

## 18章 長崎大学／

### 大学感染症研究プロジェクト・グローバル COE プログラム

#### 1. 大学感染症研究プロジェクト

文部科学省が行う新興感染症研究ネットワーク事業の一環として、長崎大学熱帯医学研究所がベトナム国立衛生疫学研究所（NIHE）と協力し、感染症研究のためのプロジェクトを立ち上げた。長崎大学からは研究者 6 名と事務官 1 名がベトナムに滞在して参加しており、山城教授はそのリーダーを務めている。同プロジェクトでは、鳥インフルエンザのような人間と動物の間で感染する人獣共通感染症や、下痢などの腸管感染症研究の他、複数のテーマの研究が同時に進められている。長崎大学がこれらの研究のためのフィールドとしてベトナムを選んだのは、既に 25 年近く続いてきた協力関係の実績や、日本に比べて豊富な臨床数ということ以外に、ベトナムの文化的・生物学的要因もあるという。

「ベトナムは生物学的に多様であるばかりでなく、財産として住居の近くに豚を飼う習慣があったり、豚や鶏、アヒルなどの異なる種類の動物を一緒に飼育する混合飼育が盛んだったりと、動物と人、異種動物間の距離が近いんです。あくまでも仮説の域は出ませんが、人獣共通感染症をはじめとする、私たちの感染症研究に適したフィールドなのではと考えています」（山城教授）。

山城教授は、2006 年からベトナムで、ハノイにおいて『新興再興感染症臨床疫学研究拠点・ベトナムにおける長崎大学感染症プロジェクト』に従事している。山城教授が現在取り組んでいるテーマは以下のとおりである。

1 つ目は抗体製剤の研究である。抗体製剤とは、ワクチンが特定の病気に対する体内の抗体を増やし、その病気にかかりにくくするのに対し、ダイレクトに抗体を患者に接種させることで、短時間での効果をあげようというものである。

2 つ目は、まだ始まったばかりの鳥インフルエンザ研究。発生前から一定の地域を恒常的に調査・分析し、発生の瞬間をつかまえ、発生メカニズム解明につなげることをねらっている。

3 つ目が子どもの下痢の研究だ。「個々のウィルスや細菌に着目するのではなく、私たちはあらゆるタイプの下痢を網羅的に調査・分析することで、小児下痢の全体像を浮かびあがらせることを目指しています。子どもに焦点を当てたのは、下痢で亡くなるのは圧倒的

に子どもが多く、研究の必要性を痛感していたからです。2007 年末にハノイで腸管感染症が流行した際にはいち早く研究を進め、流行制圧への重要な情報を公衆衛生当局に提供することができました」(山城教授)。

以下、ベトナムにおける長崎大学感染症研究プロジェクトについて概要を記す。

#### (1) 長崎大学-NIHE 研究協力の歴史

- ・ 日本脳炎ワクチン製造、安全評価方法に関する技術支援
  - 85 年～98 年
  - 五十嵐教授 (85～95 年)、森田教授 (95～98 年)
  - WHO の支援
  - 年間 400 万ドースのワクチン生産量
- ・ 日本学術振興会拠点大学方式による学術交流
  - 00 年～
  - ベトナムにおける熱帯性感染症の新興・再興の要因とそれに基づく対策
  - NIHE スタッフの感染症診断、研究体制への支援
- ・ 21 世紀 COE プログラム
  - 00 年～
  - 熱帯病・振興感染症の地球規模制御戦略拠点
- ・ 長崎大学研究者の科学研究費補助金を用いた共同研究の投入

#### (2) NIHE 側研究協力体制

- ・ NIHE 内 3 デパートメントとの研究協力体制が確立されている
  - 動物由来班: Virology、昆虫由来班: Epidemiology、経口感染症班: Microbiology、ヒトヒト班: 副所長直轄および Microbiology
  - 施設の提供
  - スタッフの投入
  - ヒューマンネットワークの提供
- ・ NNFL 設置場所の提供
  - NIHE 本館 3 階 2 部屋
  - 06 年 3 月 17 日開所式
  - 来年度中に建築中のハイテクセンターに移転予定

