

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第1分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1 蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 ……	410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 ……	418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 ……	422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 ……	428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 ……	431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 ……	437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 ……	442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 ……	452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 ……	459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 ……	464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 ……	466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 ……	471
第6分野			
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 ……	479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 ……	500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 ……	511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 ……	516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 ……	524
第7分野			
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 ……	531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 ……	540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 ……	548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の
開発に関する研究

熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究

所属 宮崎大学 副学長

研究者 名和 行文

研究要旨 国内では稀な熱帯病・寄生虫症に対する稀少薬の確保とその円滑な供給体制を確立し、同時に、これらの薬剤の治療効果や副作用に関する総合的な臨床研究を展開して、その成果を医療現場にフィードバックし、医療環境の質的向上に貢献した。

分担研究者

(1) 国立感染症研究所感染症情報センター

木村幹男

(2) 東京大学医科学研究所 中村哲也

(3) 名古屋市立大学大学院医学研究科

太田伸生

(4) 国立国際医療センター 岡 慎一

(5) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

坂本知昭

(6) 京都府立医大大学院医学研究科

有菌直樹

(7) ノバルティス・ファーマ開発本部

草野正弘

多くは、国内で未承認のため、治療に困難を来すことがある。本研究では、これまで厚生省（現厚生労働省）・HS財団の支援を受けて構築してきた輸入熱帯病や寄生虫症に対する稀少疾病用医薬品の輸入・供給・治療方針の策定・広報活動などの体制を維持・強化すると同時に、薬剤耐性マalaria治療薬、肝蛭治療薬、クリプトスポリジウム症治療薬、リーシュマニア症（カラ・アザール）治療薬等の新規開発薬剤の導入を図り、それらの安全性の確認、治療効果、副作用情報などのデータの集積を行なって、日本人患者に対する標準療法を確立する。また、輸入熱帯病、新興・再興寄生虫症に対する医療現場での診断・治療能力向上のために、研修会などを開催して、医療対応の充実を図る。さらに国際旅行医学会、日本熱帯医学会、空港検疫所などと連携を図り、世界の新興・再興感染症の流行状況を把握し、緊急度の高い国内未承認薬を確保して、厚生労働行政の推進に必要な協力を行なう。

A. 研究目的

近年の国際化による海外旅行者の増加に伴って、マalariaなどの輸入熱帯病が増加している。また、生活の多様化により、食材やペットを介して感染する人獣共通寄生虫症も新興・再興感染症として問題となっている。平成17年秋には、中国産、韓国産キムチの寄生虫卵汚染が大きくマスコミにもとりあげられた。性生活の多様化による性行為感染症としての赤痢アメーバ症も特に都市部で問題化している。マalariaや赤痢アメーバ症では毎年のように死亡例も報告されている。しかし、これらの輸入熱帯病や新興・再興寄生虫症の治療に必要なかつ最適な薬剤の

B. 研究方法

輸入熱帯病や新興・再興寄生虫症のなかには熱帯熱マalaria、重症赤痢アメーバ症などのように重篤な経過をたどり、毎年のように死亡例が出ているものがある。また、近年欧米ではラッサ熱やアフリカトリパノソーマ症の輸入例が発生しており、我が国でも、同様な状況になることが危惧されている。し

かし、これらの患者の絶対数が多くないため、国内での治療薬の開発研究は進んでいない。本研究では、医療上の必要性が高い薬剤を所定の手続を経て海外から輸入し、国立医薬品食品衛生研究所で規格試験を実施した上で患者治療に適用し、その治療効果を集約して検討し、日本人患者に対して最も適切な用法・用量を策定して標準療法を確立することを目指す。この目的のために治療対応実績と疾病の動向を見定めて、必要度の高い国内未承認の稀少疾病治療薬の薬剤の輸入・保管と治療対応、及び治療成績の集積を行なう。

- ① 前年度に引き続き、特に比較的症例数の多い下記疾患について、重点的に治療成績の解析などを行なう。
 - 1) マラリア、赤痢アメーバ症
 - 2) エイズに合併する原虫症（赤痢アメーバ症、クリプトスポリジウム症）
 - 3) 肝蛭症
 - 4) 幼虫移行症
- ② シャーガス病治療薬の薬効検定システムの開発
- ③ 海外の熱帯医学研究所、熱帯病専門病院などと情報交換を行い、稀少疾病治療薬に関する最新情報の蓄積に努める。
- ④ 医療現場での熱帯病・寄生虫症に関する診断・治療能力向上のために、講習会を開催し、充実に努める。
- ⑤ 研究班ホームページ等の改訂充実と、それによる広報活動の効果、利用頻度等の評価と今後の方向性を決定する。

