

研究拠点形成事業 平成 27 年度 実施計画書

B. アジア・アフリカ学術基盤形成型

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	大阪市立大学大学院医学研究科
(ケニア側)拠点機関：	ケニア保健省
(中国側)拠点機関：	広州中医科大学

2. 研究交流課題名

(和文)：熱帯アフリカのマラリア撲滅と開発：ビクトリア湖島嶼の日中ケニア研究ベンチャー
(交流分野：寄生虫学)

(英文)：Malaria elimination and development in Tropical Africa: a research venture of Japan, China and Kenya on islands in Lake Victoria
(交流分野：Parasitology)

研究交流課題に係るホームページ：<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/protozoal-diseases/project/index.html>

3. 採用期間

平成 25 年 4 月 1 日 ～ 平成 28 年 3 月 31 日

(3 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：大阪市立大学大学院医学研究科

実施組織代表者(所属部局・職・氏名)：大学院医学研究科・医学研究科長・荒川哲男

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：大学院医学研究科・教授・金子 明

協力機関：長崎大学熱帯医学研究所

事務組織：経営企画課 外部資金・産学連携担当

相手国側実施組織 (拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

(1) 国名：ケニア共和国

拠点機関：(英文) Ministry of Health, Kenya

(和文) ケニア保健省

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文) Ministry of Health・Deputy Director
of Medical Service・Willis AKHWALE

協力機関：(英文) Kenya Medical Research Institute, Kisumu

(和文) ケニア医学研究所、キスム

(2) 国名：中華人民共和国

拠点機関：(英文) Guangzhou University of Chinese Medicine

(和文) 広州中医大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Research Center for Qinghao (Artemisia
Annua L.)・ Director, Professor・ GuoQiao LI

協力機関：(英文) Chinese Academy of Medical Science

(和文) 中国医学科学院

5. 全期間を通じた研究交流目標

マラリア根絶は、21世紀人類が対峙する Global Health 上の課題である。アジア・太平洋では今般のマラリア対策法強化により、感染者数の減少がみられその撲滅が現実味を帯びてきているが、熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅可能性は未解明の課題である。本研究は究極的にこの命題を日本、中国、および流行国ケニアの研究者が共同で検討するものである。島嶼は対策研究に対して自然の実験場を提供する。コーディネーターの金子は、南太平洋ヴァヌアツ島嶼において持続的マラリア撲滅を過去20年間にわたり現地で検討してきた(Kaneko *Lancet* 2000)。その戦略をケニア・ビクトリア湖高度マラリア流行島嶼に応用することが本ベンチャーの真髄である。その目標に向けて現在金子が在籍する大阪市大医学研究科に日本側研究拠点形成を目指す。その一環としてケニアに研究拠点を展開する長崎大学熱帯医学研究所と全面的な研究協力体制を構築する。相手国拠点機関のケニア公衆衛生省は現地マラリア対策実施機関であり、同じく保健省傘下のケニア中央医学研究所(KEMRI)が学術面で協力している。中国側拠点機関である広州中医科大学は多剤耐性原虫蔓延下の流行地で最も重要な抗マラリア剤であるアルテミシニン¹を1960年代に最初に見出したグループである。そのリーダーである李教授は、マラリア撲滅のためのアルテミシニンを中心とした迅速マラリア撲滅集団治療を提唱しており、それをビクトリア湖島嶼に共同で応用していく。基礎医科学研究で著名なスウェーデン・カロリンスカは金子が2010年まで在籍していた研究所である。そこから Wahlgren らが日本側協力研究者として参画し、現地対策実施研究と並行して進められる人・原虫・媒介蚊の多型研究、分子および血清疫学、アルテミシニンの薬物動態・薬理遺伝学等の基礎研究への貢献と若手研究者育成場所としての機能が期待される。経済開発とマラリア流行の相関が指摘されており(Sachs *Nature* 2000)、マラリアは「貧困のもたらす病」を代表する。その観点から、植民地経済史の立場からマラリア等感染症研究に取り組んできた大阪市大経済学研究科・脇村らのグループを協力機関として取り込む。かように当計画はケニア・ビクトリア湖における島嶼マラリア撲滅実施研究を中心に、生物医科学のみならず社会経済学との研究協力体制を構築し、日中がそれぞれの多角的な特徴を持ち寄り、熱帯アフリカのマラリア根絶という究極の命題に対して高いインパクトの学術研究を持って長期的な貢献ができる研究拠点形成を3年間で目指すものである。

