

## 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

ケニアにおける黄熱病およびリフトバレー熱に対する迅速診断法の開発とそのアウトブレイク警戒システムの構築 (2011年6月-2017年3月)

#### 2. 研究代表者

2. 1. 日本側研究代表者：森田 公一 (長崎大学熱帯医学研究所・教授)
2. 2. 相手国側研究代表者：Matilu Mwau (ケニア中央医学研究所 (KEMRI)・センター長)

#### 3. 研究概要

ケニア及び東アフリカ諸国では、黄熱病 (YF) やリフトバレー熱 (RVF) などの蚊媒介性のウイルス感染症が猛威をふるっており、自立かつ持続的に運用できるアウトブレイク早期警戒・対応システムが必要である。

本研究は、長崎大学に蓄積された熱帯ウイルス感染症の診断法開発に係わる技術を応用し、ケニア及び東アフリカ諸国でのアルボウイルス感染症 (特に黄熱病とリフトバレー熱) 対策として社会的ニーズの高い、安価でフィールドや地方の診療所でも利用できる簡易迅速診断手法を開発すること、及び携帯電話網を利用した第一線の医療機関・施設と中央を結ぶ双方向型のアウトブレイク早期警戒システムモデルを開発し緊急疾病対策に役立つことを科学的に実装することを目的とする。

#### 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、国際共同研究は極めて順調に進展しており、診断技術の開発、アウトブレイク警戒システムの構築の各研究項目共に着実な成果が得られている。

迅速診断法の開発においては、黄熱病ウイルス (YFV) およびリフトバレー熱ウイルス (RVFV) のワクチン株を大量培養して得られた精製抗原を用いた ELISA 法が開発された。同様に抗 YFV モノクローナル抗体、抗 RVFV モノクローナル抗体を用いた抗原検出サンドイッチ ELISA 法についても開発された。また本技術を用いて、デング熱診断のための IgM capture ELISA 法も応用開発されている。更に、RVFV に対する安価・かつ簡便な検査法として IgG 検出用イムノクロマト (POC) テストの試作品を完成させた。研究計画に対する科学的な進展のみならず、診断キットの実用化のために KEMRI において ISO 認証の取得を進めるなど、社会実装を念頭に入れた研究推進がなされている点において高く評価される。近年、新規ウイルス感染症として問題となっているダニ媒介性疾患である重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対し、本成果を応用した迅速診断法が開発され、日本国内における診断に活用される等、プロジェクト成果の波及

効果が見られている点においても評価される。

アウトブレイク警戒システムの開発については、携帯電話のSMSを用いたアウトブレイク情報の通信プログラム（mSOS：Mobile SMS-based Outbreak Alert System）が開発され、ベースライン調査としてパイロット地区での試験運用およびランダム化比較試験を実施し、試験導入が開始されている。本プログラムは、ケニア保健省、ケニア国内大学院生の協力の下共同開発されたものであり、自立かつ持続性が考慮されている点において高く評価される。ケニア保健省は本プログラムの全国展開を望んでおり、今後更なる研究推進にて解析したデータの有効性が示されることを期待したい。また、ケニア政府の要請により、エボラ mSOS が応用開発され、ケニア国のエボラ対策として導入が開始されており、研究成果の波及効果として新たな展開が見られている。

研究代表者の優れたリーダーシップの下に、長期常駐研究者が中心となり熱心かつ積極的な活動が実施されており、相手国側研究者との間に良好な信頼関係と十分なコミュニケーションを構築の上で研究推進がなされている。本プロジェクトは両国における人材育成を積極的に実施しており、次世代を担う研究者が数多く育成されている。技術の習得により、KEMRI のリファレンスラボとしての機能強化と能力向上が見られている。

今後さらに、プロジェクト成果の実装化に向けて引き続き研究推進なさ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) 抗体検出用診断手法の開発

適正技術を用いたELISA法およびイムノクロマトグラフ法によるRVFの診断抗原と抗体診断系が作製された。YFについては、ウイルス様粒子（VLP）を利用した安全な抗原開発、およびELISA法、イムノクロマトグラフ法を用いた診断法が開発され、今後実用化に向け感度・特異性の評価を実施するところである。以上の様に、特異性の高い抗体検出用診断キットの開発が順調に進んでいる。

