

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

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 (所属はプロジェクト当時のもの)

2-1 日本側研究代表者: 吉田 真一 (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. プロジェクトの概要

本プロジェクトでは、地球規模課題であるレプトスピラ感染症のコントロールを目指し、①ヒト・家畜・野生ラット・野犬の抗体検査等による感染実態と病態形成のメカニズムの解明、②レプトスピラ感染に伴う疾病負担と経済的負担の分析、③ベッドサイドや外来で迅速かつ簡便に確定診断できる診断キット、多様な血清型に有効な DNA ワクチン、流行株から調製する不活化ワクチンおよび成分ワクチンの開発に取り組んだ。

本プロジェクトは下記4つのサブグループから構成された。

- 1) 微生物学的研究グループ
- 2) レプトスピラ症の疫学と疾病負担グループ
- 3) 環境因子の解析グループ
- 4) 啓発活動グループ

4. 評価結果

プロジェクトの終了後も、日本国内で感染実態と病態形成メカニズム解明に向けた研究が展開され、顕著な成果が継続的に公表されている。特に、レプトスピラ培養法の改良等によって土壌からの検出効率を向上させ、新種の同定等に結び付けたことは重要な研究成果である。さらに、フィリピン・日本両国の参画メンバーが各所属機関にて昇格しており、自主的に研究が遂行できる体制が構築されつつあることも望ましい成果と考える。

一方で、プロジェクト終了時に高く評価された「抗原検出診断キット・MCAT 抗体検出法の実装」や「ワクチン開発」は現時点も実現されていない。従って、本プロジェクトの上位目標であった「レプトスピラ感染症の地球規模での予防・コントロール」は未達成であり、社会実装の面においては引き続きの努力が必要と考える。

4-1. 研究の継続・発展

本プロジェクトでは、①ヒト・家畜・野生ラット・野犬の抗体検査等による感染実態と病態形成のメカニズムの解明、②レプトスピラ感染に伴う疾病負担と経済的負担の分析、③ベッドサイドや外来で迅速かつ簡便に確定診断できる診断キット、多様な血清型に有効な DNA ワクチン、流行株から調製する不活化ワクチンおよび成分ワクチンの開発が行われた。

①の感染実態と病態形成のメカニズム解明では、プロジェクト終了後も動物実験（ハムスター感染モデル）が継続されており、経気道的にレプトスピラが感染することが明らかになった。加えて、経気道的な感染によるレプトスピラ症の動態が、経皮感染後の動態とは異なることを明らかにしており、これが原因でレプトスピラ集団感染時の「患者によって主症状・重症度に違い」につながる可能性が示唆されている。

また、②の疾病負担と経済的負担の分析では、本プロジェクトで用いられた「保健医療活動の戦略や計画を的確に決定する保健調査手法（KAP 調査）」が、現在もカウンターパートのフィリピン大学公衆衛生学科に引き継がれており、学部生の調査演習などで活用されている。

③のワクチン開発では、レプトスピラ症の診断キットとして開発したモノクローナル抗体による免疫クロマトグラフィー法は実用化に至っていない。これは、フィリピン国内でのマイクロカプセル担体が入手困難であること、モノクローナル抗体の活性が弱いことが原因であると考えられている。また、リアルタイム PCR 法（迅速診断キット）も実用化レベルのものが開発されているが、現地の患者数が限られていることが原因で実用化には至っていない。

以上の進捗状況から、プロジェクト終了後も当該分野の研究活動は順調に継続されており、学術的なアウトプットが十分に発出され続けているといえる。他方で、診断キットや各ワクチンの上市には至っておらず、社会実装面における成果には引き続き注力が必要であると考えられる。

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

本プロジェクトにおいて、レプトスピラが水環境よりも土壌中から分離されることが多いことが判明した。この傾向について、プロジェクト終了後も関連調査を継続し、水中細菌と考えられてきたレプトスピラが土壌細菌であることが明らかになった。また、本プロジェクトでは選択剤の組み合わせを新しくすることで選択培地（STAFF）を改良し、土壌・環境水からレプトスピラを高い確率で分離することに成功した。プロジェクト終了後、改良された選択培地は世界中に普及しており、プロジェクト期間中に発表された当該分野の投稿論文4本は、これまでに73回も引用されている。

加えて、本プロジェクトの研究メンバーは上記の選択剤を使用し、環境中から新たな菌種（4種）を発見・培養した。発見された4種の新菌種のうち3菌種について、国際学会および論文で報告されている。また、世界各地の環境中からもレプトスピラの新種が発見されて