6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

ビクトリア島嶼人口のマラリア感染率

2012年1月以来、5回にわたって Mbita においてマラリア調査を行った。このうち4回の調査は Ngodhe, Kibuogi, Takawiri, Mfangano の4島および陸側 Ungoye 村の同様な人口を対象にした。このうち2014年8月調査のラボにおけるPCR解析は終了していない。1回の調査で総計約2500人全年齢を対象にし、サンプルの約半数が10歳以下の小児である。マラリア原虫検査は、(1) microscopy, (2) RDT, 及び (3) PCR の3法で行われた。総じて原虫陽性率は Ungoye で最も高く、Takawiri, Kibuogi, Ngodhe の3小島では低く、Mfangano では中間であった。Ungoye では陽性率は10歳以下小児で高くその後加齢に従って減少していく高度伝播地域に特徴的なパターンが見られたのに対して、Takawiri, Kibuogi, Ngodhe の3小島ではこの年齢依存パターンははっきりしなかった。これらのデータは多くの原虫感染が submicroscopic であり、低い原虫カウントの感染者が伝播の継続に重要な役割を担っていることを示唆する。

G6PD 欠損症スクリーニング

マラリア撲滅プログラムにおいて、抗三日熱マラリア肝休眠体薬あるいは抗熱帯熱マラリア生殖母体薬としてのプリマキンが見直されている。しかしプリマキン投与がグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損症者において血管内溶血を誘発するリスクが問題となる。G6PD 欠損症者は世界で4億人以上存在し、その地理的分布はマラリア流行地と重なる (マラリア仮説)。現在流行地現場において安全なプリマキン投与のための G6PD 欠損症スクリーニングを可能にする、迅速かつ安価な定量的 point-of-care テストが模索されている。

G6PD Assay Kit-WST (Dojindo)を流行地で実施する際、肉眼観察による誤診のリスク回避しまた女性ヘテロザイゴートにおける中間値判定の問題を解決するために、上記キットに対して簡易型光電比色計とドライバスを用い反応の開始時と終了時の吸光度を測定し、酵素反応量を WST の吸光度変化量として表す事で定量的な結果が得られる事を報告した。しかし、光電比色計の能力不足 (測定可能吸光度0~2) のために、高濃度域で測定値に連続性が得られず、正常活性集団の分布が歪む可能性があった。そこで測定可能吸光度-0.200~3.000 の光電比色計を導入して再検討した。その結果、男性における陰性・陽性の分離は同等であったが、活性正常域の分布の対称性が改善された。

男性陰性者 (hemizygote) の閾値より推定される女性陰性者数は、予想される女性 homozygote 数より3倍ほど多く、女性 heterozygote の一部が関与していることが考えられた。現在これらの生化学的表現型パターンに対して遺伝子解析が進行している

熱帯熱マラリア原虫アルテミシニン耐性モニタリング

近年、アルテミシニンに対する耐性原虫の出現・伝播がカンボジアを中心とする東南アジアで報告されていたが、2014年に K13-propeller 遺伝子はその耐性に関連していることが

Ariey らによって報告された。この報告により *K13-propeller* 遺伝子における点変異（特に C580Y, R539T 及び Y439H）が *in vitro* での parasite survival rate や *in vivo* での parasite clearance rate に相関すること明らかとなった。私達はケニアのビクトリア湖の島々（Kibuogi, Ngodhe, Takawiri 及び Mfangano 島）及び湖畔の集落（Ungoye）で、マラリアの分子疫学調査を 2012-2013 年にかけて展開しており、同時期に収集したサンプルを retrospective に解析した。この解析では 539 サンプルの *K13-propeller* 遺伝子の塩基配列を同定することに成功し、4 種類の非同義置換と 5 種類の同義置換を確認することができた。これらの変異は 5 か所の調査地域で共有されるものは認められなかったが、Mfangano 島で認められた A578S 変異は同地域で半年の時間的解離を認める複数のサンプルで確認できた。今後、経時的に *K13-propeller* 遺伝子のモニタリングを続けることは、今後予定される集団治療が地域原虫集団に与える変化を見極めるうえで重要な課題である。

