

吸血虫やマンソン住血吸虫による症状で、後者はビルハルツ住血吸虫が病原体である。実験室内維持が可能なのは前者に限られるため、本稿でも日本住血吸虫とマンソン住血吸虫を用いた実験データを基本にして論じていくことにしたい。

経皮感染したセルカリアは皮下組織を移行した後、2週後には幼若虫になり3週以降には寄生部位の血管に至って成長を続ける。日本住血吸虫では6週以降、マンソン住血吸虫では7週以降に産卵を開始する。従って感染宿主は感染早期に幼虫抗原、4週以降には成虫抗原、7週以降には成虫抗原と虫卵抗原による刺激を受けることになる。住血吸虫感染に伴う宿主応答の Th1/Th2 バランスは感染週令に伴って変化して行くのが特徴であり、その変化をもたらすシグナルは虫卵抗原による刺激である。マンソン住血吸虫感染マウスの血中サイトカイン産生パターンを IFN γ と IL-4 で経時的に測定しながら観察すると、早期には IFN γ 優位であったものが感染 6~7 週で急激に IL-4 優位に変化する¹⁾ (図-1)。すなわち感染した住血吸虫が産卵を開始するのを契機に宿主応答が Th2 優位になるのであり、虫卵抗原に Th2 応答を誘導する成分が含まれることが強く示唆されるのである。実験室で住血吸虫を感染させた場合に雄虫だけの単性寄生になる偶発的な事故が時々みられる。その住血吸虫単性寄生マウスでは感染7週での Th1/Th2 パターンの変換は起こってこない。そのような観察データにもとづけば、住血吸虫感染時の宿主応答の Th2 シフトは虫卵抗原中の成分に何らかのシグナルが含まれると考えてよいであろう。

3.住血吸虫の感染免疫における Th2 応答の機能

虫卵抗原の刺激で誘導されてくる Th2 応答がこの寄生虫の感染免疫の中でどのような意味を持つのであろうか。住血吸虫感染の症候論としては虫卵抗原に対する Th2 応答こそがその発症機序の本態を担うというのが今日の理解である。Intestinal schistosomiasis における慢性症状は血管内で産下された虫卵が毛細血管にトラップされて、その周囲に肉芽腫が形成され、その局所的炎症から腸炎症状や肝線維化などが進行する。その引き金となる虫卵肉芽腫はヌードマウス、抗 IL-4 抗体投与マウス及び抗 CD86 抗体投与マウスで見られないことから Th2 制御下の宿主応答であると結論されている²⁾。

住血吸虫に対する感染防御の観点からは Th2 応答の位置づけについて今日なお議論がある。住血吸虫感染に対するワクチン開発研究の過程で住血吸虫の感染防御に関わるエフェクターが何であるかが検討されてきた。蠕虫感染であるから所謂「二度なし現象」は起こらないが、確かに頻回感染宿主では感染虫数が次第に減少していく。ラットを用いて研究していたグループは好酸球による住血吸虫幼虫の傷害を示し、Th2 シフトが感染防御重要であると結論した。一方マウスで研究したグループでは IFN γ による活性化マクロファージが幼虫殺滅に関わる観察結果を示し Th1 が感染防御に必須であるとした。しかしワクチン接種マウスに抗 IFN γ 抗体と抗 IL-4 抗体のいずれかを投

与して宿主応答の Th1 か Th2 を抑制した場合にもほぼ同等のワクチン効果を誘導できることが示され、感染防御に関わるエフェクター誘導には Th1、Th2 いずれでも構わないというのが当面の解釈である。そうであるならば住血吸虫の側から見た場合、宿主応答が Th1 にも Th2 にもシフトしないのが好都合なのであり”Happy valley hypothesis”と呼ぶことがある³⁾。住血感染による宿主応答の Th2 シフトが防御免疫的には宿主に利することなのか否かはわかっていないが、一定の宿主・寄生体間の平衡状況の結果と考えられよう。

4.住血吸虫感染によるサイトカイン環境と生体防御

住血吸虫感染宿主では Th2 優位の免疫学的環境が誘導される。このことは Th1 応答に抑制的なバイアスが働くことを意味し、生体防御に何らかの影響を及ぼすことが可能であろう。宿主の Th1/Th2 バランス決定におけるヒエラルヒー構造にあつて住血吸虫感染は比較的上位にあり、住血吸虫感染宿主では他の病原体との共存下または免疫刺激条件下で抗原非特異的に Th2 優位の応答が誘導されるからである。担がん宿主では腫瘍排除に Th1 応答が必要であるが住血吸虫感染マウスでは腫瘍抗原特異的 Th1 応答が有意に抑制される。即ち腫瘍を移植されたマウスの脾細胞と腫瘍細胞の *in vitro* 混合培養反応で産生される腫瘍特異的な IFN γ 産生を調べると、マウスにあらかじめマンスン住血吸虫を感染させて置くことによって腫瘍特異的な IL-4 産生の上昇と IFN γ 産生の低下が観察される⁴⁾ (図-2)。同様の現象はウイルスと住血吸虫の重複感染でも見られる現象であると推定され、住血吸虫感染マウスにワクシニアウイルスを感染させた場合にウイルスのクリアランスが遷延する現象がみられる。

これを疫学的現象と比較した場合、住血吸虫症流行地ではがんが多いという従来からの知見を説明することも可能かもしれない。住血吸虫感染による Th2 シフトの結果、がんに対する *immune surveillance* の部分的破綻が起こると考えることは可能である。住血吸虫感染宿主では B または C 型肝炎ウイルス陽性者が多いが、一つの可能性としてウイルス感染防御に対する住血吸虫感染の抑制的な影響の結果という解釈も否定は出来ない。

住血吸虫に限らず宿主に Th2 シフトを誘導する蠕虫感染が見られる集団では医学的に様々な影響が及ぶ可能性がある。例えば遺伝子治療のキャリアとしてワクシニアウイルスのように一般にはヒトに病原性のないとされるウイルスを使うと開発戦略があるが、マウスの実験で示されたようにヒトでも住血吸虫感染宿主でワクシニアウイルスのクリアランスが遷延するならばワクシニアウイルスが完全に無害な担体とは言えず、方法の再考が要求される。さらにがんに対する DNA ワクチンを用いることによってキラーT細胞応答が可能になるとして検討されているが、住血吸虫感染がある宿主の場合は DNA ワクチンによる Th1 応答が阻害されることが起こりうることである。