また、重症熱性血小板減少症ウイルス（SFTSV）感染者に対し、本技術を応用したSFTSの血清診断法を開発し、実際にわが国において地域での迅速診断に貢献した。研究成果を展開し波及的な成果が得られたものとして評価される。

今後更に、診断キットの実用化に向けて研究が進捗すること、および他の類似ウイルス感染症へ技術の応用がなされることを期待したい。

##### 2) ウイルス検出診断手法の開発

黄熱病ウイルス（YFV）とリフトバレー熱ウイルス（RVFV）に対するモノクローナル抗体が樹立され、これまでに作製されたポリクローナル抗体も利用した、ELISA法、イムノクロマトグラフ法による抗原検出法が開発された。また、先行研究にて開発されたRVFV検出のためのLAMP法を応用し、YFV検出のLAMP診断法が開発された点において評価される。

ウイルス検出診断キットの実用化に向けて、今後更なる研究の推進を期待したい。

##### 3) 警戒システムモデル構築

携帯電話の SMS を利用したアウトブレイク情報の通信プログラム (mSOS) を開発し、ベースライン調査であるパイロット地区での試験運用及びランダム化比較試験を実施した。

また、ケニア保健省の要請によりエボラウイルス対策として、本システムを応用したエボラ mSOS を緊急開発した。トレーニング、マニュアルの作成等、本プロジェクトの両国研究者の主導の下にケニア国におけるエボラ対策が構築された。ケニア国の感染症対策に大きく貢献するものであり、プロジェクトの成果からケニア保健省の信頼性が得られ新たな発展につながったものとして高く評価される。

今後は、本システムのパイロット地区における調査結果から有効性を提示することで、本システムの有用性について科学的に実証されることを期待したい。

## 4-2. 国際共同研究の実施体制について

本プロジェクトの日本側研究機関である長崎大学と相手国側研究機関の KEMRI は、長い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基盤と協力関係の上に実施されている。両国研究代表者のリーダーシップの下に、国際共同研究の実施体制は適切に構築され機能している。

2名の日本人研究者が長期駐在し、定期的なミーティングの開催等にて相手国側と十分なコミュニケーションを構築の上、熱心かつ精力的に研究を推進している。両長期駐在研究者の活躍により、ケニア側研究者との良好な信頼関係が構築され、人材育成および研究推進が順調に進んでいると高く評価される。

本プロジェクトにて、KEMRI 本部内にプロジェクト実験室の整備および既存の BSL-3 実験室の機能強化、さらに KEMRI アルペ支所に BSL-2 実験室を整備した。供与機材は長期駐在研究者の技術指導の下、ケニア側研究者によって有効に活用されている。KEMRI 側では、日常的な維持管理面でエンジニアを独自に雇用し持続的に研究を実施できる体制が構築されつつある。

カウンターパート機関である KEMRI、ケニア保健省共に強いパートナーシップを発揮し、知識や未経験の技術習得に意欲をもった研究者による研究活動への熱心なコミットメントが示されている。

## 4-3. 科学技術の発展と今後の研究について

ケニアおよび近隣の東アフリカ諸国においては、黄熱ウイルス、リフトバレー熱ウイルスなどのアルボウイルス感染症による被害は深刻で、ヒト及び家畜に多大な被害をもたらしている。多くのアルボウイルスは通常ジャングルなど自然環境中に生息しており、突然にヒト社会に侵入し感染を拡大させる。このため、ウイルスとヒトとの接触の頻繁な地域においてその侵入を可能な限り迅速に検知し緊急ワクチン接種や媒介蚊対策で対処する、「早期封じ込め」が最も費用対効果の高い対策となる。東アフリカ諸国において健康被害を発生させているアルボウイルス感染症のアウトブレイクを小規模な発生段階のうちに封じ込めるためには、本プロジェクトにて推進している簡便かつ迅速な診断技術の開発、および持続可能な対応システムの構築が重要となる。グローバル化に伴いヒトの往来が激増している現在においては、わが国のみならず世界的な感染流行の防止対策になり得るものである。

輸入感染症として問題となっている Dengue 熱ウイルスや SFTSV がそれぞれ YFV や RVFV に近縁であることから、本プロジェクトで開発した基本技術が、日本においてもこれらの重要ウイルス感染症の診断法開