（倫理面への配慮）

すべての過程において「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日）の内容を遵守し、疫学的研究に際しては「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省 平成 14 年 6 月 17 日）の内容に従う。国内未承認の稀少疾病治療薬による治療に際しては、患者および／またはその保護者に対して、治療によ

る医療上の有用性並びに予期される副作用について十分に説明し、必ず研究班が作成した書式の治療承諾書に署名を得ることを治療担当医に徹底させる。また、研究班においては、薬剤交付の際に提出を求める交付申請書、および治療後に提出される治療報告書の保全に万全を期し、患者、医療機関、担当医のプライバシー保護に努める。研究班で解決困難な問題がある場合には、倫理審査委員会に諮問する。

研究班員および研究協力者が動物実験を実施する際には、各研究機関が定める動物実験倫理指針に準拠し、動物実験実施の妥当性についての審査を受けた上で、必要最低限度の個体数で実験を行なうと共に、動物に過度の苦痛を与えないように配慮する。

C. 研究結果

1) 稀少疾病治療薬の確保

マラリア症例の多い都立駒込病院を新たに薬剤保管機関（研究協力者）として追加し、21機関とした。薬剤保管機関（研究協力者）メーリングリストを活用して薬剤有効期限や在庫状況の点検を頻繁に行ない、前年度からの治療対応状況などを考慮した上で、2005年1月～12月期間中に12品目を輸入した（表1）。2005年度末現在で抗マラリア薬を中心に17品目の稀少疾病治療薬を研究班で確保している。重症赤痢アメーバ症の治療に必要なメトロニダゾール注射液は需要が更に増加しており、輸入量を増やして、治療対応している。アメーバ嚢子治療薬パロモマイシンも需要が多いことから、必要量を確保した。今年度新たにクリプトスポリジウム治療薬ニタゾキサニドの錠剤、カラアザールの新規薬剤ミルテフォシン、アメリカトリパノソーマ（シャーガス病）治療薬ニフルチモックスを導入した。平成17年4月に薬事法が改正されたことを受けて、本研究班の薬剤検定方法について見直しの検討をすすめ、作業手順のフローチャートを策定した。

2005年輸入実績（1月～12月）				
Quinimax	quinine gluconate	注射液、250mg/2ml/vial	3vial/箱	150箱
Nivaquine	chloroquine	200mg、錠剤	28錠/箱	20箱
Pentostam	sodium stibogluconate	100ml	1本/箱	8箱
Primaquine	Primaquine phosphate	7.5 mg/錠	100錠/箱	25箱
Alinia	nitazoxanide	500 mg/錠	40錠/箱	10箱
Humatin	paromomycin	250 mg 錠	25錠/箱	60箱
Flagyl	metronidazole	注射液、0.5% 100ml/pack	(20pack/箱)	45箱
Egaten	triclabendazole	250 mg 錠	4錠/箱	50箱
Arsobal	Melarsoprol	180 mg/5ml ampule		25 A
Germanin	Sulamin	1 g/vial		3箱
Lampit	Nifurtimox	120 mg/錠	100錠/箱	2箱
Oranidyl	eflornithine	200 mg/ml (100 ml/vial)		30 V

表1 2003年度輸入薬剤（2004年1月現在）

2) 輸入薬剤の安全試験

新規に研究班で輸入されるアリニア錠500mg（エイズ等免疫不全患者におけるクリプトスポリジウム症治療薬、主成分：ニタゾキサニド）について、新たに「規格及び試験方法」を開発した。またアリニア錠の品質評価を行うために必要な標準物質を選定するために、ニタゾキサニドのバルクを入手し、標準物質として適用するための適格性の評価を行っている。また、研究班で輸入対象となる医薬品が、新医薬品として、海外で流通されて間もない場合には、各国薬局方に未収載であり、また文献等による情報も少なく、新たに「規格及び試験方法」を開発整備することが困難となることから、輸入対象となる未承認医薬品に対する品質確保のための迅速な対応を目的とした新たな手法・基準についても検討を行った。研究班で輸入する未承認医薬品に対する新たな品質確保のあり方については、対象となる製剤の製造（輸入）承認国において要求される品質基準及び製造・品質管理基準について、十分に考慮し、分担研究者報告書の別紙2で示したように効率的で迅速な医薬品の品質基準と製造所における製造・品質管理基準の状況に応じて、適切な対応を取