5. 虫卵抗原刺激による Th2 シフトの生物学的機序

住血吸虫の虫卵に宿主に Th2 シフトを誘導する分子を同定する研究が進められている。さまざまな機構が提唱されているが、虫卵抗原の糖鎖にその機能を推定するデータが報告されている。住血吸虫卵の粗抗原に含まれる糖鎖のうち主なものは LNFP III (lacto-N-fucopentaose III) であり、それが Th2 応答誘導のアジュバント効果があるとするものである⁵⁾。住血吸虫虫卵の粗抗原(SEA)を用いてアジュバントなしにマウスの鼻粘膜に添加感作すると SEA 特異的な IgE 産生と鼻粘膜リンパ球の IL-4 や IL-5 産生を誘導することが出来る。しかし SEA にあらかじめ periodate 処理を加えて脱糖鎖化したものを感作に用いると IL-4 産生はほとんど完全に抑制される。しかし同様処理によっても SEA 刺激に対する IFN γ 産生は全く変化しない(図-3)。すなわち SEA の糖鎖は免疫応答の Th1/Th2 バランスの相対比を変化させるのではなく Th2 のみを選択的に調節することが考えられる。その意味では SEA の糖鎖構造が Th2 応答のみを選択的に誘導するアジュバント効果を持つという解釈が一番妥当と考えられる。

しかしながらこの現象にはやや複雑な仕組みが存在している。第一に SEA の Th2 アジュバント効果には宿主の遺伝的背景が関係していることである。マンソン住血吸虫の SEA を検討した場合には BALB/c マウスは強く Th2 応答を示す(高応答性)が C57.BL/6 マウスでは見られない(低応答性)。ところが同様の実験を日本住血吸虫の SEA で行った場合、逆に BALB/c が低応答性であり B6 マウスが高応答性であった。マンソン住血吸虫の SEA と同様に日本住血吸虫 SEA も LNFP III が主要な構成糖鎖であり質的な相違を示すデータはない。そのことから観察されたマウス系統差は一応 H-2 により制御された形質と考えてよい結果が得られている(表-1)。しかしマンソン住血吸虫の SEA で実験した場合には BALB/c と B6 の F1 ではすべて高応答性を示したが日本住血吸虫の SEA の場合は同じ F1 でも父・母の組み合わせによって F1 の表現型が異なり、単純優性遺伝で説明できる形質ではないことが示され、現時点ではその遺伝様式を説明するための十分な情報は得られていない。

SEA のタンパク質成分に Th2 誘導活性を求める検討報告もある。マンソン住血吸虫 SEA からゲルろ過とイオン交換クロマトによる分画を得て好塩基球に添加した場合の IL-4 産生誘導活性を検討した結果、40 k Da の糖タンパク質に活性分子(IPSE)を同定した⁶⁾。その大腸菌によるリコンビナント分子もその活性を持つことからタンパク質がその活性の本体であるとしているが、*in vitro* のアッセイ系がやや特殊であり、住血吸虫感染に見られる現象を説明することにそのまま応用してよいものか疑問は残っている。

6. おわりに

蠕虫感染における宿主応答の Th2 シフトの機序を解明するのに住血吸虫症は格好の研究モデルを呈するものであるが、その虫卵抗原に強い Th2 応答誘導活性があること

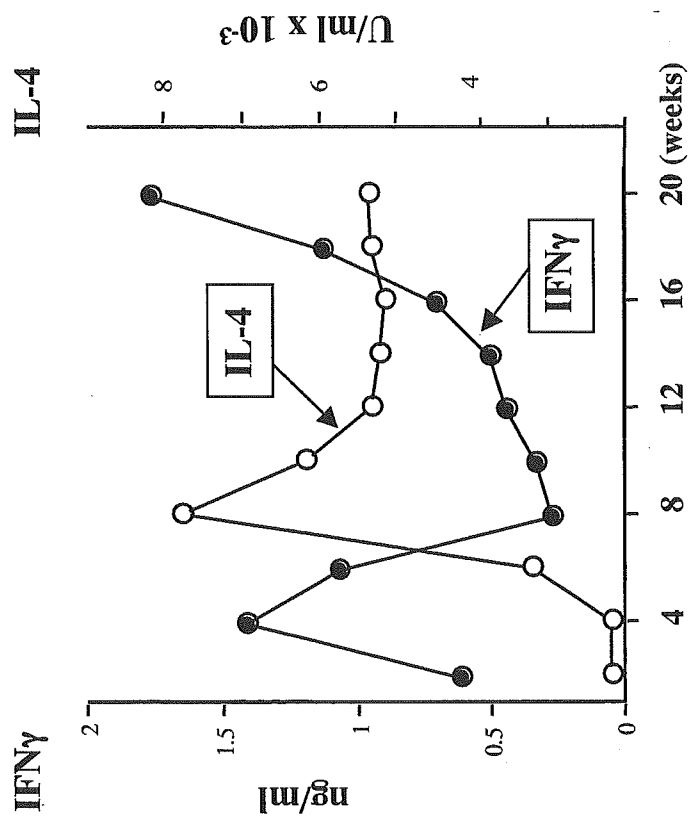
は間違いない。その解析を通じて糖鎖成分 (LNFP III) が機能的に最も重要であることがわかってきたが、それが住血吸虫症の宿主・寄生体関係に如何なる意味を持つのかは今日なお不明である。虫卵により誘導された Th2 応答がさまざまな慢性病変発症の鍵となることからすれば、その改変を通じて臨床的応用が考えられてよいかもしれない。しかし虫卵肉芽腫形成は本来宿主による寄生体排除の 1 機構とも考えられ、感染防御の点でどのような不利益が生ずるのかは今後の検討を待たなくてはならない。

得られる情報の医学的応用を考えれば、Th1/Th2 バランスの破綻に基づく疾患の予防・治療が当面の標的である。今日の免疫学研究が Th1 誘導機序についてはかなり詳細なデータが揃ってきた一方で、Th2 応答の誘導調節は未だ未解明の問題が多い。住血吸虫感染の研究で明らかになってきている情報が今後の免疫療法開発への応用へ発展することを期待している。

参考文献

- 1) Grzych JM, Pearce E, Cheever A, Caulada ZA, Caspar P, Heiny S, Lewis F, Sher A. Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. *J Immunol*, 146:1322-7, 1991.
- 2) Subramanian G, Kazura JW, Pearlman E, Jia X, Malhotra I, King CL. B7-2 requirement for helminth-induced granuloma formation and CD4 type 2 T helper cell cytokine expression. *J Immunol*, 158:5914-20, 1997.
- 3) Hoffmann KF, Wynn TA, Dunne DW. Cytokine-mediated host responses during schistosome infections; walking the fine line between immunological control and immunopathology. *Adv Parasitol*, 52:265-307, 2002.
- 4) Yoshida A, Maruyama H, Kumagai T, Amano T, Kobayashi F, Wang J, Kuribayashi K, Ohta N. Enhanced UV γ 1 tumor growth in CBF1 mice infected with *Schistosoma mansoni* due to modulation of Th1-like responses. *Parasite Immunol*, 51:177-186, 2002.
- 5) Okano M, Satoskar AR, Nishizaki T, Abe D, Harn DA. Induction of Th2 responses and IgE is largely due to carbohydrates functioning as adjuvants on *Schistosoma mansoni* egg antigens. *J Immunol*, 163-6712-17, 1999.
- 6) Schramm G, Falcone FH, Gronow A, Haisch K, Mamat U, Doenhoff MJ, Oliveira G, Galle J, Dahinden CA, Haas H. Molecular characterization of an interleukin-4-inducing factor from *Schistosoma mansoni* eggs. *J Biol Chem*, 278:18384-92, 2004.

