

案件名	シャーガス病治療薬開発能力向上
派遣専門家	山田裕之
所属機関	国立保健医療科学院 地域医療システム研究分野・協力研究員
相手国研究機関	エルサルバドル科学研究センター(Centre for Scientific Research of El Salvador (CICES))

シャーガス病治療薬開発能力向上

(平成 23 年 8 月 ～ 12 月)

今回の派遣は、平成 23 年 8 月 6 日から 12 月 18 日までの間、中米にあるエルサルバドル共和国(以下、エルサルバドル国)において『シャーガス病治療薬開発』の一環として行われた。

シャーガス病はアメリカ型トリパノソーマ *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) の感染による寄生虫疾患で、エルサルバドル国内の感染者は 232,000 人と推測されている。多くが貧困層の住む藁葺き屋根や土壁の家屋に生息する、吸血性カメムシ(サシガメ)を通じて感染するため、「貧困層の病気」と呼ばれている。感染後まもなく壊死性の潰瘍や臉の浮腫等の急性期症状が見られることもあるが、多くは無症状のまま慢性期に移行し、循環器系疾患を併発し死に至る疾患である。他の中米 5 カ国のシャーガス病血清陽性率が 1.0% 以下であるのに対し、エルサルバドル国における血清陽性率は 2.7% と高く、また、国内の他の感染症の陽性率と比較しても高い(B 型肝炎 (0.24%)、C 型肝炎 (0.32%)、HIV (0.09%)、梅毒 (0.83%)。国内感染者の多くは成人の慢性患者であるが、既存の 2 つのシャーガス病治療薬は急性期患者と 15 歳未満の慢性患者のみに有効であり、またその低い薬効と強い副作用から、シャーガス病治療薬の新薬開発が地球規模で望まれている。

エルサルバドルでは、2009 年 6 月に発足した新政権が国内の研究を促進し、科学技術の革新を図ることを目的として、教育省管轄下にエルサルバドル科学技術センター(CICES)を設立した。CICES の研究課題の一つに、シャーガス病に対する新しい治療化合物の開発が含まれている。また、2009 年に作成された保健省の 5 カ年計画にも、シャーガス病の科学技術研究の強化が挙げられていることから、「シャーガス病治療薬開発」は教育省のみならず保健省の開発計画とも合致しており、国をあげて推進すべき課題となっている。

そこで、本プロジェクトでは、CICES 研究室において、シャーガス病に対する新しい治療化合物の開発を行う実験環境と人材育成の構築を支援することを目的としている。

今回の派遣では、CICES の現状を確認しながら、以下の内容を目的に活動した。

- a. エルサルバドル科学技術センター(CICES)の実験環境整備に関し指導する
- b. *T. cruzi* の昆虫内型(エピマスティゴート)の培養を指導する

- a. 派遣当初、実験室として使用予定であった建物は、分子生物学的・生化学的実験が行える環境ではなかった。そのため、【防風・防塵の面から見た実験室のドアや窓の形式、各実験内容に適した設備、建物自体の防犯】等の指導を行い、分子生物学的・生化学的実験のための環境を整備する能力を強化した。しかし、派遣半ばに近隣住民から建物を実験室として使用することへの反対があり、予定していた建物自体が使用できなくなった。

現在は、条件に合致した建物を CICES のスタッフと共に見つけたが、候補施設が実験室として使用できるかを確認中である。

- b. 今まで、エルサルバドル国内で、*T. cruzi* のエピマスティゴートを培養できる環境が整っていなかったため、培養実験室の建設に先立ち、エルサルバドル国立大学内で、日本から持ち込んだ *T. cruzi* の実験株を培養するための実験環境を整え、CICES 職員に対し単独で作業できるように指導を行った。しかし、培養液などの試薬類は、日本から持ち込み継代を行っている。今後継続的な実験を行うためにも、国内で必要な試薬類の購入について現在確認中である。



*T.cruzi*を培養しているエルサルバドル国立大学



C/Pが *T.cruzi* を カウントし培養している



CICES の事務室(女性が C/P です)

案件名	シャーガス病治療薬開発能力向上
派遣専門家	北 潔・山田裕之
所属機関	東京大学 大学院医学系研究科・教授 国立保健医療科学院 地域医療システム研究分野・協力研究員
相手国研究機関	エルサルバドル科学研究センター(Centre for Scientific Research of El Salvador (CICES))