発に転用可能であり、本プロジェクトの研究成果はわが国にも有用なものであると見込まれる。

携帯電話を公衆衛生事業に活用する医療保健分野の取り組みは m-Health と呼ばれ、近年新たな学術領域として勃興している。プロジェクトにて研究推進しているシステムは周辺諸国に応用可能なものであり、科学的にエビデンスを示すことで汎用化される可能性も高く、開発途上国における保健問題解決のために社会に与えるインパクトは大きい。

日本人若手研究者が現地に常駐し、ケニア側研究者と協力の上で円滑な研究推進に大きく貢献していると共に、学生を含む若手研究者の多くが研究参画している。能力の高い研究者が現地に駐在し、日本側・ケニア側共に積極的な人材育成が進められている点において高く評価される。

今後更にプロジェクトの研究成果が発展すること、および学会発表・論文投稿等、積極的に成果発表がなされることを期待したい。

#### 4-4. 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

開発した診断キットの実用化のためのステップとして、ケニア政府の認定評価を受けるため、KEMRI では ISO の取得を目指し、2014 年 11 月には目標とした ISO 3 種全て（ISO 9001:2008、ISO 17043:2010、ISO 13485:2003）の認証を取得した。KEMRI 製造部門で作製する診断キットが、感度、特異性、安定性が確保されていることを実証し公的使用の認可を得るに当たり、第三者評価が得られたことは意義が高い。

早期警戒システムのモデルはケニア保健省及びケニア国内の大学院生の協力の下に協働にて構築されたものであり、相手国側研究者の高いコミットメントが見られる。ケニア人の大学院生自らがシステム開発に貢献した点において自立かつ持続性が見込まれるものと高く評価される。保健省はプロジェクトにて構築した早期警戒システムの全国展開を望んでおり、周辺諸国へも応用可能なものとして実装が大いに期待できる。

本プロジェクトは、多くのケニア人若手研究者の研究参画が見られ、現地における長期駐在研究者の技術指導、および日本での技術研修が積極的になされており、供与された機材はケニア側研究者によって有効に活用されている。先行研究から引き続き本プロジェクトの研究に関与していた大学院生数名は KEMRI の正職員として採用され、継続したプロジェクトの研究推進に重要な役割を担っている。次世代を担う優秀な人材の育成に力が注がれ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) 診断キットをケニア国内および周辺諸国で実用化することをぜひ実現させていただきたい。KEMRI 製造部門の活性化にもつながり、波及効果は大きいものと思われる。
- 2) リフトバレー熱、黄熱病はもちろんのことであるが、デング熱や日本脳炎など他の類似ウイルス感染症に応用した診断テストの開発が推進されることを期待したい。本プロジェクトの開発した技術が、ケニアのみならず周辺諸国、ひいては世界中の多くの国々において他の重要なウイルス感染症の診断技術として社会実装されることを期待したい。

3) mSOS による早期警戒システムがケニア国内において全国展開し、継続的に運用されることを期待したい。

以上

# 成果目標シート

研究課題名	ケニアにおける重要アルボウイルス感染症に対する簡易迅速診断手法の開発とそのアウトブレイク警戒システムの構築
代表研究者氏名 (所属機関)	森田 公一(長崎大学熱帯医学研究所 教授)
研究期間	H23年採択 平成23年6月1日から平成28年3月31日まで (5年間)
相手国名	ケニア共和国
主要相手国研究機関	ケニア国立中央医学研究所(KEMRI)