7. 平成 27 年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

昨年 9 月に KNH/UON-ERC に提出した MDA 実施のための研究計画に対して 11 月に primaquine の安全性等多数のコメントが寄せられた。それらに基づき改訂した研究計画を 1 月に再提出し現在回答待ちである。承認を受けて ビクトリア湖 Ngodhe 島全住民(700 人)を対象にアルテミシニンとプリマキンによる集団治療をおよび薬剤処理蚊帳配布によりマラリア撲滅が達成できるかをみる feasibility study を今年度中に開始する予定である。さらに中国側 Prof Li から Mfangano 島 (25,000 人) および内陸部 Genbe East(10,000 人)を含む MDA 実施地域拡大の提案があった。この拡大 MDA 計画実現に向けて日中瑞ケニアの研究協力体制を構築していく。

<学術的観点>

現地調査：拡大 MDA 計画をふまえて実施前後、島嶼 vs 内陸という形で、住民集団においてマラリア感染に関する寄生虫学、血清学、分子疫学的調査を継続していく。また昨年度は内陸部 Ungoy の熱帯熱マラリア培養株確立に成功したので、本年度は島嶼部 Mfangano の培養株確立をめざす。熱帯熱マラリア生殖母体分布について検討するための濾紙 RNA 採血を試み分子マーカーによる検討を昨年度後半に開始したが、引き続きロンドン熱帯医学校との協力のもとに継続する。

実験室解析：昨年度フィールドにおけるスクリーニングが完了した G6PD 欠損症の遺伝子型の解析を進める。さらに血清疫学的検討をロンドン熱帯医学校の協力でカロリンスカ研究所において継続する。

<若手研究者育成>

昨年度はポストドク、大学院レベルの若手研究者をビクトリア湖研究サイトに派遣したが、学部学生については安全性の配慮から派遣を実施できなかった。本年度は安全性を確保した派遣環境構築に努める。また共同で若手研究者養成にむけた短期コースをカロリンスカ

研で実施したい。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅といった地球規模課題に対する市民の関心を高め参加を呼び掛けるような催しを検討する。

8. 平成27年度研究交流計画状況

8-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 25 年度	研究終了年度	平成 27 年度
研究課題名	(和文) ケニア・ビクトリア湖における島嶼マラリア撲滅 (英文) Island Malaria Elimination in Lake Victoria, Kenya				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 金子明・大阪市立大学大学院医学研究科・教授 (英文) KANEKO Akira・Department of Parasitology, Graduate School of Medicine, Osaka City University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	(英文) EJERSA Waqo D, AKHWALE Willis・National Malaria Control Program, Ministry of Health・Head LI GuoQiao・Research Center for Qinghao (Artemisia Annu L.), Guangzhou University of Chinese Medicine・Director, Professor				
参加者数	日本側参加者数	24 名			
	(ケニア) 側参加者数	10 名			
	(中国) 側参加者数	4 名			
27年度の 研究交流活動 計画	集団治療実施 昨年9月にKNH/UON-ERCに提出したMDA実施のための研究計画に対して11月にprimaquineの安全性等多数のコメントが寄せられた。それらに基づき改訂した研究計画を1月に再提出し現在回答待ちである。承認を受けてビクトリア湖Ngodhe島全住民(700人)を対象にアルテミシニンとプリマキンによる集団治療をおよび薬剤処理蚊帳配布によりマラリア撲滅が達成できるかをみるfeasibility study実施に向かう予定である。これとは別に中国側Prof LiからMfangano島(25,000人)のMDA実施に対して、人的な全面協力の申し出があった。この拡大MDA計画の妥当性をケニア側と話し合うため、Prof Liらの広州グループの参加を得てMDAセミナーを8月17-19日、ナイロビにてMOHと開催する。				
	住民組織の確立 Ngodhe島での集団治療実施、およびcommunity-directed surveillance確立に必要な住民組織の確立を目指すための準備、住民側と綿密な話し合いを				