図1 マンソン住血吸虫感染マウスの経時的サイトカイン産生プロファイル



(文献1より改変)

図2 腫瘍特異的サイトカイン産生の住血吸虫感染によるパターン変化

腫瘍細胞(UV ♀1)を移植された CBF1 マウス脾細胞を UV ♀1 (□) または メディウム (■) と *in vitro* で培養すると住血吸虫感染マウスでは腫瘍特異的 IL-4 産生が上昇し IFN- γ 産生が低下する

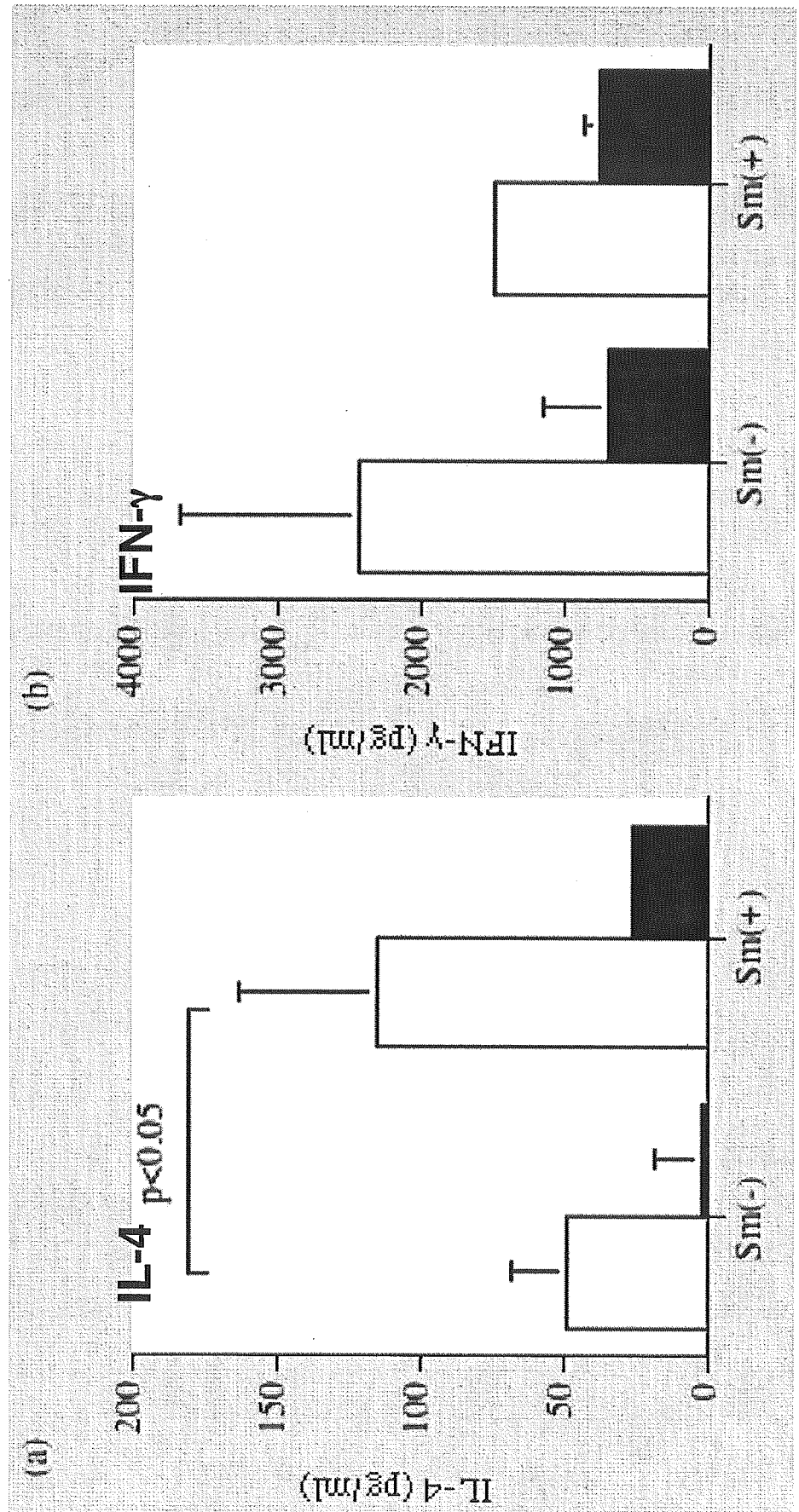


図2 点鼻感作に用いるSEAの脱糖鎖処理によるIgE抗体産生の低下

血中Total IgE測定ELISAのOD値

(BALB/c)

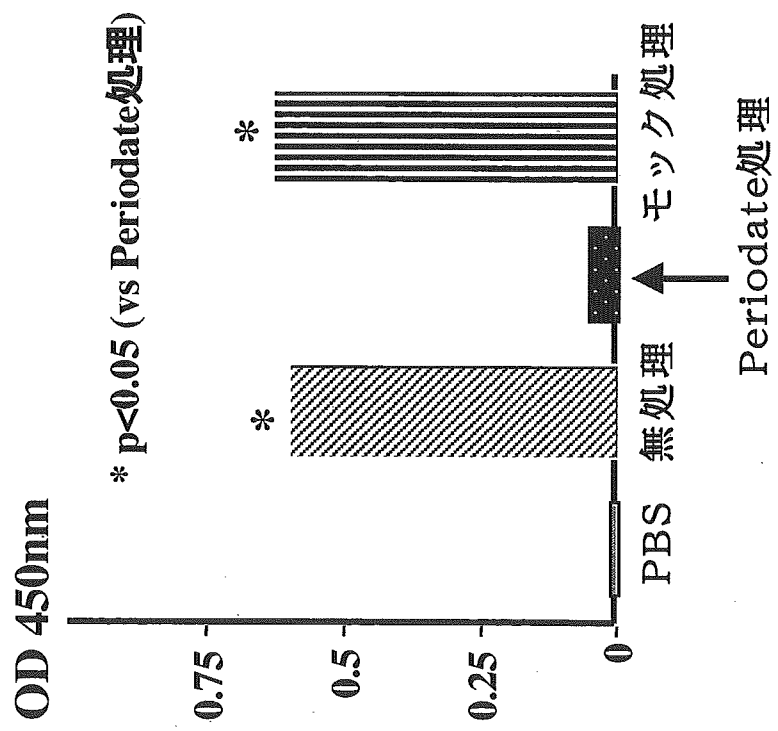


表1 住血吸虫SEA点鼻感作によるTh2応答のH-2による遺伝的制御

点鼻感作に用いたSEA

日本住血吸虫 マンソン住血吸虫

マウス	IL-4	IL-5	IFN γ	IL-4	IL-5	IFN γ
BALB/c (H-2 ^d)	-	+++	±	+++	+++	-
DBA/2 (H-2 ^d)	-	++	-	+++	+++	-
C57BL/6 (H-2 ^b)	++	+++	-	±	+	-
C57BL/10 (H-2 ^b)	++	+++	-	-	-	-
B10.D2 (H-2 ^d)	-	++	±	+++	+++	±
B10.H2b (H-2 ^b)	++	+++	-	-	+	-