シャーガス病治療薬開発能力向上

(平成 24 年 3 月)

前回の派遣(平成 23 年 8 月 6 日から 12 月 18 日)に引き続き、平成 24 年 3 月 5 日から平成 25 年 3 月下旬までの予定で専門家として従事している。

1. 目的

教育省管轄下に設立したエルサルバドル科学技術センター(CICES)において、シャーガス病に対する新しい化学療法剤の開発を行う実験環境と人材育成の構築を支援するために活動を行っている。

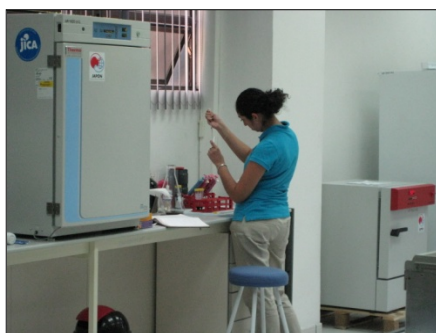
2. 赴任から現在までの活動内容

4 月から新人研究員が加入し、シャーガス病の病原体である *Trypanosoma cruzi* の培養方法と細胞数測定の指導を行った。未経験者ではあったが、何度か操作を繰り返すうちにスキルを身に付け、単独で実験を行えるようになった。また、定期的な抄読会を開始し、実験手技のみでなく研究の進め方や論文の読み方についても指導を行っている。

前派遣時に発注した高圧蒸気滅菌器や恒温培養器などの大型機器が 4 月までに搬入された。エルサルバドル国では、国内在庫がある機器・試薬類は少なく、大半は輸入する必要がある。また、購入可能な場合も発注から最低 3~4 か月時間がかかる。特に、価格が低い試薬類や温度管理が必要な試薬は、入手不可能な場合が多く、今後の購入ルートの開拓が重要である。そのため、生化学的・分子生物学的実験を行うための能力向上の意味から、必要最小限の常温及び冷蔵保存の試薬類を JICA と協力し日本で購入を行いエルサルバドル国へ供与した。

実験室用のスペースは、3 月の時点でエルサルバドル国立大学(UES)内に一時的ではあるが確保することが出来た。前派遣時から半年も経たずに実験室用のスペースを確保できたことは、エルサルバドル国側のシャーガス病研究に対する熱心さが高いゆえであると考えられる。現在、このスペースを実験が行える環境に整備しながら使用している。

最終的な実験施設については、7 月に教育省が設置予定地を決定し、具体的な交渉を行っている。設置予定地は、アクセス用の新たな道路建設も進んでおり、周囲の環境なども含め立地条件は決して悪くはないとの印象を受けた。



研究中の新人研究員



整備中の CICES 実験室

3 月と 7 月に、東京大学大学院医学系研究科教授である北専門家(北潔)が短期で 2 回赴任した。3 月は、エルサルバドル教育省副大臣、CICES ラボラトリーのコーディネーター(本案件カウンターパート)、UES 科学研究評議会議長とともに、本案件の現状と今後についての確認を行った。7 月は、CICES 主催で開催したシンポジウム「DÍA NACIONAL DE CHAGAS 2012 (National day of Chagas)」で講演を行い、前回同様に本案件の進展について、今後の計画、問題点とその解決策なども含め意欲的かつ効果的な討論を行った。



シンポジウムに参加する北潔専門家

本案件では、既存のシャーガス病治療薬の新規合成経路を開発している研究班にも協力し、現在使用されている抗トリパノソーマ薬ベンズニダゾールを低コストで合成するための研究に必要な出発材料となる化合物等エルサルバドル国内で購入不可能な試薬の提供も行っている。

3. 今後について

エルサルバドル国側が自らシャーガス病治療薬開発に取り組む能力が強化されることを期待し、生化学的・分子生物学的実験を行うための実験環境の整備や能力向上などの支援を引き続き行う。

案件名	シャーガス病治療薬開発能力向上
派遣専門家	山田 裕之・北 潔
所属機関	やまい歯科クリニック(※) 東京大学 大学院医学系研究科・教授
相手国研究機関	エルサルバドル科学研究センター(Centre for Scientific Research of El Salvador (CICES))

※派遣時の所属先

シャーガス病治療薬開発能力向上

(平成 24 年 5 月 ~ 8 月)

