

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

研究課題別追跡評価報告書

1. 研究課題名

「結核及びトリパノソーマ症の診断法と治療薬開発」

(2009年11月 - 2013年11月)

2. 研究代表者

2-1 日本側研究代表者：鈴木 定彦（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 教授）

2-2 相手国側研究代表者：Lackson Kasonka（保健省大学研究教育病院 病院長）

3. プロジェクトの概要

本プロジェクトでは、北海道大学とザンビア大学および保健省大学研究教育病院の交流実績を活かして、ザンビア共和国における迅速な結核ならびにトリパノソーマ症の診断体制の確立と早期治療による同疾患の制圧が目指された。

本プロジェクトの下記6つの研究題目から構成されている。

- 1) ザンビア共和国において実装可能な LAMP 法による結核新規迅速診断法の開発
- 2) 遺伝子変異検出技術を用いた迅速薬剤感受性試験法の確立
- 3) 結核サーベイランスネットワークの強化・有効活用と疫学情報の収集
- 4) LAMP 法を応用したトリパノソーマ症新規診断法の開発
- 5) トリパノソーマ症に対する新規治療薬候補物質の探索と合成、日本およびザンビア共和国における有効性評価
- 6) ザンビア共和国におけるトリパノソーマ症サーベイランスネットワークの構築と疫学情報の収集

4. 評価結果

本プロジェクトは、ザンビアにて深刻化する結核やトリパノソーマ症の早期診断技術の開発とトリパノソーマ症の新規治療薬候補物質の探索に取り組んだ。その結果、プロジェクト期間内に現地検査所でも迅速に結核およびトリパノソーマ症を診断できる乾燥 LAMP 法が開発された。また、ザンビア保健省大学研究教育病院には結核菌を取り扱う実験室（以下、BSL-3 実験室と称する）が導入され、現地での結核診断の作業が実施可能となった。

プロジェクト終了から5年が経過した現在も、BSL-3 実験室はバイオセーフティ施設管理の国際標準手順を米国にて習得したザンビア側の技術者によって運営され続けている。また、同実験室の維持管理に必要な費用もザンビア側の独自予算によって賄われている。プロジェクト終了時、SATREPS 評価委員会からは「BSL-3 実験室の維持管理に関する取り決め事

項を策定し、同実験室を永年に渡って有効活用する」ことが要望事項として挙げられたが、上記の状況からプロジェクト終了後も要望事項が満たされていると評価する。ザンビア保健省の公定法として認定を受けるべく、ザンビアの共同研究機関にて乾燥 LAMP 法の有効性検証にかかる追加試験が行われていることも望ましい取り組みといえる。

また、本プロジェクトの研究内容は、日本医療研究開発機構（以下、AMED と称す）の「感染症研究国際展開戦略プログラム（J-GRID と称す）」や「アフリカにおける顧みられない熱帯病対策のための国際共同研究プログラム（NTDs プログラムと称す）」の採択課題の中で継続されている。さらに、タイならびにミャンマーにて乾燥 LAMP 法の国際共同研究が展開されていることや、北海道大学と医療機器メーカーとの産学連携による疾患の診断キットの開発が進んでいることから、本プロジェクトの波及効果は高いと評価する。

4-1. 研究の継続・発展

結核菌株バンクにおける検体収集はプロジェクト終了後も継続されており、収載検体数が着実に増加している。また、2015 年度の J-GRID 採択課題（課題名：人獣共通感染症の克服に向けた国際共同研究開発戦略）では、ザンビア側研究者らと共に薬剤耐性結核の迅速診断キットの開発と実用化に向けた研究が継続されている。関連する研究成果も国際誌などで発表されていることから、結核迅速診断法の開発はプロジェクト終了後も継続されていると評価する。

開発された乾燥 LAMP 法はザンビア側研究者らと栄研化学株式会社が共同して拡大評価試験を行っており、将来的にはザンビア保健省の結核診断の公定法に採用される見込みである。また、本プロジェクトにて新たに開発された遺伝子増幅法は、日本国内にて特許登録が完了しており、日本の医療機器メーカーが診断技術の新規事業を計画している（同特許（未公開）に関して、北海道大学と同医療機器メーカーが産学連携のための実施許諾契約を締結）。これらの取り組みは、本プロジェクトに対する SATREPS 評価会の要望事項「開発した乾燥 LAMP 法の技術に関する知財取得」を満たすものであると評価する。

トリパノソーマ症迅速診断法の開発では NTDs プログラムの 2015 年度採択課題（課題名：迅速診断法の開発とリスク分析に基づいた顧みられない熱帯病対策モデルの創成）にて、ザンビア側研究者らとのトリパノソーマ症迅速診断法の共同開発が継続されている。また、ザンビア国内でのトリパノソーマ遺伝子診断法の評価は完了しており、ザンビア保健省研究教育病院にて患者の診断に使用されていることは社会実装の観点から望ましい成果である。さらに、同法は隣国のマラウイに導出されるなど横展開が進んでいることも評価できる。