Endemic Tropical Diseases—取り残された感染症の問題を考える

太田伸生

東京医科歯科大学大学院・国際環境寄生虫病学分野

英文タイトル

Endemic Tropical Diseases: Contemporary health problem due to abandoned diseases in the developing world

氏名 : Nobuo Ohta

所属 : Section of Environmental Parasitology, Tokyo Medical and Dental University

Key words: endemic tropical diseases, developing countries, soil-transmitted helminth, DALYs, WHO

はじめに

21世紀の今日、感染症が人類の健康と福祉に重大な脅威を与えていることが広く喧伝されている。実際に国民の中には SARS による自らの生命の危機を感じた人もあろうし、専門家はウエストナイル熱や高病原性鳥インフルエンザの問題についてもはや国内で発生するか否かではなく何時発生が報告されるのかを論ずる状況である。そもそも感染症が先進諸国の政治案件として注目されるようになったのは 1990 年代後半からアフリカを中心とした途上国に蔓延する感染症が政治・経済の不安定要因になっている事実が広く認識されるようになったことによる。そのための象徴的な政治案件として先進諸国が協力して途上国の HIV/AIDS、結核、マラリア対策に限定して巨額の資金投入を合意したのが 2000 年の G8 サミットにおける沖縄感染症イニシアティブである。しかし感染症が猛威を振るう地域でそれら 3 種の政治的に“最も重要な感染症”対策に特化した資金投入が図られた結果、“最も重要”とはいえないその他多数の感染症が放置される現象が浮き彫りとなってきたのである。本稿では旧来の感染症ではあるが新たなカテゴリーに追いやられた一群の“陽の当たらない”感染症、すなわち Neglected Infectious Diseases と呼ばれた疾患の問題について論じてみたい。この呼称は WHO が提唱したものであったが、それを 2005 年度には WHO は廃止している。その理由は Neglect という用語にアフリカに対する差別が包含されるとクレームがついたためであり、今日ではその呼称を WHO は Endemic Tropical Diseases に変更している。しかし Neglected diseases という呼称はインパクトが大きく、その挑戦的な語感を意識して本稿でもその用語で論を進めた。今後の感染症が及ぼす世界的影響を考えると、Neglected diseases

は先進国にとっても対岸の火事ではありえないことをわれわれは正しく認識し、先進国の研究者に求められる状況認識のあり方や責務、採るべき行動についての考察を試みるのが本稿のねらいである。

世界の感染症の中の Neglected diseases

感染症の現況を概括すると多様化と集中化がキーワードである。新興感染症の勃興は従来にはない疾病構造を世界中にもたらしている一方で社会構造の差異により感染症流行が集中しやすい地域が顕在化してきた。近年の東アジアは新興感染症流行の火元の観がある。多様な感染症の中で位置づけられる重要なカテゴリーの一つに Neglected diseases がある。これは WHO が提唱した疾患の呼称であったが、個々の疾患名を特定したのではなく明確な定義もない。要すれば被害性が大きいにも関わらず先進国主導の国際協調による対策の対象になりにくい熱帯感染症を指すものである。被害性の多寡を示す指標としては DALYs (Disabled-adjusted life years) が用いられるが、「DALY が大きいにもかかわらず対策のための人的・資金的投入が少なく問題が顕在化してきた熱帯感染症」というのが妥当な定義ということになる。具体的には回虫や鉤虫などの土壌伝播線虫症、住血吸虫症、フィラリア症（リンパ系と河川盲目症を含む）、リーシュマニア症、トリパノソーマ症、トラコーマ、ハンセン病などを WHO では強調している(表 1)。

個々の Neglected disease の DALY は大きいにも拘わらず関心が払われない現実を我々は認識する必要がある。土壌伝播線虫症は地球上のきわめて広範囲に分布し、DALY は実に 3,900 万以上に上る重大感染症であり、学童の発達障害、妊産婦および新生児保健、社会生産力の阻害など被害は甚大である。DALY が 500 万とされる住血吸虫症はアフリカにおける尿路系障害の促進因子として被害が大きい。リンパ系フィラリア症による死亡者は少数であるが、象皮病を併発すると QOL を著しく損なうことになり DALY は 500 万を超す(図 1)。皮膚リーシュマニア症は生命予後に与える影響は大きくないが、粘膜症状を併発して嚥下や発語障害に至るものや耳介欠損を起こす病型では QOL が著しく損なわれる。熱帯地方ではこれらの疾患が重複して流行しているのが実情であり、それらの DALYs を総計した被害が人類に及んでいることになる(図-2)。Neglected diseases については WHO がすでに 20 世紀から熱帯感染症対策プログラム(TDR)の中で強調してきたものであり、前世紀から解決を先送りしてきた疾患が今世紀になって名前を変えて再登場したにすぎない。

上述したこれらの疾患カテゴリーの特徴を整理していくと共通事項が明らかになってくる。それは DALY の上では被害が大きい一方で、臨床的には慢性に

経過し短期的には致命的な経過を取ることにはない病気ということになる。すなわち①特徴的な自覚症状を示さないために自らの感染に気づくことが少ない。また、②流行は地域の日常生活や文化風習と密接に関連しており、先進国の生活習慣病のように行動変容を伴わない限り制圧が困難である、そして③短期的には生命予後にほとんど影響せず社会不安とはなりえない。さらに④このカテゴリーの感染症は途上国でもさらに遠隔地の社会的弱者が被害の当事者であり、国際的なアピールを地域社会が発するチャンネルを持たない。そのような背景事情に基づいて、Neglected diseases 対策が施策決定の上位には決して序列付けられることのない状況がもたらされてきた。