	<p>持つ。さらに同島における人の移動とマラリア移入パターンを把握するための調査を実施する。</p> <p>Global Malaria Eradication Seminar カロリンスカ研究所にて、6月1-5日間日瑞中ケニア共同で開催する。日本から研究者を派遣するとともに、ケニア、中国から研究者をスウェーデンに招聘する。</p>
<p>27年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果</p>	<p>社会経済開発が停滞するアフリカの現状を改善することは国際社会の責務である。本研究はポストMDGsの目標として熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅可能性を検討するものである。我々は熱帯アフリカ大陸高度マラリア流行地域においてはITNやACT等既存のマラリア対策法スケールアップだけでは不十分であり、さらに地域特異的な対策法の実施が撲滅に不可欠であると考えている。しかしマラリアを「一挙に根絶する”magic bullet”」はない。特異的対策法として何があるか？マラリアワクチンは過去30年間の多数の科学者の努力と資金投資においても未だに流行地で実用されているものはない。RTS/Sワクチンのアフリカにおける試験も期待されていた効果を上げなかった。我々はアネイチウム島で構築してきた住民主導の集団治療と媒介蚊対策による島嶼マラリア撲滅モデルをもってビクトリア湖島嶼に挑戦し、その実現可能性および手法と戦略に関して情報を蓄積し世界へ発信することを目指す。研究対象島嶼においてマラリアを短期集約的に撲滅しそれが維持されることを示されれば、熱帯アフリカで初めての撲滅成功例となり国際的に大きなインパクトが期待される。究極的に熱帯アフリカ高度マラリア流行地におけるマラリア撲滅モデルを国際社会へ提示し、地球規模マラリア根絶に向けたわが国のイニシアチブに対する基盤とする。</p>

8-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「B.アジア・アフリカ学術基盤形成型」地球規模マalaria根絶セミナー (英文) JSPS Core-to-Core Program “B.Asia-Africa Science Platforms “Global Malaria Eradication
開催期間	平成 27 年 6 月 1 日 ~ 平成 27 年 6 月 5 日 (5 日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) スウェーデン、ストックホルム、カロリンスカ研究所 (英文) Sweden, Stockholm, Karolinska Institutet
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 金子 明・大阪市立大学大学院医学研究科・教授 (英文) KANEKO Akira・Department of Parasitology, Graduate School of Medicine, Osaka City University・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	(英文) WAHLGREN Mats・Karolinska Institute・Professor

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (スウェーデン)	
	A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	2 / 21
	B.	2
ケニア 〈人／人日〉	A.	1 / 7
	B.	
中国 〈人／人日〉	A.	1 / 7
	B.	
スウェーデン 〈人／人日〉	A.	3 / 15
	B.	10
合計 〈人／人日〉	A.	7 / 50
	B.	12

- A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）
B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>地球規模のマラリア根絶は、今世紀人類が対峙している Global Health 上の優先課題である。その過程において熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅は最も困難かつ重要な踏み石と考えられるがそのロードマップは未だ見えていない。共同で本課題に対する理解を深めるために若手研究者養成にむけた短期コースをカロリンスカ研究所で継続する。本セミナーは昨年に引き続くものであるが、本年度は特に来年度開始予定の島嶼マラリア撲滅を目指した集団治療を中心とした介入について論議していく予定である。</p> <p>瑞国開催の理由</p> <p>ストックホルム・カロリンスカ研究所は、ノーベル生理・医学賞を選考している世界有数の医学研究機関である。金子明は島嶼マラリア撲滅をテーマにして当研究所の Anders Björkman や Mats WAHGREN らと南太平洋ヴァヌアツを主要なフィールドとして 1992 年以來共同研究を続けてきた。既に 50 を超える共著論文がある。研究拠点形成事業において主要テーマとする熱帯アフリカのマラリア撲滅と開発に関する「ビクトリア湖島嶼の日中ケニア研究ベンチャー」においてもカロリンスカ研究所は日本側協力研究機関として参画している。当研究所にはマラリア研究に関する実績と様々な分野の人材がそろっており拠点形成事業推進に向けた地球規模マラリア根絶に関するワークショップ開催する最適の地と考える次第である。</p>	
<p>期待される成果</p>	<p>ビクトリア湖島嶼マラリア撲滅研究サイトにおける全体計画について話し合う。特に来年度開始予定の集団治療による介入についての方法を明らかにする。さらに関連するアルテミシニン、マラリア伝播の分子および血清疫学および社会経済学的研究の進捗状況を明らかにする。これらを通じて地球規模のマラリア根絶について若手研究参加者の理解を深める。これらはケニア・ビクトリア湖における島嶼マラリア撲滅実施研究を中心とした研究協力体制構築の基盤となる。</p>	
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>カロリンスカ研究所</p>	
<p>開催経費 分担内容</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 外国旅費 消耗品</p>
	<p>(スウェーデン(日本))側</p>	<p>内容 会場費 消耗品</p>
	<p>(ケニア) 側</p>	<p>内容 負担なし</p>
	<p>(中国) 側</p>	<p>内容 外国旅費</p>