ることにより、前述したような情報又は標準物質の確保に関する問題点も解消でき、迅速で効率的な品質確保の体制が構築できるものと考えられる。

3) 供給・保管体制の強化

マラリア治療実績の多い都立駒込病院を保管機関に追加した。また、中央保管機関がメーリングリストを利用して各保管機関の治療実績の集約、在庫管理の徹底と期限切れ薬品の点検を実施し、期限切れによる廃棄の削減を図った。各保管機関関係者には保管者会議だけでなく、常時メールで最新情報を提供するとともに、保管機関向けマニュアルに基づいた倫理面への考慮、安全性の確保などについて、周知徹底を図った。

4) 薬剤使用実績と治療疫学的解析

2005年1～12月期に、計106例に本研究班保管薬剤で治療対応を行なった。疾患別ではマラリアが54例で最多で、赤痢アメーバ症39例、肝絛虫7例が続いている。マラリアはこのところ減少傾向にあり、しかも三日熱マラリアが38例、熱帯熱マラリアが11例、その他5例であった。この傾向は平成16年度も同様であり、前研究班と比べ、熱帯熱マラリア対応が減少している。これはメフロキンが認可されたこ

とによると推測される。昨年度から引き続き重症赤痢アメーバ症に対するメトロニダゾール注射薬での治療対応が増えており、抗アメーバ嚢子薬パロモマイシンの治療対応も増加している。

2005年の症例数（疾患ごと）		
疾患	2004	2005
マラリア	80	54
赤痢アメーバ症	23	39
肝てつ症	7	6
クリプトスポリジウム症	0	3
リーシュマニア症	0	2
ジアルジア症	0	1
疥癬	1	0
間質性肺炎	1	0
カリニ肺炎	1	0
その他	2	1

表2 疾患別治療症例数

治療対応を薬剤別で表3にまとめた。輸入マラリア症例が総数の減少、熱帯熱マラリアから三日熱マラリアにシフトしている傾向を反映し、マラリア治療薬使用件数そのものが減少傾向にあり、前研究班時代と異なって三日熱マラリアに対するクロロキンやプリマキンの使用が相対的に増えている。重症赤痢アメーバ症対応のためのメトロニダゾール注射薬の使用は引き続き増加しており、嚢子治療薬パロモマイシンの需要も増えている。今後も需要の動向を見極めながらメトロニダゾール注射薬とパロモマイシンを継続的に輸入する必要があると思われる。肝蛭症治療薬トリクラベンダゾールは広報活動の成果か、本研究班になってから需要が伸びている。ジアルジア症治療薬ニタゾキサニド、リーシュマニア症治療薬スチボグルコン酸などの使用例が出てきており、今後も稀少疾病の動向をみながら、薬剤確保に努める必要がある。

2005年の症例数（薬剤ごと）		
使用薬剤	2004	2005
chloroquine	35	21
primaquine	32	20
artesnate	6	6
atovaquone/proguanil	6	6
Quinine injection	3	3
Artemeter/lumefantrine	0	1
metronidazole	9	11
diloxanide	15	2
paromomycin	1	25
nitazoxanide	0	4
stibogluconate	0	2
triclabendazole	7	6
ivermectin	2	-

表3 薬剤別治療症例数

4) -1 マラリア治療

輸入マラリアは毎年100例前後の発生があったが、ここ数年若干減少傾向にある。しかしながら研究班での治療対応としては引き続き第1位の座にあり、最重要疾患である。ここ数年熱帯熱マラリアより三日熱マラリア治療対応のためのクロロキンやプリマキンの需要が増えているが、これがメフロキンの認可に伴うものか、詳細な検討を要する。Non-immuneで合併症のない熱帯熱マラリアの治療におけるアトバコン/プログアニル合剤の効果と安全性につき、これまでの治療成績をもとにメフロキンと比較した。治療効果では両薬剤は殆ど同等であったが、副作用全体においても、精神神経系副作用においてもアトバコン/プログアニル合剤の方が優れていると考えられた。今後は研究班が輸入・保管しているもう一種の複合マラリア治療薬剤であるアーテメーター/ルメファントリン（商品名リアメット）との比較検討が必要である。