Neglect に関わる複合要因

これらの疾患を無視するのは医学研究者、医療経済構造、そして国際政治の側である。先進国の研究者が Neglected diseases に関心を寄せない理由は何であろうか？最も重要な点は Neglected diseases を医学的には“解決済み”であると見なす誤解に負うところが大きい。土壌伝播線虫症を例に取るならば、診断法は検便がある、治療はコンバントリンやアルベンダゾールなど安全で効果的な駆虫薬がある、薬剤耐性寄生虫出現の気配はなく、患者は(先進国では)死なないなど昨今の新興ウイルス感染症に比べて緊急の研究課題になり難いのは事実である。住血吸虫症についても同様であり、虫卵検出こそが唯一無二の診断のゴールドスタンダードである、疾病対策法として WHO のガイドラインがある、治療薬は現行のプラジカンテルで当面は問題ないなど、エポックメイキングな研究が期待できる環境とはいえない。より深刻な問題は土壌伝播線虫症を扱う応用研究ではその成果をインパクトファクター (IF) が上位の雑誌に発表することが極めて難しいことである (表 2)。より高い IF の獲得が今日の研究者の評価指標である以上、その種の研究でキャリアアップに有利な評価が下されることは少ない。社会に貢献する発見をして世間の耳目を引くという功名心は研究者にとって仕事のモチベーションでありうるが、社会がその疾患を neglect する以上は世間の耳目は引き難い。このように現状では Neglected diseases 研究に従事するメリットが少なく、その領域の研究者は先進国の大学や研究所での少数派であり Neglected diseases のための研究予算はきわめて限られている。

Neglected diseases に関して民間企業の診断・治療法の開発研究のための資本投下が行いにくいことも影響が大きい。企業の経営論理にたてば製品が市場に流通して利潤を上げることを目指す必要がある。しかしこの場合の製品の受益者とは購買能力に欠ける途上国の経済的困窮者である。新規治療薬開発の必要性が謳われても経営的にペイしないものは政策的な支援がない限り実際には開発が進むことはあり得ない。単価の安い抗蠕虫薬などは企業にとって魅力のな

いものと容易に想像される。産官学協調を科学振興の柱と位置づける今日の科学振興策にあって、この点も neglect の要因として考慮しなくてはならない。

Neglected diseases を再考する

Neglected diseases に関わる問題は原則“解決済み”とする認識の妥当性を改めて問い直す必要はないのであろうか？住血吸虫症の診断を検便や検尿に頼る限りは WHO が示す「流行制圧から根絶に進めるためには感染者に限った選択的薬剤投与」を展開するための case-detection は不可能である。リンパ系フィラリアによる象皮病の発症機構は十分な解明がなされないまま、不可逆的な病理変化であるとして治療法開発研究は放棄されて今日に至っている。意識障害を併発したアフリカトリパノソーマ症に用いられる唯一の治療薬 MeIB は毒性の強い砒素製剤であるが、今日まで 55 年以上に亘ってこの危険な駆虫薬以外の選択がないままに放置され、わが国の輸入熱帯感染症に対する保管薬剤にも今日なおリストされている⁽¹⁾。

上記の認識に立てば、Neglected diseases の実態が現代医学、先端医学に期待するものは決して小さくないのである。WHO は 2003 年のワークショップで対策に必要な以下の提言を行っている。即ち①対策の必要性を高めること、②貧困防止戦略と健康の権利の実現、③対策の必要性のより強固な実証、④総合的な技術導入、⑤地域のオーナーシップ高揚、そして⑥研究の推進である。それらの実施には全地球的な取り組みが必要であるが、その主要な責めは先進国の行政関係者と医学研究者に求められている。当事者に問題解決の余裕のないことは前述の通りであり、特に先進国の研究者に Neglected diseases の実態を見直し、取るべき行動について考える必要があることを訴えているこの数年来の WHO からのメッセージには真摯に耳を傾ける必要があるだろう。

日本の Neglected diseases 対策に向けた応用研究の取り組み

WHO の主張に呼応して先進国にも解決に向けた取り組みが始まるようになってきた。それを推進する動機となっているのが様々な研究予算の新設である。財団の運営理念によって支援の主旨や対象が異なるが、Neglected diseases の問題解決に必要な人材開発や研究振興に効果が期待されるものが増えている。そのような国際的な状況整備の動きに合わせてわが国からも注目すべき研究が始まってきている。重要なものをいくつか紹介したいと想う。

基礎研究の面で研究のモチベーションを与えたものに WHO が世界各地の研究機関の共同計画として 2003 年に立ち上げた Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)がある。これは熱帯病治療薬研究のための予算がエイズやマラリアに多くが注入されている現実に対するアンチテーゼと言うべきもので、

DNDi ではマラリアやエイズ治療薬開発は支援しない、と明確に謳ってある。最近 DNDi の支援対象に採択されたものにわが国のアフリカトリパノソーマ症治療薬開発計画がある。これは *Ascochyta visiae* 由来の抗生物質アスコフラノンを利用を図る計画である。アスコフラノンは当初抗がん剤として研究されてきたものであるが酵母ミトコンドリア呼吸鎖のユビキノン酸化還元部位も阻害することがわかっていた。これを応用してアフリカトリパノソーマ原虫が持つ特有の呼吸系の末端酸化酵素である *trypanosoma alternative oxidase* (TAO) の阻害を検討したところ、*in vitro* では数分以内で培養原虫を 100% 殺滅する効果が観察されている(図 3)⁽²⁾。 *In vivo* でもマウスで治療実験が進み、経口投与によって哺乳類宿主に対してきわめて毒性の低い治療薬であることが確認された⁽³⁾。現在アフリカの家畜での実用化を目指しており、ヤギを用いた治療実験でも従来報告されたことがないほど高い治療効果が得られてきている。近い将来はヒトの治療薬としても応用が進むものと期待されている。

その方面の研究支援は新たな発見を連鎖的に導いてくる。アスコフラノンはアフリカトリパノソーマ症治療薬としてのみならず、より広範な応用性があることもわかってきた。その中で注目されるのがクリプトスポリジウム症に対する治療効果である。ゲノム情報整備の結果、*Cryptosporidium parvum* にも TAO 様酵素が機能していることが推定され、*in vivo* でアスコフラノンを添加すると有意な原虫殺滅効果が観察された⁽⁴⁾。これはわが国のヒューマンサイエンス財団創薬研究事業の補助を受け、純粋に日本発の Neglected diseases 治療薬開発事業として動物を用いた治療実験にまで進行中である。

応用研究でもユニークなアプローチが採られている。リンパ系フィラリアの疫学調査は夜間採血の必要性や検出感度の問題が大きかったが、尿中抗体を検出することにより大規模疫学調査が可能になってきている。各年齢層の尿中の抗体レベルの推移を追うことで集団内の流行が進行中か否かを推定できる⁽⁵⁾。採血をしないため被検者のコンプライアンスも高くなるなど対策の効率化に画期的な貢献をしている。その他、ワクチンに匹敵する住血吸虫症予防薬としての artesunate の効果に関する研究など⁽⁶⁾日本発の情報発信が近年着実に増加してきている。

おわりに

本稿では Neglected diseases が社会的なバイアスの産物であること及びそれらの疾患が現代医学を結集して挑むに足る研究対象であることを論証しようとした。未だ問題が山積しているが問題解決にあたるわが国の人的資源と研究予算は十分とはいえない。そのような困難な環境にもかかわらず、国内の研究グループから Neglected diseases の問題解決に向け高い評価を受ける研究が報告さ

