間で協議を進めており、最終的に日本側、ガーナ側双方の IRB（治験審査委員会）において承認を受ける必要があるため、未だ確定していないが、(1)「ウイルス学に関する共同研究の立案と実施」においては、WHO ガイドラインによる HIV 陽性者の治療効果のモニタリング、HIV の母児感染、出血熱ウイルスの疫学など、(2) 西アフリカ地域における寄生虫症の監視と新規防御法の開発」のテーマの下で寄生虫感染症疫学情報のプラットフォーム構築や再興感染症としてのトキソプラズマ症の分子疫学、(3)「ガーナにおける薬剤耐性結核菌の発生状況の細菌学的・疫学的研究」ではガーナの多剤耐性または超多剤耐性菌株の

現状分析、*M. africanum* の疫学等について研究を実施するための MOU 締結を進めている。

このプロジェクトを通じて求められる最大のアウトプットは、日本とガーナの研究者が、相手の立場を互いに尊重して研究を行う環境を構築することであり、日本は決してドナーとして接するのではなく、相互に利益する研究成果を求めていく。ただ、困難なことは日本の研究資金を外国の研究機関で執行することによる制度上のすれ違いであり、また欧米からの研究資金を多く受入れている彼らにとって、日本の研究予算執行の制限がもたらす「不自由さ」「不便さ」を如何に納得させるか、などのことはこれから時間をかけた話し合いに依るしかない。「お互いの立場を明確にした上で解決すべき点についての協議を行おう」と野口研側からの申し入れを受けていることでもあり、時間をかけても、後々にボタンを掛け違った、と言われることのない共同研究を進めていきたいと考えている。

おわりに

今年度から文部科学省プログラムとして先行の6機関に続いて西アフリカに感染症研究拠点を形成する事業について紹介した。西アフリカは日本からは遠隔の地であり、プロジェクト運営には大きな困難が伴っているが、先人が築いた日本とガーナとの交流の絆を踏まえて、最大の成果が得られるような事業展開ができるように念じている。日本国内の各方面からの絶大なご支援を期待するものである。