- ・ NIHE 側プロジェクト・マネージャーの設置

ープロジェクト関連手続きの窓口

- ・ 運営委員会の開催

ー1月に1回程度

### (3) NNFL 管理運営に関する資料

- ・ 拠点プログラムにほぼ専属に参加する NIHE 職員：7 人（動物由来班 1 人、昆虫媒介班 1 人、経口感染症 3 人、ヒトーヒト感染班 2 人）
- ・ NNFL 機器を利用した NIHE 職員数：のべ 145 人（06 年 12 月～07 年 3 月）
- ・ 拠点プログラム共同研究目的で NNFL を使用した日本人研究者数：のべ 19 人（06 年 4 月～07 年 3 月）
- ・ NNFL と取引実績のあるハノイ業者数：25 業者

### (4) 動物由来新興・再興感染症の調査と流行予測に関する研究

#### 研究課題

鳥インフルエンザウイルス、ハンタウイルス、狂犬病ウイルス、ヘンペルウイルス、ニパウイルス等の診断法の開発、人・動物における流行状況と、ウイルス変異調査、病原性解析、ヒト有用抗体バンク

#### 研究成果

新型脳炎ウイルスのヒトからの分離（NAMDINH 他）

ニパウイルス診断法の開発

北ベトナムではじめてのハンタウイルスの存在の確認

薬剤耐性鳥インフルエンザウイルスの確認

抗狂犬病ウイルス、抗デング熱ウイルス、抗日本脳炎ウイルス、中和ヒト単クローン

抗体の作製、抗 H5N1 中和ヒト単クローン抗体作製中

### (5) 蚊媒介性感染症の研究

#### 基礎昆虫学

ー蚊の種について分類学的研究を実施

ーデング媒介蚊の空間分布について生態学的研究

ーニャチャンの都市化地域における *Aedes* (ヤブカ属) 種の蛹の発生率調査

- ・南下によるヒトスジシマカに対するネッタイシマカ相対比率の増加
- ・市街地域におけるネッタイシマカの発生源の多様性

応用昆虫学

ーメトフルスリンを用いたベトナムにおけるデング熱媒介蚊の総合防御モデルの研究

ーベトナムにおけるデング熱媒介蚊の殺虫剤抵抗性の調査

ーメトフルトリン含浸ネットの効果の持続性 (8 週間) の確認

ー住居構造のメトフルトリン効果の影響

ウイルス昆虫学

ーフラビウイルス保有蚊の分布地図作成

- ・NAMDINH ウイルスの蚊よりの分離

(6) 現時点でのプロジェクトの成果

- ・ NNFL が整備されつつある
- ・ NIHE 側は 3 つの部が人員投入、ヒューマンネットワーク投入、施設投入等の協力体制を敷いている
- ・ 現時点で 19 のプロジェクトが進行中である
- ・ 日本国内 9 つの組織と研究協力が行われている

(7) 将来への見通し

- ・ 動物由来感染症班
  - ー総合的な鳥インフルエンザ研究プロジェクト
  - ー総合的な蝙蝠調査プロジェクト
  - ーハンタウイルス、狂犬病ウイルスの包括的な疫学調査プロジェクト
  - ーヒト有用抗体バンク構想
- ・ 昆虫媒介感染症班
  - ーベトナム国内疾病媒介蚊の分布状況を調査し (殺虫剤抵抗性、生態情報)、蚊の防除モデルを確立する
  - ーデング熱、マラリアの GIS を利用した疫学研究を構築する
  - ー蚊が保有する種々の新型ウイルスを明らかにする
- ・ 経口感染症班

—Vietnam Diarrhea Surveillance Network の構築を目指す

- ・ ヒト—ヒト伝播感染症班

—ベトナムで発生する新興・再興感染症のコホート研究を実施する

蚊媒介性感染症の研究:平成 19 年度主な成果

デング熱媒介蚊

研究内容:ベトナム全土を網羅したデング熱媒介蚊(ネッタイシマカ、ヒトスジシマカ)の浸襲現況把握

意義:世界標準となり得るデング熱媒介蚊侵襲度評価法の提示

熱帯—亜熱帯、山岳高地—臨海低地、僻地—都市部などの環境グラデーションが鮮やかなベトナムにおける調査結果は、温暖化などの環境変化に対するデング熱媒介蚊の適応評価に適う。