れるようになってきたことはわが国の国際貢献として大きな意味を持っている。

そもそも先進国の中で Neglected diseases の対策支援に最も熱心なのは日本である。現在アジアとアフリカで推進している国際寄生虫対策イニシアティブが対象とするのは代表的な Neglected diseases である土壌伝播線虫症と住血吸虫症であり⁷⁾、WHO は計画当初より高く評価してきた。そのような国際的アピールの結果としてビル・ゲイツ財団が主にアフリカを対象に住血吸虫症対策イニシアティブを発足させた。医学研究と平行して対策事業支援計画が立ち上がり、Neglected diseases に対する世界の認識が深まることを歓迎したい。先進国も自らの問題として認識し、「無視」することなく、今後の世界的な制圧戦略に積極的に関わっていくべきである。

参考文献

- (1) 寄生虫症薬物治療の手引き、「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究班」、2003年、東京
- (2) Minagawa N, Yabu Y, Kita K, Nagai K, Ohta N, Meguro K et al., An antibiotic, ascofuranone, specifically inhibits respiration and in vitro growth of long slender bloodstream forms of *Trypanosoma brucei brucei*. *Mol Biochem Parasitol*, 1996; 81: 127-136.
- (3) Yabu Y, Yoshida A, Suzuki T, Nihei C, Kawai K, Minagawa N, Hosokawa T, Nagai K, Kita K, Ohta N. The efficacy of ascofuranone in a consecutive treatment on *Trypanosoma brucei brucei* in mice. *Parasitol Int*, 2003; 52: 155-164.
- (4) Suzuki T, Hashimoto T, Yabu Y, Kido Y, Sakamoto K, Nihei C, Hato M, Suzuki S, Amano Y, Nagai K, Hosokawa T, Minagawa N, Ohta N, Kita K. Direct evidence for cyanide-insensitive quinol oxidase (alternative oxidase) in apicomplexan parasite *Cryptosporidium parvum*: phylogenetic and therapeutic implications. *Biochem Biophys Res Com*, 2004; 313: 1044-1052.
- (5) Itoh M, Weerasooriya MV, Qiu G, Gunawardena NK, Anantaphruti MT, Tesana S, Rattanaxay P, Fujimaki Y, Kimura E. Sensitive and specific enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infection in urine samples. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65: 362-365.
- (6) Lu SH, Kumagai T, Ai QH, Yan XL, Ohmae H, Yabu Y, Li S, Wen LY, Maruyama H, Ohta N. Evaluation of the anthelmintic effects of artesunate against experimental *Schistosoma mansoni* infection in mice using different treatment protocols. *Parasitol Int*, 2005 (*in press*).
- (7) 21世紀に向けての国際寄生虫戦略、厚生省保健医療局国際寄生虫対策検討会、2000年、東京

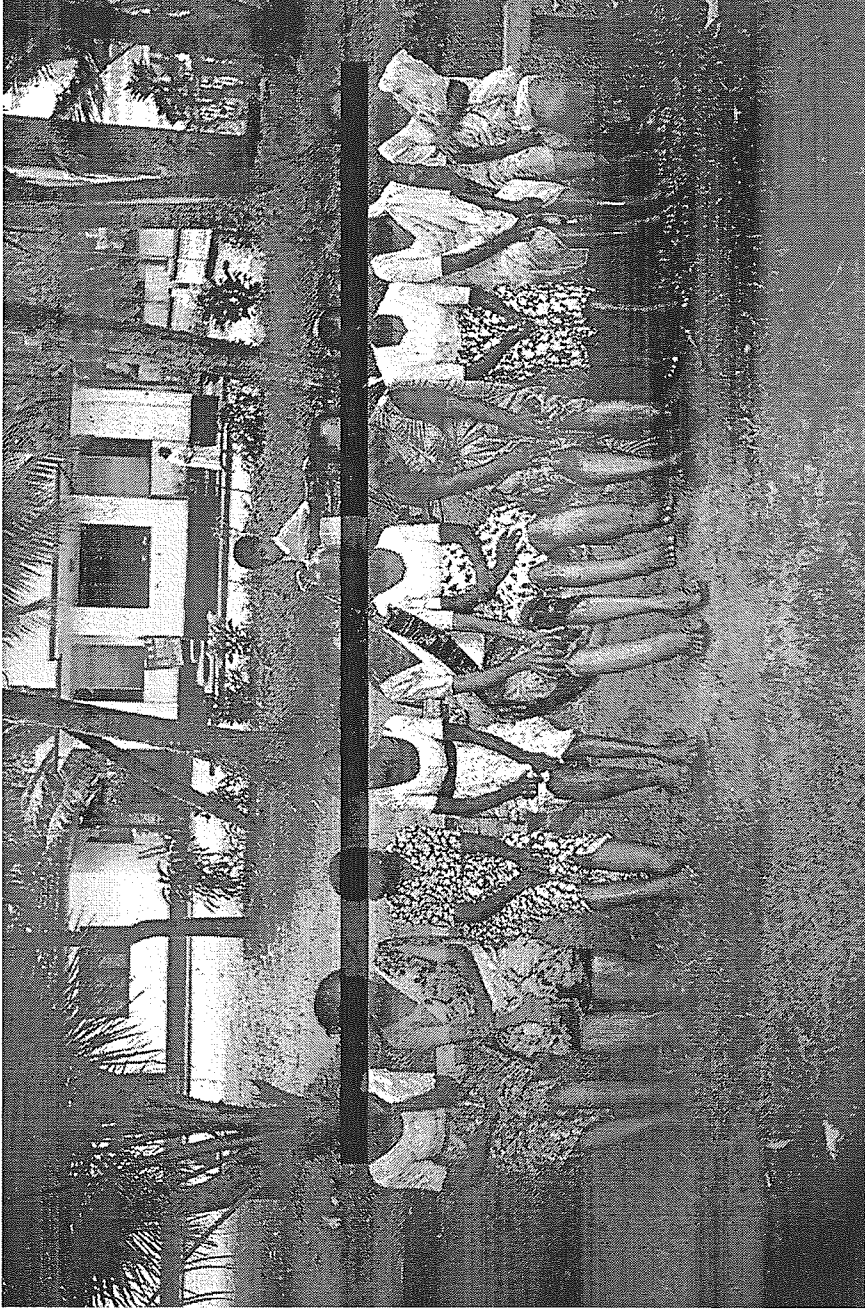
表1 “Neglected Infectious Diseases” proposed by WHO

