

# 地球規模課題対応国際科学技術協力

(感染症研究分野「開発途上国のニーズを踏まえた感染症対策研究」領域)

## 「ラオス国のマラリア及び重要寄生虫症の流行拡散制御に向けた 遺伝疫学による革新的技術開発研究」

(相手国： ラオス人民民主共和国)

平成 25 年度実施報告書

狩野 繁之

(独)国立国際医療研究センター 研究所 熱帯医学・マラリア研究部 部長

<平成 25 年度採択>

## 1. プロジェクト全体の実施概要

本研究では「ラオス国立パスツール研究所」および「ラオス保健省マalaria学・寄生虫学・昆虫学センター」との共同研究を通じて、同国の保健衛生上極めて重要な寄生虫疾患であるマalaria、メコン住血吸虫症、タイ肝吸虫症の分子遺伝学的解析を行い、その科学的知見に基づく流行拡散制御と疾病の制圧を目指す。また、ラオス若手研究者の人材育成を行い、同国の自立的、持続的な科学水準の向上と感染制御能力の向上に貢献する。これらの目的達成のため、遺伝子診断の新技术を開発し、病原体と媒介生物の集団遺伝的变化のモニタリング、さらには薬剤耐性マalariaの原因遺伝子の探索を行い、効果的な疾病制圧法と再流行の監視体制を構築する。

本年度は平成 25 年 8 月から 9 月に、ラオス中部サバナケット県のマalaria流行地域で、村人(マalaria患者と健常者の両方)から採取したろ紙乾燥血液 778 検体のマalaria遺伝子検査を行った。今回の調査研究の目的は、本プロジェクト開始時点での薬剤耐性マalaria原虫の分布状況のベースラインを DNA レベルで遺伝疫学的に明らかにすると同時に、カウンターパートとの信頼関係の構築を図ることにあつた。その結果、50 検体(6.4%)がマalaria原虫 DNA 陽性であった。今後はこれらの検体とこれから採取する検体を用いて、LAMP 法によるより簡便で鋭敏度が高い診断技術の研究開発、並びに薬剤耐性遺伝子変異の有無の解析をラオス国の研究者と共に行い、その成果をもって同国のマalaria制圧法と再流行の監視体制を構築する。また平成 26 年度からは、メコン住血吸虫症とタイ肝吸虫症の分子遺伝学的解析を行い、その科学的知見に基づく流行拡散制御と疾病の制圧を目指す。

また平成 25 年 10 月には、ほとんどの当該研究参加者が、ラオスの首都ビエンチャンで開催された第7回ナショナル・ヘルス・リサーチ・フォーラムに参加し、ワークショップを開催して SATREPS の紹介と一部研究進捗状況の発表を行った。さらに平成 25 年 12 月から 26 年 2 月にかけて、ラオス国立パスツール研究所のラオス人若手研究補助員(Lab technician)1 名を、国立国際医療研究センター研究所へ招聘し、分子寄生虫学的手法を習熟するためのトレーニングを行った。

## 2. 研究グループ別の実施内容

### 1. マalaria研究

#### ① 研究のねらい

本プロジェクト開始時点におけるラオス中部サバナケット県の薬剤耐性マalaria原虫の分布状況の把握を遺伝疫学的に行うと同時に、カウンターパートとの信頼関係の構築を図る。

#### ② 研究実施方法

サバナケット県でもマalaria報告数が例年多いセボン郡の 10 ヶ村(表1)を訪れ、マalaria迅速診断キットを用いてマalaria患者を探し出して治療を行うと同時に、調査研究に参加した全住民(マalaria患者と健常者の両方)の血液検体をろ紙に採取し、検体は日本に持ち帰ってマalariaの遺伝子検査を行った。

#### ③ 当初の計画(全体計画)に対する現在の進捗状況

本プロジェクトのマalaria調査は、現段階で中部サバナケット県と南部アッタプー県の 2 地域を計画している。本年度の調査研究では、本プロジェクト開始時点におけるサバナケット県セボン郡の薬剤耐性マalariaの分布状況を、マalaria原虫の遺伝子レベルで精確に把握することができた(一部結果を表1に示す)。この調査研究によ

り、サバナケット県における本格的なマラリア研究の準備（薬剤耐性マラリアの流行状況の把握、患者からのマラリア原虫採取と保管システムの確立、並びに日本人研究者とカウンターパートとの信頼関係の構築）が整ったと考えられ、本年度の目標はほぼ達成できたと考える。

なお、当該研究開始にあたり、ラオス国保健省（公衆衛生学研究所：National Institute of Public Health）で個別の研究登録・倫理審査を行い、また Material Transfer Agreement (MTA) による検体の日本への搬送の許可も得ていることを付記する。さらに当該疫学調査は、わが国の厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（平成15年7月30日）（平成17年4月1日改正）」、文部科学省・厚生労働省が共同で作成した「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日）（平成16年12月28日全部改正）（平成17年6月29日一部改正）」を、流行地域における臨床研究・疫学調査研究にも当てはめて行っている。

④ カウンターパートへの技術移転の状況（日本側および相手国側と相互に交換された技術情報を含む）

本年度の調査研究で、マラリアのフィールド調査のカウンターパートであるセポン郡病院のスタッフ達に、マラリア原虫の遺伝子解析に必要な検体の採取と保管方法の技術移転が行われた。また平成25年12月から26年2月にかけて、ラオス国立パスツール研究所のラオス人若手研究補助員1名を国立国際医療研究センター研究所へ招聘し、マラリアの診断法、*in vitro* 培養法、*in vitro* 薬剤感受性試験法、並びに遺伝子解析手法習熟のトレーニングを行った。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況（あれば）