方法:5 野外調査行による古タイヤ中の幼虫の定量調査

ニッチャンでのキーコンテナ把握

殺虫剤抵抗性のモニター

成果:古タイヤ調査とキーコンテナ調査の組み合わせから比較可能なデング熱媒介蚊モニタリング方法に見通しが立った。

環境勾配を映した浸襲度の推移が確かめられた。

ピレスロイドに対する抵抗性の実態が初めて明らかとなった。

マラリア媒介蚊

研究内容:ベトナムにおける *An Leucosphyrus* sub-group の種同定および species status の確認

意義:上記主要媒介蚊グループは数種の同胞種から成り立っているがベトナムでの実態は不明。その解明は種分類の基本として、また防除上からも重要。

方法:各地から採集した *An. dirus* complex のサンプル

DNA sequencing: One leg: Whole Genome Amplification: Target locus= cytochrome oxidase subunit I

PCR 後既知のゲノム配列と比較

成果:*An. dirus* s. l. と *An. leucosphyrus* Con Son form は同一の塩基配列であったのに対して、*An. sp.* like *takasagoensis* は *Leucosphyrus* グループで報告されていない塩

基配列を示し、独立したクレードを形成したことから、新種であると考えられる。

#### 蚊媒介性感染症の研究:平成 20 年度の主な計画

##### デング熱媒介蚊

- ・ デング熱媒介蚊浸襲現況の調査を終了し、衛星写真と GIS 法を用いた蚊浸襲度/密度、環境要因およびデング熱患者数の空間解析を始める。
- ・ 殺虫剤抵抗性の実態調査も終了しデータ分析に入る。
- ・ メトフルトリン樹脂製剤導入を柱とした南部でのコミュニケーションレベルトライアルを実施する。

##### マラリア媒介蚊

- ・ ベトナム産ハマダラカデータベースの構築を継続し結果をベータ版のインターネット上で公開する。
- ・ *An. Leucosphyrus group* を主としたマラリア媒介蚊の分子生物学的同定を済ませる。

##### 蚊が保有するウィルスの検索

- ・ 19 年度捕集蚊からのウィルス分離と、ベトナム中央部 (Quang Binh 県) ならびに南部 (Tay Ninh 県) で蚊を採集し、ウィルス分離を進める。

## 2. 長崎大学グローバル COE プログラム

### (1) 拠点形成の目的

2000 年 9 月、国連において国際社会が達成すべき目標として国連ミレニアム宣言が採択された。国際目標として掲げられた 8 つのミレニアム開発目標の中でも、「2015 年までに HIV/エイズを始めとする主要な疾病の発生を食い止め、その後発生率を減少させる」という感染症対策はその中心的課題となっている。

本拠点形成の最終目的は、まさにこれら主要感染症の制御・克服である。感染症の制御・克服は、それ自身、人類の長年にわたる願いであり、そのためには周到な戦略、それを実行する人材、および適切な技術が必要となる。本拠点では、これまで主要な発生源が開発途上国であったために、顧みられることの少なかった「見捨てられた感染症 (デング熱、住血中症等)」や先進国では解決済みとみなされがちな「下痢症」にも焦点を当てる。熱帯病・新興感染症に対し、制御と克服のための新戦略を包括的に構想し、その実行に必要な革新的技術の研究・開発を行うことを目標とする。また、その過程を通して将来の当該領

域を支える有為な人材を育成する。

## (2) 拠点形成計画の概要

本拠点は、すでに 21 世紀 COE プログラム『熱帯病・新興感染症の地球規模制御戦略拠点』において平成 15-19 年の間に以下に掲げるいくつかの熱帯病・新興感染症の教育研究に不可欠な基盤整備を行った。