Disease	Pathogen	Infected people	Endemic areas	Therapeutics
Soil-transmitted parasites	Round worms, hook worms, whip worms & others	>1,000 millions	All the world	pyrantel pamoate, albendazole
Schisto-somiasis	<i>S. japonicum/ mansoni/ mekongi/ haematobium</i>	200 millions	Africa, E. Asia S. America	Praziquantel
Leprosy	<i>M. laeprae</i>	0.5 millions	S. Asia, Africa, S. America	rifampicin
Lymphatic filariasis	<i>W. bancrofti</i>	120 millions	Asia, Africa, Pacific Islands	Diethyl carbamazine
Chagas disease	<i>T. cruzi</i>	16 millions	S. America	(-)
African trypanosomiasis	<i>T. b. gambiense/ T. b. rhodesiense</i>	0.5 millions	Sub-Saharan Africa	Suramin, Melalsoprol
Oncocerciasis	<i>O. volvurus</i>	18 millions	Sub-Saharan Africa, C-S America	Ivermectin
Leishmaniasis	<i>Leishmania sp.</i>	12 millions	S America, Asia, Middle East	Pentstam
Trachoma	<i>C. trachomatis</i>	150 millions	All the world	Tetracycline

表2 Comparisons of Impact factors of Journals

Journal title	Impact factor
Nature	30.98
Journal of Experimental Medicine	15.30
Journal of Cell Biology	12.02
Journal of Biological Chemistry	6.48
Immunity	16.02
.....
Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	2.11
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	2.11
Annals of Tropical Medicine and Parasitology	1.05
Parasitology International	1.21

(in 2003)



☒ 1 **Elephantiasis due to *Wuchereria bancrofti* infection in Sri Lanka**

Lymphatic filariasis causes disabilities in daily life of infected individuals, although infection itself is not acutely fatal. Due to the complications, DALY is over 5 millions mainly developing countries. (A picture kindly gifted by Dr. E. Kimura, Aichi Medical University)

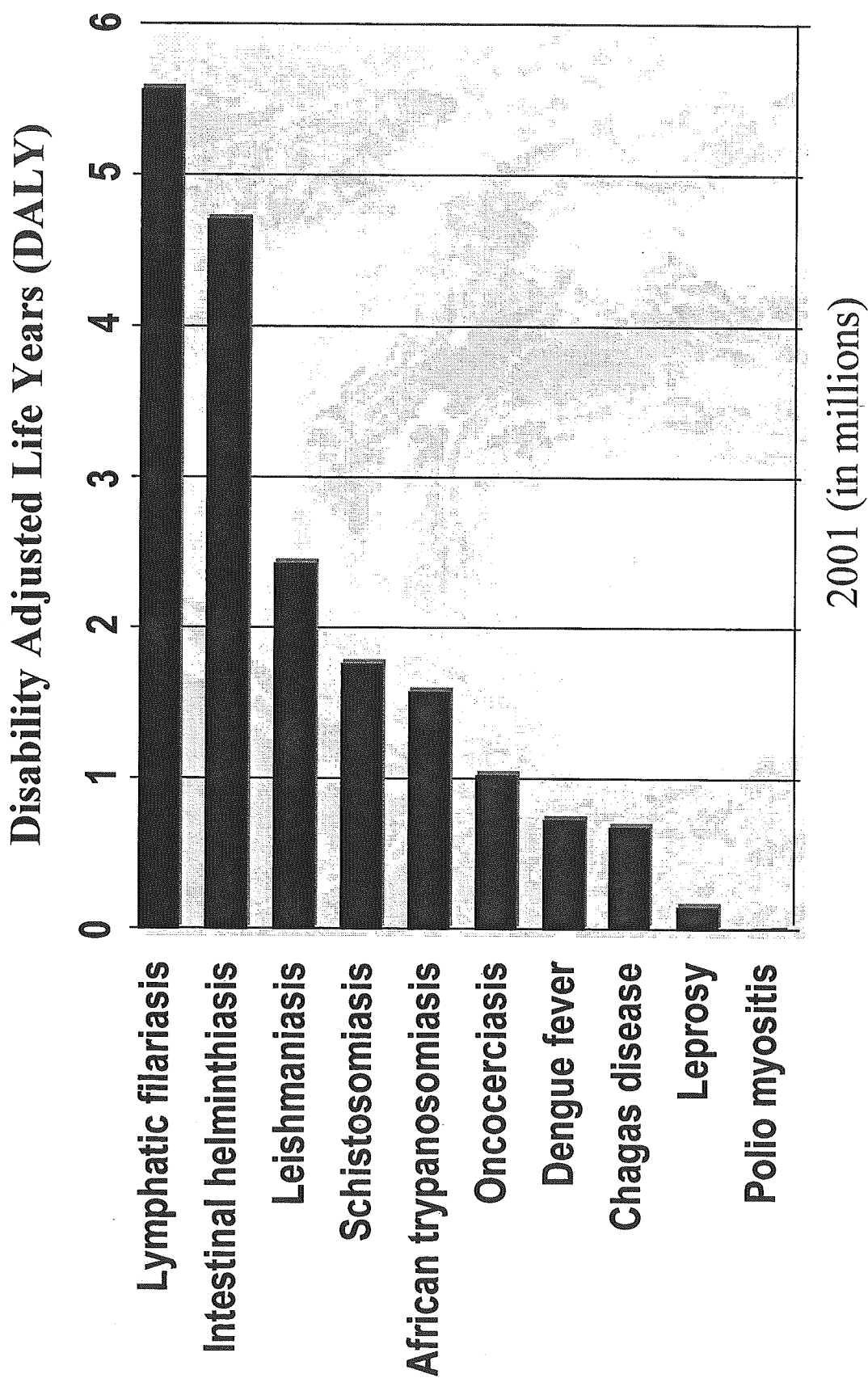
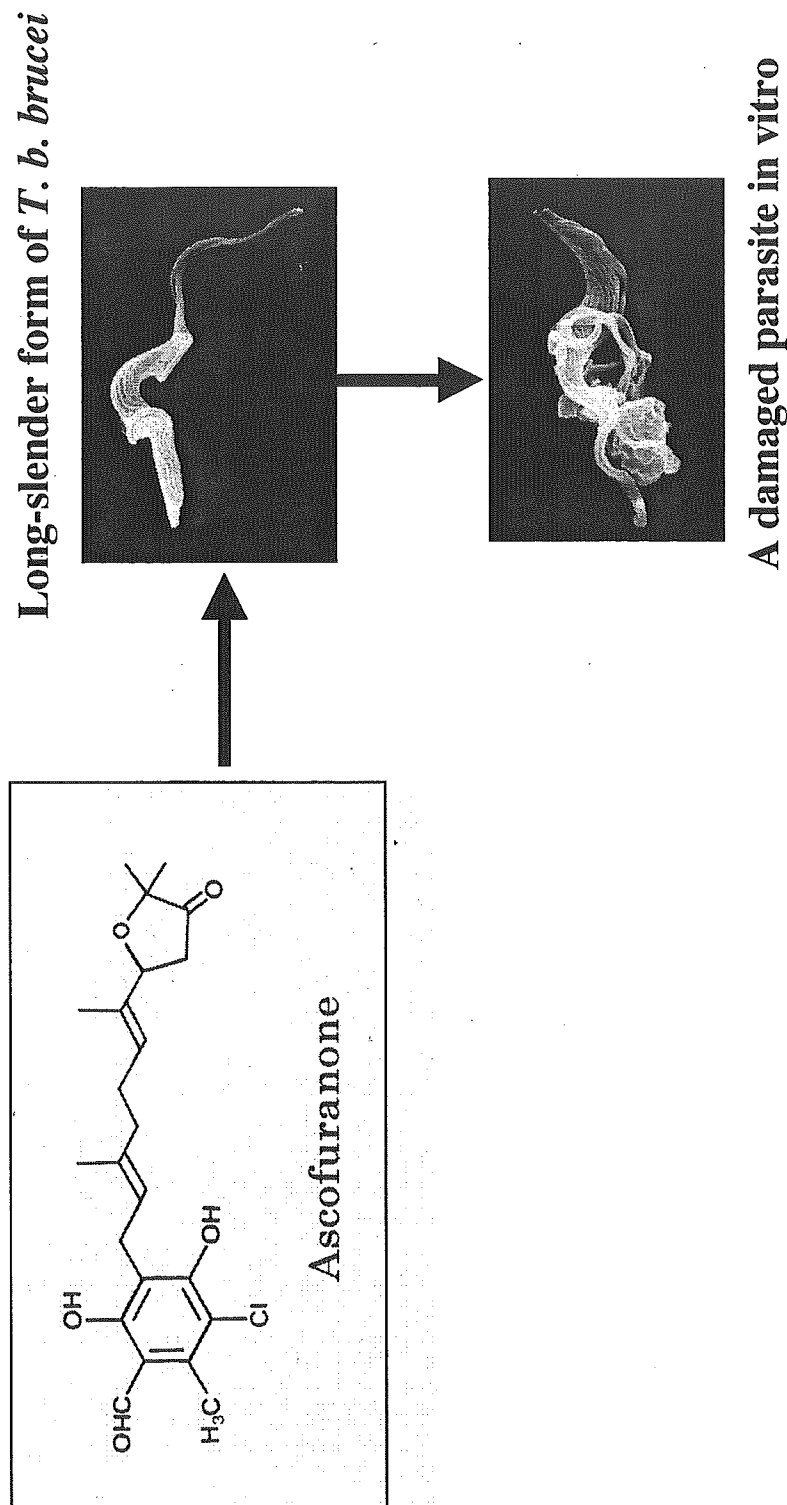