4) - 2 赤痢アメーバ症の治療

抗アメーバ嚢子治療薬ジロキサニドが平成16年度途中で製造中止となったため、代替の抗アメーバ嚢子治療薬として研究班で輸入を開始したパロモマイシンについて、その使用状況、副作用、治療効果などについて調査を行った。赤痢アメーバ性腸炎：15例、肝膿瘍：6例、肝膿瘍と腸炎の合併：1例、肝膿瘍、肺膿瘍、腸炎の合併：1例に対してメトロニダゾールによる急性期治療後に投与が行われていた。パロモマイシンの副作用として、嘔気、下痢があり、ジロキサニドにくらべて消化器症状が強く出る可能性がある。発疹や肝機能異常といった副作用の報告もみられた。

4) - 3 国内における寄生虫症の疫学と治療

最近国内で遭遇する寄生虫症の多くは、幼虫移行症や、肺吸虫症などで、古典的な検便虫卵検査では診断がつかないものが多い。平成17年度1~12月期に宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫病分野で受託した寄生虫症検査総数は597件、検体総数では731検体でその大部分は免疫診断依頼であった。新規442件であり、そのうち191件(43.2%)を寄生虫症と診断した。今後も国内発生全例のデータの蓄積を続けていく。

2005年度受託総件数	597
総検体数 (#5274-#6014)	731
免疫診断	704
虫体同定	11
組織診断	3
血液塗沫	0
検便/虫卵検査	19
その他	1

表4 宮崎大学での年間検査受託件数〔2004年〕

症例の内訳は従来と同様で、イヌ回虫など動物由来の回虫による幼虫移行症が91例と最多で、以下、肺吸虫症34例、糞線虫症28例などが続いている。依然として食品媒介性人獣共通感染症が多い。肝蛭症に対するトリクラベンダゾール(エガテン)使用

例は合計18例となり、これまでの海外からの報告どおり良好な治療結果が得られ重篤な副作用も見られなかった。

新規患者数 442人	うち陽性数 191人	
寄生虫種	イヌ・ブタ回虫幼虫	91
	肺吸虫	34
	糞線虫	28
	肝蛭	6
	アニサキス幼虫	6
	顎口虫	4
	マンソン孤虫	5
	ランブル鞭毛虫	3
	イヌ糸状虫	2
	旋尾線虫幼虫	2
	動物由来鉤虫	2
	日本住血吸虫(陳旧性)	2
	アメリカ・ズビニ鉤虫	1
	フィラリア症	1
	ヒト回虫	1
	鞭虫	1
	単包虫	1
その他	3	

表5 宮崎大学における症例内訳

平成17年度の京都府立医科大学における検査受託件数は30件で、内訳(陽性数/受託数)はマラリア診断0/0、ニューモシスティス肺炎診断0/8、下痢症原虫検索5/9(赤痢アメーバ4、ランブル鞭毛虫1、大腸アメーバ1、ヨードアメーバ1)(一部重複感染)、蠕虫同定6(アニサキス1、回虫1、裂頭条虫2、無鉤条虫1、マンソン孤虫1)、節足動物同定7であった。上記の中で、無症候性アメーバ嚢子排出者1例についてDNA診断、E. histolytica II (TechLab)を用いた便中抗原検出法により赤痢アメーバと同定し、さらに大腸内視鏡検査により、盲腸に多発性の小潰瘍を見出した。本症例は、無症候性アメーバ症の診断、対応について示唆に富む症例であった。以上の他、200名の人間ドック受診者の便検査中、2名にランブル鞭毛虫嚢子を見出した。ランブル鞭毛虫は、日本国内でも感染しうる下痢性原虫症の1つであり、発生動向の監視が必要である。

5) シャーガス病治療薬の薬効検定システムの開発

日系ブラジル人の日本国内就業機会の増加に伴い、南米の熱帯感染症持ち込みの可能性が増加している。南米の風土病であるシャーガス病は有効な治療薬がなく、新規治療薬開発の研究が進められているが、本研究ではそのために必要な治療標的の同定と薬効検定システムの開発を進めた。アフリカトリパノソーマ原虫に存在するシアン耐性末端酸化酵素 (AOX) 類似分子がアメリカトリパノソーマ原虫にも存在することを認めたので、その精製と酵素学的解析を行い、特異的な AOX 阻害剤であるアスコフラノンが有効である可能性を観察した。

6) 海外における稀少疾病治療薬の開発動向調査

今年度は分担研究者坂本知昭および草野正弘が平成 18 年 3 月にシンガポールのノバルティス熱帯病研究所を訪問し、海外におけるマラリアその他の熱帯病・寄生虫症に対する治療薬の趨勢、その適切な使用法、効果や副作用などについての情報収集と討論を行なった。

