

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

研究課題別終了時評価報告書

1. 研究課題名

レプトスピラ症の予防対策と診断技術の開発 (2010年4月-2015年3月)

2. 研究代表者

2. 1. 日本側研究代表者: 吉田 眞一(九州大学大学院医学研究院・教授)

2. 2. 相手側研究代表者: Nina G. Gloriani (フィリピン大学マニラ校公衆衛生学部・教授)

3. 研究概要

年間30万人~50万人の重症レプトスピラ症患者が発生、そのうち10-20%が死亡していると推測されている。患者発生は熱帯~亜熱帯の多雨地域が多いが、世界各国から報告されている。

本研究では、地球規模の課題となっているレプトスピラ感染症のコントロールを目指し、フィリピンにおけるヒト、家畜、野生ラットおよび野犬の抗体検査等により感染の実態と病態形成のメカニズムを明らかにすると共に、感染に伴う疾病負担と経済的負担を分析する。また、ベッドサイドや外来で迅速かつ簡便に確定診断できる迅速診断キット、多様な血清型に対して有効なDNAワクチン、流行株を用いて調製する不活化ワクチン及び成分ワクチンを開発する。さらに感染予防のための啓発活動を行なう。

4. 評価結果

総合評価 (S: 極めて優れている(計画を上回って達成))

本プロジェクトでは当初の予定通り、安価かつ簡便なレプトスピラ症に対する尿中抗原検出診断キット、およびマイクロカプセル凝集試験法を利用した抗体検出診断法を開発した。既に診断薬メーカーと製品化に向け協議を進めており、フィリピン国における実用化が期待できるものとして高く評価される。また、フィリピン国にて流行している血清型2価および4価の死菌ワクチンを開発し、有用性が確認されている。まずはフィリピン国で動物ワクチンとして実用化されることを目指し、継続した研究推進と関係省庁との協議が進められている。新種のレプトスピラの発見や黄疸発症機序の解明など多くの新たな知見が得られており、基礎研究を基盤として予防・疾病対策に資する応用面まで着実に成果が上げられた。本プロジェクトの貢献により、研究・調査の立ち後れていたレプトスピラ症対策に大きな進展が見られたと高く評価される。また、レプトスピラ菌に対する興味深い仮説が得られており、早期に論文発表されることを大いに期待したい。本研究は、ワクチン、診断キットの開発に比重が置かれていたこと、およびレプトスピラ症研究に新たな科学的知見が数多く見出されたことより、プロジェクト全体として初期の計画を上回って達成したと評価された。

大学院生を含めた日本人若手研究者も積極的に研究参画し、本プロジェクトの研究成果について論文・学会発表が多くなされた。また九州大学にポスドクとして在籍していたフィリピン人若手研究者の活躍は両国間の円滑なコミュニケーションに寄与し、信頼関係を強固とした一因であることは特筆に値するものである。

長期常駐研究者および九州大学とフィリピン大学マニラ校公衆衛生学部（CPH-UPM）は、長期間に渡り研究協力を続けており、本プロジェクトはその強い協力関係の上で実施された。また日本側研究者はフィリピン側研究者と良好な信頼関係を構築し、熱心かつ根気よく技術指導と種々の整備を進めたこと、およびフィリピン側研究者の熱心な研究姿勢に基づいた両国間の円滑な研究交流の上でプロジェクト関係者が一丸となり研究推進が図られた事が大きな成果に結びついたものと高く評価される。

以下に、評価項目における特筆すべき内容を列挙する。

4-1. 地球規模課題解決への貢献

診断キットの開発においては、免疫クロマトグラフ法を原理とした尿中抗原診断キットの試作品が完成し、診断薬メーカーと製品化に向け検討をしている。抗体検出法であるマイクロカプセル凝集試験法（MCAT）の試作品も完成し、特異性、感度ともに良好であることが示されている。双方ともに実用化に向けて企業との協議が開始されている。

ワクチン開発においては、フィリピン国で流行している血清型を明らかにし、その結果を基とした2価および4価の死菌ワクチンを開発し、ハムスターにてその有用性が確認された。今後、まずは動物ワクチンとして使用されるために引き続き実用化に向けて研究推進されることを期待したい。一方、3価のDNAワクチン、フィリピン流行株に対する成分ワクチンの開発はなされたが、明確な有効性は認められなかった。

環境からレプトスピラの分離をするための新しい選択剤が開発されたことで環境中のレプトスピラの分布と生態の研究において新たな知見が得られ、新種の発見につながった。またレプトスピラ症による黄疸発症のメカニズムが解明されており、今後の研究推進で、重篤化の要因となっている腎不全、出血の成因が明らかになることを期待したい。

本プロジェクトの推進によりレプトスピラ症研究が大きく前進したことは高く評価される。今後は、得られた成果がフィリピン国および流行国において行政施策に取り入れられ活用されることおよびレプトスピラ菌に対する新しい知見について早期に論文発表されることを大いに期待したい。

4-2. 相手国ニーズの充足

フィリピン国ではレプトスピラ症が蔓延しているが、これまでその感染実態は明確に把握されておらず、迅速に診断する方法や有効な予防対策も存在しない状況であった。特にレプトスピラ症の臨床診断は難しいため、早期発見、早期治療が遅れて重篤化するケースが多い。それゆえ当

該疾病の実態把握、予防対策に焦点を当てた本プロジェクトは社会のニーズに合致しており、研究・調査の遅れていた同疾病対策を進展させたことは世界的にも意義が高い。プロジェクトの成果が相手国ニーズの充足に与えるインパクトは極めて高いと評価される。特に、本プロジェクトで開発された尿中抗原診断法及び抗体検出診断法により早期の確定診断が可能となり、早期治療につながることを大いに期待する。