Figure 2 DALYs calculated for representative ‘Neglected Infectious Diseases’

Each DALY is not so big as cases of HIV/AIDS or malaria, however, co-infections of “Neglected infections” resulted big DALY in developing countries. (Data from WHO)



☒ 3 Killing effects of ascofuranone against *Trypanosoma b. brucei* in vitro

Long slender form parasites were rapidly damaged by the treatment of ascofuranone in vitro. (Pictures kindly provided by Y. Yabu, Nagoya City University)

Alterations in hexose, amino acid and peptide transporter expression in intestinal epithelial cells during *Nippostrongylus brasiliensis* infection in the rat

Shyuji Sekikawa^{a,b}, Yuichi Kawai^a, Atsushi Fujiwara^{a,b}, Kazutoshi Takeda^a, Tatsuya Tegoshi^a, Ryuichi Uchikawa^a, Minoru Yamada^a, Naoki Arizono^{a,*}

^aDepartment of Medical Zoology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-Hirokoji, Kyoto 602-8566, Japan

^bDepartment of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-Hirokoji, Kyoto 602-8566, Japan

Abstract

Infection with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* induces various types of cytological alterations in the intestinal villus epithelium. The aim of this study was to analyse the expression of hexose, peptide and amino acid transporters in the small intestinal epithelium after infection. Brown-Norway rats were infected with 2000 *N. brasiliensis* L3 larvae and villus epithelial cells were isolated at various time points after infection. Expression of hexose transporters Na⁺/glucose cotransporter SGLT1 and glucose transporter GLUT-1, -2 and -5, a peptide transporter (PepT1) and an amino acid transporter (LAT2) was examined by reverse transcription-PCR, Western blotting or immunohistochemistry. Semi-quantitative reverse transcription-PCR studies of separated jejunal epithelial cells showed that expression levels of GLUT5, PepT1 and LAT2 were significantly decreased 7 and 14 days after infection, while these changes were not observed in the ileal epithelium. Although the apical surface glucose transporter SGLT1 showed no significant alteration in mRNA expression, Western blotting analyses of jejunal epithelial cell lysate showed a marked decrease. Contrary to SGLT1, GLUT5, PepT1 and LAT2, expression of GLUT1, which is essential in maintaining high rates of glucose influx, was significantly up-regulated in the jejunal epithelium 7 and 14 days after infection in reverse transcription-PCR as in Western blotting analyses. Immunohistochemical studies showed that GLUT1 immunoreactivity was localised to the basolateral membrane of intestinal epithelial cells 7 days after infection. These results show that *N. brasiliensis* infection results in an increase in GLUT1 and a decrease in various hexose, amino acid and peptide transporter expression in jejunal epithelial cells. Up-regulation of GLUT1 might be a compensatory response in injured epithelial cells.

© 2003 Australian Society for Parasitology Inc. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: *Nippostrongylus*; Intestine; Glucose transporter; Peptide transporter; Amino acid transporter

1. Introduction

Infection with the intestinal nematode *Nippostrongylus brasiliensis* induces various pathological changes such as a decrease in the activities of the brush border enzymes sucrase and alkaline phosphatase, an increase in caspase-3 activities, and enhanced occurrence of apoptosis in the small intestinal villus epithelial cells with development of villus atrophy (Carter et al., 1981; Perdue et al., 1989; Hyoh et al., 1999, 2002). These pathological changes in villus epithelial cells might exert deteriorating effects on the host nutritional status. In fact, it has been reported that glucose absorption from the small intestine was significantly decreased after *N. brasiliensis* infection (Carter et al., 1981; Nolla et al.,

1985) with concomitant occurrence of transient hypoglycemia and hypoalbuminemia (Lunn et al., 1986; Ovington, 1987). These observations prompted us to examine whether the expression of hexose, oligopeptide and amino acid transporters deteriorated after infection.

More than 10 hexose transporter proteins have been identified in mammalian cells, and the expression of these is controlled in a tissue-specific manner (Gould and Holman, 1993). GLUT1, a facilitated-diffusion glucose transporter (GLUT) family member, is the most widely distributed of the sugar transporter isoforms throughout the body and is essential in maintaining the high rates of glucose influx demanded by glycolysis, but its expression in the liver and small intestine is low (Davidson et al., 1992; Gould and Holman, 1993; Matsumoto et al., 1993; Baldwin et al., 1994; Dominguez et al., 1996). It is well established that hexose absorption from the intestine consists of two steps.

* Corresponding author. Fax: +81-75-251-5328.

E-mail address: arizonon@basic.kpu-m.ac.jp (N. Arizono).