7) 広報活動など

- 医療従事者向け研修会「輸入感染症・寄生虫症診療の最前線」を 2006 年 2 月 18 日 (土) に国立感染症研究所にて実施し、約 50 名の受講者があった。
- 研究班のホームページに掲載している「寄生虫症薬物治療の手引」第 5 版電子版については、随時修正を加えて最新情報に更新を図っている。また、研究班ホームページのお知らせ欄において、新規導入薬剤のニュースだけでなく、薬剤の副作用や、販売中止などの情報についても提供するようにしている。
- 前年度に引き続き本研究班薬剤保管者メーリングリストによる画像診断やコンサルテーションを積極的に進めており、熱帯医学や旅行医学における「テレメディシン」として少しずつ機能

している。

D. 考察

ここ数年の輸入マラリアの変化にともなって、従来の熱帯熱マラリア治療対応よりも三日熱マラリア根治療法に必要なプリマキンなどでの対応が相対的に増えている。キニーネ注射薬などによる、重症熱帯熱マラリア対応は恒常的に需要がある。薬剤耐性マラリア流行地域の拡大とともに、それらの治療に必要なアトバコン/プログアニル合剤やアーテメター/ルメファントリン合剤の必要も増大しており、アトバコン/プログアニル合剤とメフロキンとでの治療効果や副作用の比較検討をおこなった。赤痢アメーバの流行の拡大に伴って、メトロニダゾール注射薬や、アメーバ嚢子治療薬パロモマイシンの需要が増大している。海外渡航者、赴任者や国内の外国人労働者などの増大につれて、リーシュマニア症、睡眠病、トリパノソーマ症、ウイルス性出血熱など稀有で重篤な感染症に対する治療薬の備蓄も研究班の重要な任務となっている。

E. 結論

本研究は基本的には 1980 年より、形を変えながら継続しており、その活動の医学的、社会的な意義は全国的に認められつつあり、国際化の進展に伴って本研究班の活動に対する医療の現場からの需要は増大している。

F. 研究発表

論文発表等

著書

1. Nawa Y, Nakamura-Uchiyama F.: Paragonimus and Paragonimiasis in Japan. In; Food-borne helminthiasis in Asia. Asian Parasitology Series Monograph Vol. 1. (Arizono N, Chai J-Y, Nawa Y, Takahashi Y. eds.) FAP Journal Ltd. Pp.125-131, 2005
2. Nawa Y.: Angiostrongyliasis cases in Japan. In; Food-borne helminthiasis in Asia. Asian

Parasitology Series Monograph Vol. 1. (Arizono N, Chai J-Y, Nawa Y, Takahashi Y. eds.) FAP Journal Ltd. Pp. 213-216, 2005

3. 中村 (内山) ふくみ, 名和行文: 27. 線虫類による感染症, 28. 吸虫類による感染症, 29. 条虫類による感染症. 内科疾患診療マニュアル, 879-882, 883-885, 886-888, 2005
4. 有蘭直樹: アニサキス症, 肝吸虫症, 蟯虫症, 鉤虫症, 鞭虫症, 幼虫移行症. 感染症予防必携 第2版, 日本公衆衛生協会 p6-7, 77-78, 107-108, 138-139, 356-357, 403-407, 2005
5. 有蘭直樹: ニューモシスチス症 今日の治療指針 2005 医学書院 178-179, 2005

総説

1. 名和行文: 好酸球による寄生虫傷害機構, 最新医学 免疫と疾患 (前篇) 一自然・獲得免疫と疾患一 (3月増刊号), 60(3): 76(566)-85(575), 2005
2. 名和行文: 寄生虫疾患を研究する立場から, カレントセラピー, 23(7):97, 2005
3. 名和行文: あたまにくるムシの話, 臨床神経学, 45(11):891-893, 2005
4. Nawa Y, Hatz C, Blum J.: Sushi delights and parasites. The risk of fishborne and foodborne parasitic zoonoses in Asia. Clin Infect Dis 41: 1297-1303, 2005.
5. 重松美加, 菊池 均, 木村幹男, 特集 海外旅行と感染症. 1. 渡航者感染症およびその取り組みの現状. 化学療法の領域 2005;21:1401-1407.
6. 太田伸生: Neglected Infectious Diseases 感染症, 36: 12-28, 2006.

原著

1. Kimura M, Sakamoto M, Adachi T, et al. Diagnosis of febrile illnesses in returned travelers using the PC software GIDEON. Travel Med Infect Dis 2005;3:157-160.
2. Miura T, Kimura M, Koibuchi T, et al. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. Am J Trop Med Hyg

2005;73:599-603.