本プロジェクトにて整備した実験室である LepCon センターの設立により CPH-UPM の研究機能は大きく強化された。共同研究を通してフィリピン側研究者は技術を取得し、整備された機材も有効に活用されている。CPH-UPM は大洪水発生後にレプトスピラ症疑い患者に対する診断サービスを提供した。その確実な技術力は保健省をはじめとした関係機関からも高く評価されている。整備された機材は、CPH-UPM の大学院生の研究や学生の実習に使用される等、若手研究者や学生の教育にも貢献している。また、WHO Western Pacific Region 主催のフィリピン国および周辺諸国を対象としたラボ技術研修を本プロジェクト研究参加者が主導となり実施し、周辺諸国への技術波及に大いに貢献している。

CPH-UPM は本プロジェクトの担当研究項目の推進のために、フィリピン政府より研究助成金を独自に獲得する等、主体性を持ち積極的に研究を実施した。ラボの運営費に関する協議が進められていることや新たな資金獲得について検討がなされていることなど、本プロジェクトの成果が継続的に発展していく見通しも高く、LepCon センターを中心に今後更にレプトスピラ症予防対策が進展することを期待したい。

4-3. 付随的成果

我が国においては、レプトスピラ症は九州南部等にて多く発生しているが、その認知度の低さにより確定診断されずに治療されている場合が多い。また近年輸入ペットのレプトスピラ感染が危惧されており、かつ検疫所におけるリスク分析で最も危険な病原体の一つと位置づけられているにもかかわらず、その認識は極めて希薄であり対策も遅れている。研究が立ち後れているレプトスピラ症に関し、本プロジェクトの推進により科学的に大きく進展したことに加えて、レプトスピラに関する興味深い新たな知見も得られた。本疾病対策が重要な問題となっている流行国において、診断・予防体制を構築したことは非常に意義が高いと評価される。

学術成果については、16 報(国際誌)の論文が科学雑誌に投稿・発表され、また学会発表は招待講演 3 件(国内会議 2 件、国際会議 1 件)、口頭発表 17 件(国内会議 2 件、国際会議 15 件)、ポスター発表 31 件(国内 12 件、国際 19 件)がなされている。さらに、知財出願についても 1 件の PCT 国際出願がなされた。

日本人若手研究者は大学院生を中心に積極的なプロジェクトの参加が見られた。次世代を担う優秀な人材の育成に力が注がれた面においても、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。

4-4. プロジェクトの運営

プロジェクト推進体制は非常に優れていたと高く評価される。日本側研究代表者とフィリピン側研究代表者の優れたリーダーシップの下に、定期的に研究活動や安全管理の会議が開催され、コミュニケーションを密接に図った上で研究推進がなされた。研究代表者はじめ共同研究者の殆どが頻繁に渡航し十分に滞在した上で直接技術指導に当たったことは、技術の定着に大きく貢献したと評価される。また研究代表者と長期滞在研究者及び業務調整員が中心となり、相手国側研究者と十分に協議のうえ熱心にプロジェクトが推進されたことで、双方の強固な信頼関係の構築につながったものと高く評価される。

フィリピン側研究者の努力もあり、本プロジェクトの推進にて保健省や科学技術省、地方の医療施設および地方自治体などの間にも信頼関係が築かれ、新たな連携体制が構築された。得られた成果について、フィリピン国における実装化を目指し、継続して関係省庁との連携と協議が進められることを期待したい。

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）

- 1) 本プロジェクトにて開発した尿中抗原検出診断キット、MCAT 抗体検出法をぜひとも実用化させていただきたい。プロジェクトの成果がフィリピン国の行政施策に反映されるためにも研究を継続し関係機関との協議を進めていただきたい。
- 2) 整備された研究機材の活用と技術を取得したフィリピン側研究者の活躍のためにも、LepCon センターが今後も研究費を獲得し、永続的に有効活用されることを期待したい。
- 3) 本プロジェクトにて構築された素晴らしい実施体制を活用し、共同研究が継続されることを期待したい。そのためにも新たな研究費獲得を具体的に検討いただきたい。
- 4) 将来的に、フィリピン国で貢献できるヒト用ワクチンが開発され実用化されることを期待したい。

以 上

研究課題名	レプトスピラ症の予防対策と診断技術の開発
研究代表者名 (所属機関)	吉田真一 (九州大学 教授)
研究期間	H21採択 平成22年4月1日から平成27年3月31日まで (5年間)
相手国名	フィリピン共和国
主要相手国研究機関	フィリピン大学

付随的成果

日本政府、社会、産業への貢献	高潮に襲われた地域でもレプトスピラは土の中に生息していることがわかり、塩水をかぶったからレプトスピラ患者の発生は少ないと考えてはいけないことを明らかにした。
科学技術の発展	新しい選択剤の組合せを開発することにより環境中からのレプトスピラの分離培養が飛躍的に改善された。
知財の獲得、国際標準化の推進、生物資源へのアクセス等	迅速診断キットに使うモノクローナル抗体についての特許を出願した。
世界で活躍できる日本人材の育成	今後のレプトスピラ研究を国際的にリードできる人材を育成した。 MD-PhDコースの学生は卒業後もレプトスピラの研究を続ける希望を持っている。
技術及び人的ネットワークの構築	フィリピン大学公衆衛生学部とは技術および人的ネットワークを構築することができた。
成果物(提言書、論文、プログラム、マニュアル、データなど)	国際誌への掲載論文合計16編、政策提言を含んだ報告書を1編、著書1冊、講習会のマニュアル1編を作成した。



図1 成果目標シートと達成状況 (2015年2月時点)