特記する内容は無い。

## 2. メコン住血吸虫症研究

### ① 研究のねらい

メコン住血吸虫症の効果的な診断に必要な技術開発、並びにラオス国のメコン住血吸虫症の流行状況に関する情報収集を行うと同時に、カウンターパートとの信頼関係の構築を図る。

### ② 研究実施方法

メコン住血吸虫症の効果的で新しい遺伝子診断技術として LAMP 法の開発を計画している。そこで LAMP 法に必要なプライマー配列を、住血吸虫のゲノムデータベース情報を参考にして設計した。またラオス国のメコン住血吸虫症の流行状況に関するデータ収集、並びに今後の研究の進め方を決めるために、ラオス保健省マラリア学・寄生虫学・昆虫学センターで、カウンターパートと研究打合せ、並びに情報収集を行った。

### ③ 当初の計画（全体計画）に対する現在の進捗状況

当初の目標であるメコン住血吸虫症の LAMP 法に必要なプライマーの設計と、ラオス国のメコン住血吸虫症の流行状況に関する情報収集、並びに研究打合せを行い、本年度の目標はほぼ達成できたと考える。

### ④ カウンターパートへの技術移転の状況（日本側および相手国側と相互に交換された技術情報を含む）

今年度は実施せず。

### ⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況（あれば）

特記する内容は無い。

## 3. タイ肝吸虫症研究

### ① 研究のねらい

タイ肝吸虫症の効果的な診断に必要な技術開発を行い、本症の病原体とベクター（媒介生物）の集団としての遺伝子構造の時間的・地理的なモニタリングを行う。さらに本プロジェクトで開発された診断方法による本症の流

行状況調査に基づき、地域行政機関とともに住民の健康教育を強化し、流行の監視を行う。またこれらを通してラオスの研究者、及び行政官の寄生虫対策に関する能力強化に貢献する。

#### ② 研究実施方法

タイ肝吸虫症の効果的で新しい遺伝子診断技術として LAMP 法の研究開発を計画している。ラオスの研究者と共に、LAMP 法のプライマーを設計して条件検討を行った後、タイ肝吸虫症の患者報告数が多い地域を数カ所選定して、住民とベクター(淡水産の貝と魚)の感染状況を精確に把握する。次にタイ肝吸虫ゲノムの遺伝的多型が多い領域(例えばマイクロサテライト DNA)を分子マーカーとして用い、タイ肝吸虫集団の遺伝子構造の時間的・地理的なモニタリングを行う。これらの成果に基づき、住民の健康教育の強化と流行監視体制の構築を、行政官とともに行う。

#### ③ 当初の計画(全体計画)に対する現在の進捗状況

今年度は実施せず。

#### ④ カウンターパートへの技術移転の状況

今年度は実施せず。

#### ⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況(あれば)

特記する内容は無い。

### 4. 政策提言・社会実装研究

#### ① 研究のねらい

本研究構想が対象とする感染症は、ラオスにおいて人々の健康に甚大な被害をもたらす、そして経済・社会的にもきわめて大きな重荷となっている 3 つの寄生虫感染症、マラリア、コン住血吸虫症、並びにタイ肝吸虫症である。この疾患の制圧に向けた本研究提案は、その意味においてラオス国民の健康の増進に大きく貢献する社会実装の構想を有している。そして、本研究構想で対象とする3つの寄生虫疾患は、同国に隣接する東南アジア諸国に共通する保健上の問題であるので、本研究の成果は、ラオスのみならずメコン河周辺諸国の流行対策にも演繹して必ず生かされてゆくものと確信する。

#### ② 研究実施方法

1) 学校保健による寄生虫対策研究、2) 社会科学的介入構築研究、3) 疾病拡散監視体制構築研究、の 3 つの手法を導入して社会実装に至る成果を計画している。

#### ③ 当初の計画(全体計画)に対する現在の進捗状況

当初の計画は、当該研究項目は 3 年目からの開始を予定しているため、現在のところは特記すべき進捗は無い。しかしながら、研究代表者である狩野、参加者の神馬・小林らは、それぞれの課題を意識した情報収集を、各種関連学会や会議への参加をもって開始している。

#### ④ カウンターパートへの技術移転の状況

特記する内容は無い。

#### ⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況(あれば)

特記する内容は無い。

### 3. 成果発表等

(1) 原著論文発表

- ① 本年度発表総数(国内 0 件、国際 0 件)
- ② 本プロジェクト期間累積件数(国内 0 件、国際 0 件)
- ③ 論文詳細情報  
なし

(2) 特許出願

- ① 本年度特許出願内訳(国内 0 件、国際 0 件、特許出願した発明数 0 件)
- ② 本プロジェクト期間累積件数(国内 0 件、国際 0 件)

### 4. プロジェクト実施体制

①研究者グループリーダー名:

狩野 繁之 (独)国立国際医療研究センター 研究所 熱帯医学・マラリア研究部 部長

②研究項目

- 1. マラリア、メコン住血吸虫症、タイ肝吸虫症のより精度の高い診断法(PCR 法・LAMP 法)の開発を行う。
- 2. マラリア、メコン住血吸虫症、タイ肝吸虫症の疫学状況の変化、並びに病原体と媒介生物の集団レベルでの遺伝的構造変化の経時的・空間的モニタリングを行う。
- 3. マラリアの薬剤耐性の出現と拡散のメカニズムを解明する。
- 4. 地域の行政機関と協力して、開発した診断技術により得られた疫学データに基づく住民の健康教育、マラリア、メコン住血吸虫症、タイ肝吸虫症の効果的サーベイランスシステム強化、疾病流行拡散制御方法の考案、並びに再流行の監視体制を構築する。
- 5. マラリア、メコン住血吸虫症、並びにタイ肝吸虫症の制圧のためにラオス国の研究者と保健分野の行政官の人材育成を促進する。

以上