

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月30日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
長崎大学・医歯薬学総合研究科
[職・氏名]
准教授・井上 信一
[課題番号]
JPJSBP 120197730

1. 事業名 相手国: インド (振興会対応機関: DST) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 三日熱マラリアの重症化における自然免疫様細胞 $\gamma\delta$ T 細胞の役割の解明

(英文) Role of gamma-delta T cells in patients with complicated malaria due to Plasmodium vivax

3. 共同研究実施期間 令和元年 6 月 30 日 ~ 令和5年 3 月 31 日 (3 年 10 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Postgraduate Institute of Medical Education & Research

・ Professor and Head ・ Rakesh Sehgal

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		1,980,000 円
内訳	1年度目執行経費	980,000 円
	2年度目執行経費	750,000 円
	3年度目執行経費	250,000 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	5 名
相手国側参加者等	2 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1 年度目	1		2 (2)
2 年度目	0		0 (0)
3 年度目	0		1 (0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

マラリアは、熱帯・亜熱帯地域を中心として世界的に流行しており、毎年2億人以上が新たに感染し、そのうち40万人以上が死亡する。未だに有効なマラリアワクチンの開発に成功していないことなどから、マラリア撲滅に向けての道のりは未だに不透明な部分が多い。このような現状を打破するためには、マラリア防御免疫を詳細に解明することが極めて重要となる。インドでは、通常良性マラリアとなる三日熱マラリアが重症化する症例がしばしばみられる。この三日熱マラリアの重症化因子を特定することを目的として、相手国代表者(Sehgal 教授)と2013年から共同研究をスタートしている。この間に、日本側代表者の井上は、相手研究機関(PGIMER・インド)においてフローサイトメーターを用いた実験の技術移転をおこなった。この技術を元に、インド側の若手研究者である Shalika は、この数年間にマラリア患者サンプルを用いた解析実験をおこなってきた。その結果、我々は、三日熱マラリアの重症化に $\gamma\delta$ T 細胞が関連している可能性を示す基礎的なデータを得ることができた。研究期間を通しての交流目標と実施状況を以下に列挙する。

【目標 1】日本側研究者(井上、由井、ガンチメグら)は、マウスを用いてマラリア防御免疫機構の解明を進める。特に若手研究者のガンチメグを中心として解析を進める。

→本研究交流により、これらを実施することができた。

【目標 2】日本側研究者(井上)は、マラリア流行時期にインドに赴く。インド側の若手研究者(Shalika)に対する技術指導をおこなうことで、マラリア患者サンプル解析を促進させる。

→本研究交流により、患者サンプル解析を進めることができた。

【目標 3】日本側研究者(井上)はインド滞在時に教育講演をおこなう。

→インドに渡航した際に教育講演を行った。

【目標 4】インド側の研究者(Sehgal 教授)は、日本に赴き、日本側研究者(井上、由井、ガンチメグ、小林、新倉)と今後の研究の打ち合わせをおこなう。

→インド側研究者の Sehgal 教授と Shalika は、日本に渡航した際に長崎大学において井上、由井、ガンチメグ、小林らと研究の打ち合わせを行なった。また、その他の長崎大学の研究者とも交流を行なった。

【目標 5】インド側研究者(Sehgal 教授)は日本滞在時に講演をおこなう。

→インド側研究者は Sehgal 教授と Shalika は、日本に渡航した際に長崎大学において講演を行なった。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本事業による共同研究により、軽症三日熱マラリア患者と重症三日熱マラリア患者の末梢血単核球分画を比較解析したところ、重症患者において T 細胞中の $\gamma\delta$ T 細胞の割合が低下していることがわかった。また、軽症と重症に関わらず T 細胞の割合自体が低下していた (T Lymphopenia)。これらのことから軽症、重症の患者体内の免疫応答にはともに炎症が起きていることが推測される。ただし、軽症と重症で $\gamma\delta$ T 細胞の割合に違いがあることは、軽症と重症で炎症に質的な違いがあることを示唆している。これらに関しては、現在論文作成中である。この結果をもとにして、三日熱マラリアでは、宿主免疫応答において炎症の発症とそれに関連する細胞の働きが重症患者と軽症患者では異なり、そこに $\gamma\delta$ T 細胞が関連していることを仮説として提唱した。この仮説を、単一細胞レベルで詳細に解析するシングルセル RNA シークエンス解析を用いることで明らかにすることを目指す予定である。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

本事業を始める以前からインド側研究者とは共同研究を進めていたが、本事業の学術交流を通じて相手国研究機関を訪問し、研究室の大学院生やスタッフとより親密に交流することでより深い理解と友好関係を構築することができた。国際的な共同研究は、その継続性が非常に重要となる。特に、大学院生や准教授などの若い研究者との交流は今後の共同研究の継続に大きく役立つと考えられる。インド側研究者の Sehgal 教授とは本年 2 月に日本で会議を行い、この共同研究をさらに継続・発展させていくことを確認している。これに関連して、インド側研究者に Mewara 准教授(PGIMER 医寄生虫学教室に所属)を加えて、更なる共同研究の発展に向けて研究費(科研費/海外連携研究)の申請を行っている。また、今後も二国間交流事業を活用できればと考えている。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

アフリカや東南アジアを含めて世界的には熱帯熱マラリアが流行している。一方で、インドや南米では三日熱マラリアが主に流行している。治療が遅れると重篤化する熱帯熱マラリアと異なり、三日熱マラリアは一般的には重症化しない良性マラリアと言われているが、近年のインドでは、三日熱マラリアの重症化がしばしば確認されている。したがって、本事業で注目する三日熱マラリアがどの様に重症化するのか、その病態の仕組みを解明することは国際貢献へと繋がる。また、日本国とインド国それぞれの研究者が相手国に渡航した際には、それぞれの文化的な背景を紹介することで、文化交流を進めることとなった。重要なパートナー国であるインドを相手にしたこれらの活動は、それぞれの社会的結びつきをより強めるものであり、大きな社会的貢献となった。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

若手研究者のガンチメグは新型コロナウイルスの影響により実際には相手国のインドへは渡航は実施出来なかった。しかし、ガンチメグはインド国で得られたデータの解析を中心的行なってもらった。また、インド側研究者が来日した際には、会議を合同で行うことで、研究に関する理解とお互いの親交を深めた。さらに、若手研究者を筆頭著者とした本研究課題と関連した総説論文を発表した。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本事業の実施により、インド国でのマラリア患者サンプルの解析システムを構築することができた。これにより、重症三日熱マラリア患者と軽症三日熱マラリア患者のサンプルを分別して採取、解析することが出来るため、三日熱マラリア重症化の仕組み解明に向けた研究をさらに進めることが可能となった。今後は、海外連携研究(科研費)などのより大きな研究費を獲得することによって、シングルセル RNA シークエンスやマルチプレックスブーズアッセイなどを用いて、三日熱マラリアの重症化における包括的な宿主免疫応答の解明に向けた研究を展開する予定である。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

本事業によりインドとの共同研究が継続されたことにより、その他の財団からの研究費の獲得へとつながった。また、科研費(海外連携研究)への展開を目指して、申請を行なっている最中である。