トリパノソーマ症新規治療薬候補物質のスクリーニングでは、プロジェクト期間中に、トリパノソーマ培養系を基盤とした薬効評価系が確立され、治療薬候補物質のデザイン法の改良によって 300 以上の化合物の合成に至った。しかしながら、抗トリパノソーマを有する有望な活性物質が得られなかったため、プロジェクト終了時に本研究題目は中断された。

4-2. 地球規模課題の解決に向けた科学技術の進展への貢献

WHO（世界保健機関）が定義する「アフリカの顧みられない熱帯病（NTDs）」に含まれるトリパノソーマ症は、年々症例数が減少傾向にある。2018年に新たに報告された患者数は977人であり（そのうち、ザンビアの患者数は10人未満）、WHOは2020年の撲滅を目標としている。しかしながら、その実態把握は不確かであり、コンゴ民主共和国など患者数が増加傾向にある地域もある。さらに、家畜が発症するトリパノソーマ症（ナガナ病）に関しては全く改善がみられていない。本プロジェクトおよびその後の研究活動は、こうした状況の改善に大きく貢献していると評価する。

4-3. 地球規模課題の解決および社会実装に向けての発展

日本の医療機器メーカーが、本プロジェクトで開発された遺伝子増幅法を用いた診断技術の新規事業を計画している。なお、この産学連携は本プロジェクトの研究成果のプレスリリース¹がきっかけとなっており、研究成果を基に出願された特許について同医療機器メーカーと北海道大学が実施許諾契約を締結することになった。こうした経緯を踏まえ、民間企業との連携による事業化開発が構想されるSATREPSプロジェクトに対しては、研究成果を知的財産として重視すべく研究代表者に働きかけるようAMED・JST事務局としても留意していくことが重要と考える。

また、タイならびにミャンマーにおいても結核症診断用の乾燥LAMP法の国際共同研究が進行中である。これは、プロジェクト終了時における要望事項「開発した診断法のザンビア周辺国および他諸国への普及」を満たす取り組みであると評価する。なお、元研究代表者の鈴木教授はタイやミャンマーとの共同研究を開始する際、両国で結核の発症が確認されていることを予め調査している。このことから、SATREPSプロジェクトにて研究成果の横展開を目指す際には、展開先の候補国にて研究成果に対するニーズ調査を十分に行っておくことが重要であると考えられる。

4-4. 日本と相手国の人材育成や開発途上国の自立的な研究開発能力の向上

AMEDのJ-GRIDやNTDsプログラムの採択課題にて、本プロジェクトのザンビア側研究者が継続して日本側研究者との共同研究に取り組んでいる。現在、彼らは独自に研究を行い、研究成果を論文として発表するに至っている。本プロジェクトに参画した日本側の若手研究者の中には、当時の経験を活かして他ファンドを獲得し、国際共同研究のプロジェクトリーダーとして活躍している者もいる。また、本プロジェクトに参画した日本・ザンビア両国の研究者は2019年度採択のSATREPS課題（モンゴル国における結核と鼻疽の制圧）にも参画し、乾燥LAMP法を発展させて当該地域における結核の診断技術の開発を進めている。こ

¹「結核、アフリカ睡眠病の100円診断キットを開発」（平成25年12月12日付 北海道大学、JST、JICA共同プレスリリース）
<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20131212/index.html>

これらの点から、プロジェクト終了後も両国の研究者に対する当該研究分野のキャパシティビルディング・技術移転が進んでいるものと評価する。

プロジェクト期間中に導入された BSL-3 実験室がザンビア側の技術者によって現在も運営され、独自の予算にて維持管理されていることは先にも触れた。その成功要因の一つとして、当時の研究代表者である鈴木教授が設計段階から実験室の立ち上げに携わったことが挙げられる。鈴木教授はプロジェクト終了後も低コストで維持管理できるよう実験室を設計した。導入する資機材についても、現地の研究者が扱いやすいスペックであり、維持管理（業者によるアフターサービスの提供も含む）が容易なものを選定するよう配慮がなされている。他の SATREPS プロジェクトにおいても相手国にラボラトリー等の施設を供与するケースがあるが、本プロジェクトのようにプロジェクト終了後の運営・維持管理を想定した施設設計は持続性の面からみて非常に重要であると考ええる。

4-5. 国際科学技術協力の強化、科学技術外交への貢献等

本プロジェクトに参画した Aaron Mweene 教授（ザンビア大学、2019 年 4 月に逝去）は 2016 年 10 月に日本国外務大臣より the Foreign Minister's Commendations 表彰を受けた。これは、Mweene 教授の長年にわたる日本-ザンビアの友好促進への貢献を称るものである。

今後、本プロジェクトで開発された診断技術がより普及されるためには、コスト優位性に加えて、いかなる国においても標準作業書（SOP）に従って操作すれば再現性が得られることが求められる。そのため、本プロジェクトの日本・ザンビア研究者らにはプロジェクトで構築した交流を維持し、共同研究の中で SOP に表現されていないノウハウを特定し、診断技術としての品質を高めていくことを期待したい。