整理番号	S-2
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「B.アジア・アフリカ学術基盤形成型」迅速マラリア撲滅セミナー
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “B.Asia-Africa Science Platforms “Fast Malaria Elimination Seminar
開催期間	平成27年 8月17日 ~ 平成27年 8月19日(3日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) ケニア、ビタ、昆虫生理生態学国際センター (ICIPE)
	(英文) Kenya, Mbita, International Center for Insect Physiology and Ecology (ICIPE)
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 金子 明・大阪市立大学大学院医学研究科・教授
	(英文) KANEKO Akira・Department of Parasitology, Graduate School of Medicine, Osaka City University・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	(英文) OMAR Ahmedeen・Unit of Malaria Control, Ministry of Health・Head of Research

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (ケニア)	
	A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	3/ 21
	B.	
ケニア 〈人／人日〉	A.	5/ 15
	B.	15
中国 〈人／人日〉	A.	2/ 14
	B.	
スウェーデン 〈人／人日〉	A.	2/ 14
	B.	
合計 〈人／人日〉	A.	12/ 64
	B.	15

- A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）
 B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>地球規模マラリア根絶は、今世紀人類が対峙する Global Health 上の優先課題である。国連開発ミレニアム目標（MDG s）では患者および死者数を 2015 年までに 75%減少させることが掲げられてきた。今般の対策法強化により感染者数の減少が流行地各地で報告されてきており、アジア・太平洋では究極の目標であるマラリア撲滅が見えてきた。しかし熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅は困難かつ重要な踏み石と考えられ、そのロードマップは未だ見えていない。本セミナーはポスト MDG s におけるこの課題に対して日中瑞および流行国ケニアの研究者が共同で検討する。ビクトリア湖高度マラリア流行島嶼をモデルとしてマラリア撲滅に挑戦する研究計画に対して、マラリア撲滅についての概念、技術的な側面について理解を深めることを目的とする。</p>	
<p>期待される成果</p>	<p>ビクトリア湖島嶼部および内陸部でのアルテミシニンとプリマキンによる集団治療と薬剤処理蚊帳配布を組み合わせた短期集約対策の今年度実施に向けて、マラリア撲滅に関する共通概念を日中瑞ケニアの共同研究者間で確認する。また集団治療実施に関する人的および技術的基盤を現地に形成する。</p>	
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学分野 ケニア保健省国家マラリア対策プログラム</p>	
<p>開催経費 分担内容</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 外国旅費 消耗品 その他</p>
	<p>(ケニア) 側</p>	<p>内容 国内旅費 会議費 消耗品</p>
	<p>(中国) 側</p>	<p>内容 外国旅費</p>

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

平成27年度は実施しない。

8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当なし

9. 平成27年度研究交流計画総人数・人日数

9-1 相手国との交流計画

派遣先 派遣元	日本 <人/人日>	ケニア <人/人日>	中国 <人/人日>	スウェーデン (日本側) <人/人日>	合計 <人/人日>
日本 <人/人日>		3/55 (1/20)	()	4/40 (2/14)	7/95 (3/34)
ケニア <人/人日>	()		()	1/7 ()	1/7 (0/0)
中国 <人/人日>	()	(2/14)		(1/7)	0/0 (3/21)
スウェーデン(日本側) <人/人日>	()	4/100 ()	()		4/100 (0/0)
合計 <人/人日>	0/0 (0/0)	7/155 (3/34)	0/0 (0/0)	5/47 (3/21)	12/202 (6/55)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

9-2 国内での交流計画

2/4 <人/人日>

10. 平成27年度経費使用見込み額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	0	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	4,320,000	
	謝金	220,000	
	備品・消耗品購入費	2,220,000	
	その他の経費	40,000	
	外国旅費・謝金等に係る消費税	0	
	計	6,800,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		680,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		7,480,000	