- ・ 臨床医学、社会医学、病原体解析学、ベクター生態学から感染症にアプローチする科学者の糾合
- ・ アフリカケニアおよびアジアベトナムの常駐型海外感染症研究拠点の形成
- ・ 多様な感染症研究者育成プログラム（熱帯医学修士、健康開発修士、感染症研究者博士課程コース）確立
- ・ 国際機関（WHO 等）、国内外の機関との密接な連携（国際感染症ネットワーク）

本計画では、こうした優れた基盤の更なる充実を図り、感染症教育研究拠点を構築する。

### ・ 研究計画

拠点の目的を達成するために 5 年間の目標を以下のように設定する。ただし対象とする感染症を 1) HIV/エイズ、2) マラリア、3) 感染症、4) 見捨てられた感染症、5) 新出現ウイルス、6) プリオン病に絞り込む。

- ・ 基礎研究 新しい診断治療戦略の開発（分子細胞レベル基礎研究、病体生理研究）

**Evidence** に基づく新しい戦略の創出を行う。感染症対策に資することを目的とした新しい科学的な発見を行う。具体的には、分子疫学、病原体宿主生物学、媒介昆虫学、生態学、治療学を応用した学問領域などが含まれる。

- ・ 医薬品開発研究：新しい技術の創出（開発研究、臨床介入研究）

現場のニーズを知る。民間セクターと公的セクター、および大学の連携を行う。この連携を基盤に新しい技術の創出を行う。具体的な領域としては、シーズ開発（薬剤、ワクチン、診断薬）、毒性学、臨床開発が含まれる。

- ・ 社会技術開発研究：新しい戦術の創出（ソーシャル・マーケティング、フィールド疫学研究）

政治・経済・社会・文化的背景を考慮した新たな感染症制御戦術の創出を行う。基礎研究や医薬品開発研究は、こうした社会技術の応用を用いることによって始めて、それを必要とする人々の手に届くものとなる。具体的には、医療経済学、教育学、政治

学、文化人類学といった人文・社会科学と公衆衛生学が深く連携した学問基礎となる。そうした意味において、社会技術開発研究は、本拠点のユニークな学問領域となることが期待されている。

#### 人材育成計画

上記の研究開発分野で将来の担い手となる研究者の育成のための大学院教育、ポストク、テニュアトラックシステムをさらに整備・拡充する。本領域では、医学のみならず保健学、薬剤学、公衆衛生学、社会医学、文化人類学、教育学、環境科学を含む複合保健学領域の教育を行う。そのために必要な教員として、多彩な人材をリクルートする。

#### ガバナンス

ガバナンス体制として学長の直下に拠点リーダーを位置づけ、拠点リーダーは拠点内に COE 推進委員会、人材育成部会、研究推進部会を組織し事業推進担当者を統括する。大学本部組織である国際連携研究戦略本部は海外拠点の運営や国際人材交流を専ら担うなど、大学全体で強力な協力運営体制を敷く。バーチャルでない実体ある機動的な組織としての充実を図り、包括的な新戦略の実践を可能とする。

長崎大学 副学長 国際連携研究戦略本部（CICORN）本部長、

熱帯医学研究所病害動物学分野教授 高木正洋氏、

長崎大学 熱帯医学研究所教授 森田公一氏、熱帯医学研究所教授 山城哲氏、

長崎大学 国際連携研究戦略本部事務室 松田正浩氏からいただいた資料、およびインタビュー記録による（2009年1月30日実施）。

#### 【参考資料】

・「ベトナムにおける長崎大学感染症研究プロジェクト（新興・再興感染症臨床疫学研究拠点）平成19年度評価」平成20年2月。

・「ベトナムにおける長崎大学感染症研究プロジェクト（新興・再興感染症臨床疫学研究拠点）プロジェクト概略」

・ベトナムの日本人 山城哲さん（微生物学者/長崎大学熱帯医学研究所・教授）「感染症の制圧にベトナムでの研究から貢献したい」

<http://www.vietnam-sketch.com/column/japanese/2008/12.html> より。