前回の派遣(平成 24 年 3 月 5 日から平成 25 年 3 月 31 日)に続き、平成 25 年 5 月 8 日から平成 25 年 8 月 5 日までの間、専門家として従事した。東京大学 北教授は、平成 25 年 5 月 20 日から 25 日までの間、専門家として従事し、本プロジェクトの進捗状況及び終了時セミナーに参加した。

1. 活動内容

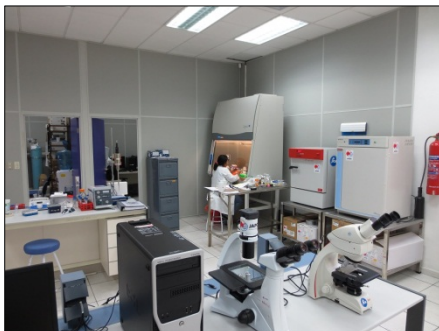
前回までの報告で、①エルサルバドル共和国(「エ」国)に新設された教育省管轄の国立エルサルバドル科学技術センター(CICES)に対し支援を行っていること。②本プロジェクト開始時は 1 名しか居なかった生命科学研究を行うことのできる研究員が、教育省の努力により予算を確保することでできたため、2012 年 4 月から 2 名の新人研究員を雇用し、3 名体制になったこと。また、③実験室も国立大学内に確保することができ、同時期に機器類の搬入も始まり、本プロジェクトが開始されてから 8 か月後ようやく、研究員達へ計画していた実験と指導が出来る環境が整い始めたことを報告した。



CICES 実験室が設置されている
国立大学の施設外観

その後も、「エ」国側の協力のもと実験環境整備と実験は進み、シャーガス病治療薬開発を行うために必要な基礎実験の実施指導を計画通り行うことが出来た。そのため、研究員達の基礎的な能力は着実に向上した。具体的には、論文抄読会による基礎研究における論理的な思考能力の向上、*Trypanosoma cruzi*(*T. cruzi*) エピマスティゴートの培養、*T. cruzi* エピマスティゴートを用いた薬剤による増殖阻害作用の検証実験、TcDHOD の精製、遺伝子の取り扱い実験を実施し、それぞれ指導した。これらの知識や技能はすべての基礎生命科学の実験に応用できるため、「エ」国側の基本的な微生物・遺伝子・タンパク質を取り扱う全般的な生化学的・分子生物学的基礎研究能力も格段に向上し、自らの手でそれらの実験を実施できる水準にまで達したと考えられた。

また、CICES の化学合成班では、「エ」国の教育省副大臣を含めた研究者が考案する、既存治療薬ベンズニダゾールの低コストな合成経路の開拓を目指しており、そのための出発原料を本プロジェクトの予算で提供した。その結果、ベンズニダゾールの合成に成功し、本プロジェクトで確立した【*T. cruzi* エピマスティゴートを用いた阻害作用の検証実験】で、阻害作用を確認することが出来た。この業績は、本プロジェクトと「エ」国との協力の具体的成果である。



CICES 実験室の概要



研究員 3 名



T. cruzi エピマスティゴートを用いた薬剤による
増殖阻害作用の検証実験

本プロジェクト終了時には、「エ」国の基礎生命科学研究の基盤づくりに大きく貢献したため、「エ」国の教育省副大臣からは、JSPS/JICA プロジェクト及び東京大学からの支援に大変感謝し、喜んでいるとの言葉を直接頂いた。

2. 所感

本プロジェクトを終了時には、当初予定していた実験や指導を、ほぼ完了できたことに対し、「エ」国教育省及びカウンターパートの協力を非常に感謝している。教育省側は研究室を建設するために予算確保に動いているが、継続した生命科学実験を行うには、さらなる研究者の確保と質の向上、リーダーとなりうる博士号取得者が必要であると考えます。そのためには、持続的な支援が必要である。また、CICES が合成した化合物も、今後中南米のシャーガス病制圧の大きな一歩に繋がる可能性があり、「エ」国側も特許取得に向けて準備し、大量精製のために他国との協力を模索している。「エ」国に最新の実験室 CICES が設立され整備された今、シャーガス病に対する新しい化学療法剤の開発を行う実験環境と人材育成の構築を支援するための活動を、今後も日本が継続して協力をしていただきたいと望んでいる。



教育省副大臣 Dr. Handal とのミーティング
左から:東京大学教授 北潔専門家、教育省副大臣 Dr. Handal、山田裕之専門家、
カウンターパート Dr. Santa