以上

研究課題名	結核及びトリパノソーマ症の診断法と治療薬開発
研究代表者名 (所属機関)	鈴木定彦 (北海道大学 教授)
研究期間	H20採択 H21年11月15日～H25年11月14日 (4年間)
相手国名	ザンビア共和国
主要相手国研究機関	ザンビア大学付属教育病院 ザンビア大学獣医学部

付随的成果

日本政府、社会、産業への貢献	迅速診断法の導入により喫緊の地球規模課題である結核およびトリパノソーマ症の拡大蔓延対策が可能となり、ザンビアを訪れる邦人の感染リスクを低減できる。
科学技術の発展	結核およびトリパノソーマ症診断用LAMP法の乾検キット化法の開発は、当該感染症のみならず、他の感染症の検査技術の向上につながる
知財の獲得、国際標準化の推進、生物資源へのアクセス等	<ul style="list-style-type: none"> 結核検体(喀痰、尿)バンク 結核菌株バンク トリパノソーマ症検体(ヒト血液、動物血液、ツェツェバエ)バンク トリパノソーマ株バンク
世界で活躍できる日本人人材の育成	<ul style="list-style-type: none"> プロジェクトメンバー井上君が教授に昇任 Mahendar Velisojuが博士号を取得インドで就職 溝口玄樹が博士号を取得、博士研究員に就職
技術及び人的ネットワークの構築	<ul style="list-style-type: none"> 結核検体収集ネットワークの構築完了 トリパノソーマ症検体収集、検査ネットワークの構築完了
成果物(提言書、論文、プログラム、マニュアル、データなど)	<ul style="list-style-type: none"> カウンターパートを筆頭著者とするレビュー付論文 BCL結核ラボ使用マニュアル 多発耐性結核の頻度に関するデータ

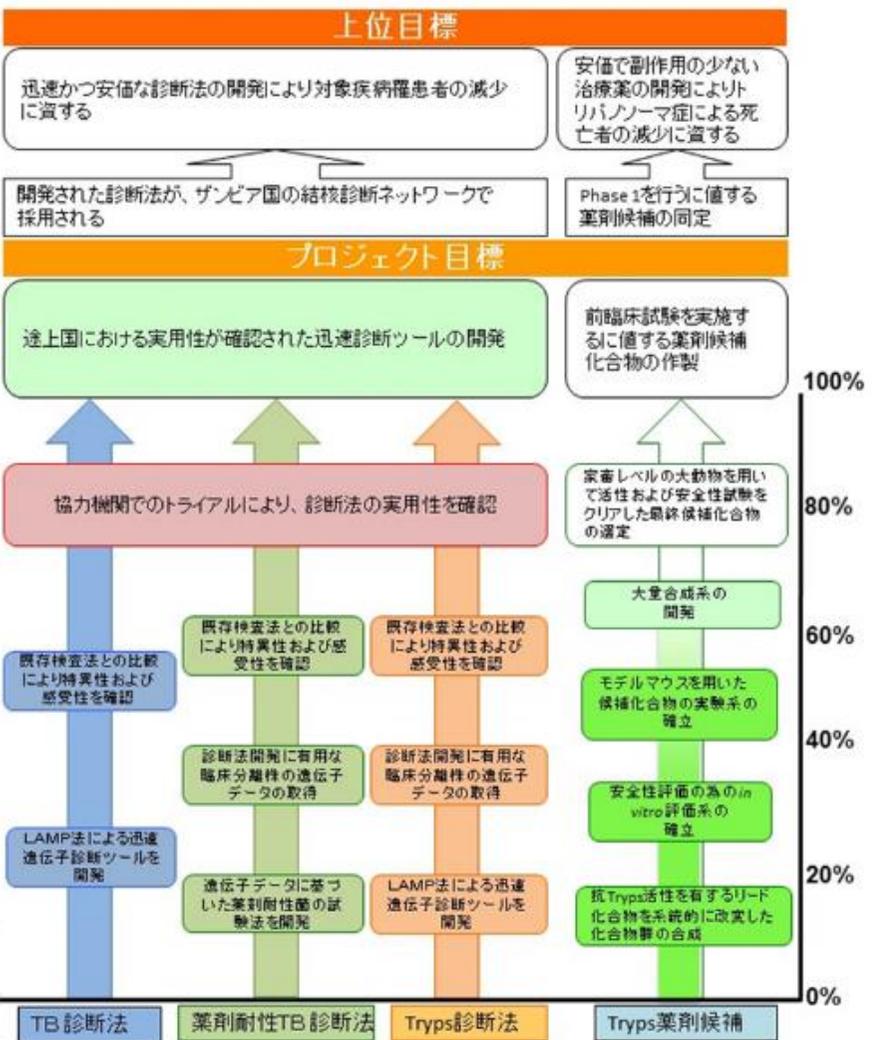


図1 プロジェクト終了時における成果目標シートと達成状況