おり、プロジェクト終了時の登録数 22 菌種から 64 菌種にまで増加した（2020 年度時点）。

その他にも、レプトスピラ症と腎不全の関連に関する研究成果が投稿されるなど、レプトスピラ病態解明に向けた研究成果が当該課題解決に貢献してきたといえる。しかし、これら業績がフィリピンにおけるレプトスピラ対策に反映された実績は認められず、上位目標（プロジェクト終了後、5-10 年で実現することを想定した目標）である「レプトスピラ感染症の地球規模での予防・コントロール」に向けた研究・取り組みがプロジェクト終了後に進んだとは言い難い。

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

レプトスピラ症調査のために作成された KAP 調査票が、プロジェクト終了後もフィリピン大学で活用されている。また、LepCon ラボで実施されたトレーニングとその際に用いられた実技・実習テキスト類がその後も利用されている。

しかし、フィリピンにおけるヒト用ワクチンは実用化には至っておらず、同国政府が本プロジェクトの成果を十分に活かした感染症対策を講じているとも言い難い。水系・土壌細菌であるレプトスピラを無くすことは不可能であり、疾患のコントロールには感染予防の強化が必要である。そのためには迅速診断法・ワクチンによる予防法の実装が必要と考える。今後もワクチン上市に向けた診断薬メーカー等との連携を期待する。

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

本プロジェクトの参画メンバーが 2001 年に旧 JST（科学技術振興事業団）へ提出した報告書「Lepto-spirosis Control in the Philippines」は、現在もフィリピン大学や WHO 西太平洋事務局で参照されており、当該感染症の予防・制圧の自立的な推進の一助となっている。

また、フィリピンに構築した LepCon ラボが現在も活用されており、多くの研究者が継続的に交流を続けている。SATREPS に取り組んだ複数の日本側若手研究者も大学・研究機関の上位職に就いているおり、本プロジェクトがフィリピン・日本両国の人材育成に大きく貢献したといえる。

4-5. 国際科学技術協力の強化、科学技術外交への貢献等

レプトスピラの研究者が少ない中で、日本の研究者を束ね、フィリピンで若手研究者を育成した功績は大きいといえる。プロジェクト終了後も、当該分野の研究活動は順調に継続されており、学術的なアウトプットが十分に発出され続けている。しかしフィリピンにおけるヒト用ワクチンは実用化には至っていない。今後もワクチン上市に向けて診断薬メーカー等との連携など、社会実装面における成果の創出には引き続き注力することを期待する。

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	高潮に覆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人材の育成	齋藤光正准教授とSharon Villanueva研究員は今後のレプトスピラ研究を国際的にリードできる。MD-PhDコースの宮原敏くん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15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。

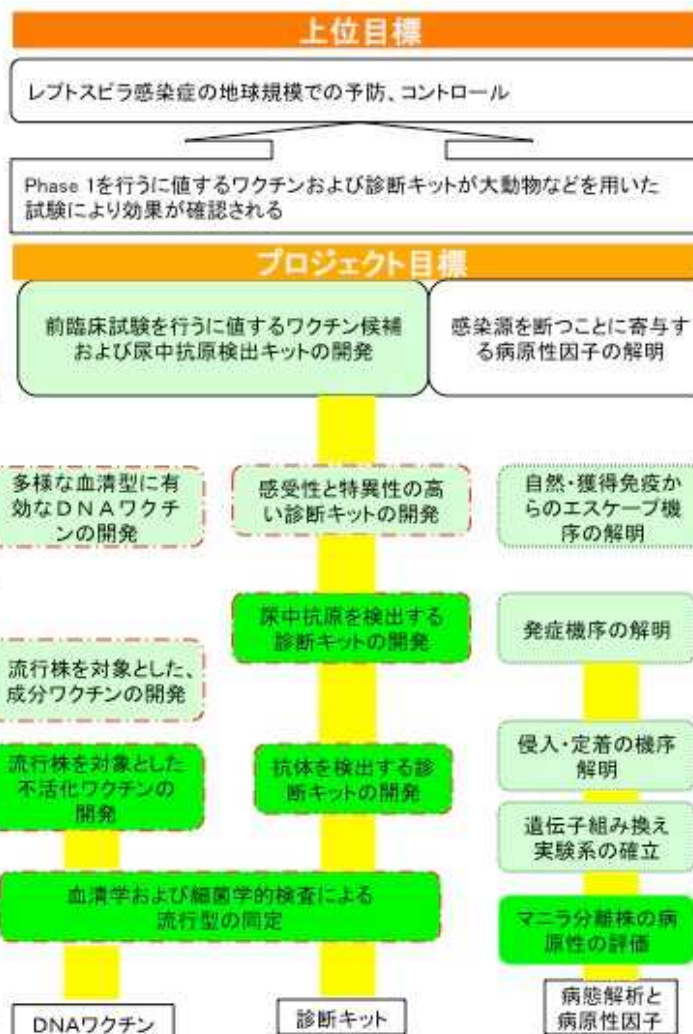


図1 プロジェクト終了時における成果目標シートと達成状況