## 付随的成果

日本政府、社会、産業への貢献	<ul style="list-style-type: none"> <li>・類似病原体の診断薬開発:重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス、デングウイルス等のPOCテストキット等</li> <li>・LAMP法など日本で発明された診断技術の海外普及</li> <li>・日本の診断薬メーカーの海外進出の促進</li> <li>・日本の国際感染症対応に資する、東アフリカの急性感染症情報の国内機関へのフィードバック</li> </ul>
科学技術の発展	<ul style="list-style-type: none"> <li>・情報科学分野の人材との共同開発による医工連携による携帯電話を活用した新たな学術領域である mHealth/eHealthの推進</li> <li>・黄熱迅速診断法(RT-LAMP)の開発</li> </ul>
知財の獲得、国際標準化の推進、生物資源へのアクセス等	・生物資源としての種々の病原体遺伝子の確保と国内機関との共有
世界で活躍できる日本人人材の育成	・プロジェクトに参加する若手研究者にOn-the-jobトレーニングの機会を提供し、国際的に活躍する資質の基盤形成促進
技術及び人的ネットワークの構築	・東アフリカのケニアを取りまく国々とのmHealth/eHealthを活用したアウトブレイク早期計画システムの移植による感染症警戒ネットワークの構築
成果物(提言書、論文、プログラム、マニュアル、データなど)	・プロジェクト調査において分離されたプロジェクト対象外病原体(デング熱など)解析による分子疫学の学術成果

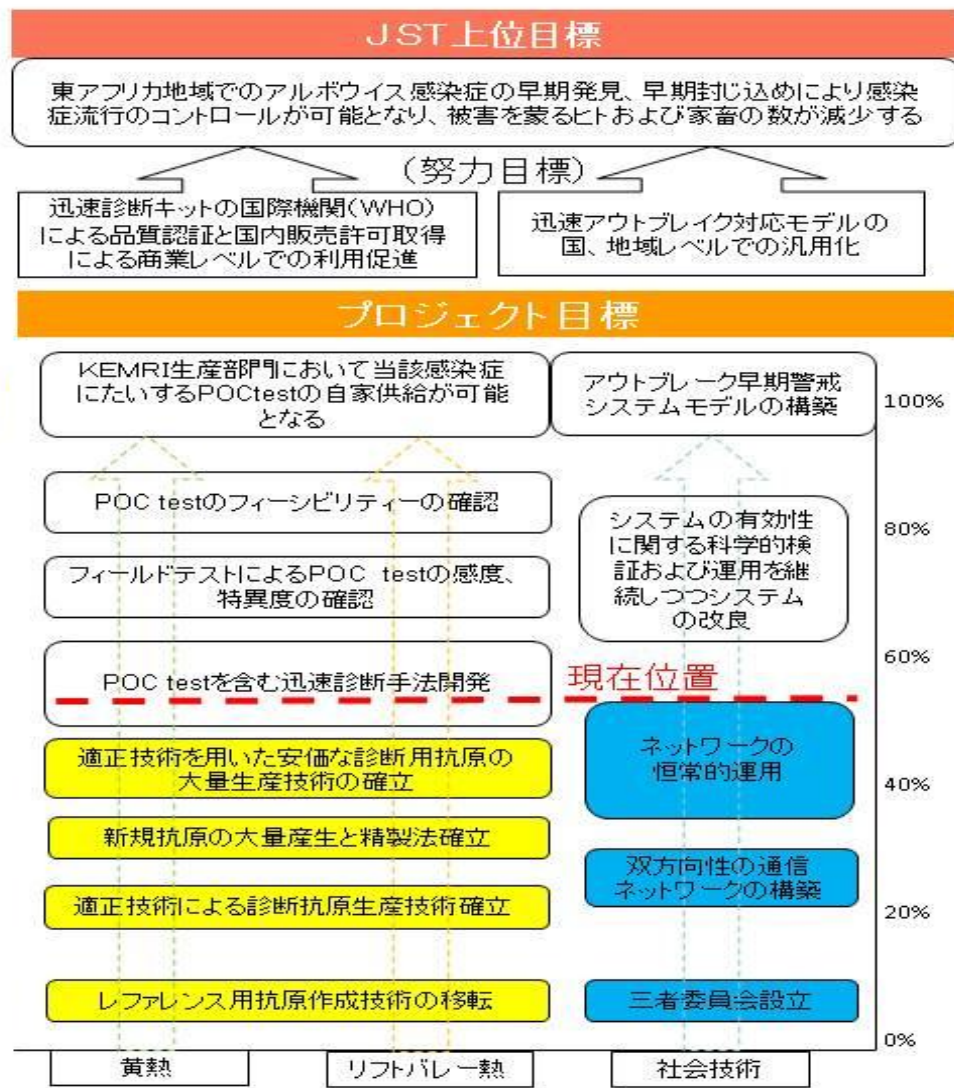


図1 成果目標シートと達成状況 (2014年11月時点)