3. Matsumura T, Fujii T, Miura T, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Iwamoto A, Nakamura T. Questionnaire-based analysis of mefloquine chemoprophylaxis for malaria in a Japanese population. J Infect Chemother. 11:196-8, 2005.
4. Lu S, Kumagai T, Ai Q, Yan X, Ohmae H, Yabu Y, Li S, Wen L, Maruyama H, Ohta N. Evaluation of the anthelmic effects of artesunate against experimental *Schistosoma mansoni* infection in mice using different treatment protocols. Parasitol Int, 55: 63-68, 2006.
5. 檜山行雄, 坂本知昭, GMPをめぐる動向について, 医薬品研究, 37(1), 42-56 (2006)

症例報告

1. Yoshikawa H, Kimura M, Ogawa M, et al. Laboratory-confirmed Mediterranean spotted fever in a Japanese traveler to Kenya. Am J Trop Med Hyg 73:1086-1089.
2. 山田 稔, 内川隆一, 手越達也, 有蘭直樹, 鳥山和彦, 藤田拓司, 田中俊也, 加藤久登: 輸入サイクロスポーラ症の1例. Clinical Parasitology 15: 105-108 (2005年発刊)

学会発表

1. 中村 (内山) ふくみ, 廣松賢治, 名和行文: 食品媒介性人獣共通寄生虫症の集団発生例について, 第74回日本寄生虫学会大会, 鳥取, 2005. 4
2. 廣松賢治, 徳永佳史, 中村ふくみ, 糸乗 前, 鈴木朝日, 名和行文: ブタ回虫性脊髄炎発症メカニズムにおける寄生虫由来糖脂質抗原認識の意義, 第74回日本寄生虫学会大会, 鳥取, 2005. 4
3. 名和行文: あたまにくるムシの話, 第46回日本神経学会総会シンポジウム, 鹿児島市, 2005. 5
4. 川口 剛, 利岡あゆみ, 中村 (内山) ふくみ, 廣松賢治, 樋口潤一, 井関基弘, 名和行文: 鉤虫感染による旅行者下痢症の一例, 第16回日本

- 臨床寄生虫学会（東京），2005. 6
5. 利岡あゆみ、川口 剛、中村（内山）ふくみ、廣松賢治、稲津東彦、西 桂子、名和行文：胃悪性リンパ腫で見られた抗寄生虫抗体陽性反応について、第16回日本臨床寄生虫学会（東京），2005. 6
 6. 中村（内山）ふくみ、廣松賢治、名和行文：佐賀県で発生した肺吸虫による食中毒について、第58回日本寄生虫学会、第55回日本衛生動物学会南日本支部合同大会、（宮崎），2005. 10
 7. 廣松賢治、鈴木朝日、中村（内山）ふくみ、名和行文：イヌ回虫、ブタ回虫幼虫移行症のブタ回虫由来糖脂質抗原認識による鑑別、第58回日本寄生虫学会、第55回日本衛生動物学会南日本支部合同大会、（宮崎），2005. 10
 8. 坂本知昭，檜山行雄，科学及びリスクに基づく医薬品品質試験検査の質の維持とその管理に関する考察例，日本薬学会第126年会
 9. Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, et al. Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. 9th Conference of the International Society of Travel Medicine. Lisbon, 2005.
 10. Yoshikawa H, Kimura M, Ogawa M, et al. Laboratory confirmed Mediterranean spotted fever in a Japanese traveler to Kenya. 4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. Logroño (La Rioja), 2005
 11. Kimura M, Nakamura T, Nawa Y. Evaluation of intravenous metronidazole treatment in severe amebiasis. 16th International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Marseille, 2005.
 12. 源河いくみ シンポジウム＜原虫症の化学療法
の進歩＞ 赤痢アメーバ症 第53回 日本化学療法学会総会 東京 2005.
 13. 山田 稔、鈴木隆裕、内藤裕二、橘 裕司、小林正規、竹内 勤、内川隆一、手越達也、有菌直樹：盲腸に潰瘍を多数認めた無症候性赤痢アメーバ嚢子排泄者の一例。日本臨床寄生虫学会。東京，2005. 6
 14. 山田 稔、内川隆一、手越達也、有菌直樹、藤村敬之、藤田拓司、田中俊也、加藤久登：日本における *Clinostomum* 属吸虫の人体寄生第20例目。日本臨床寄生虫学会。東京，2005. 6
 15. 山田 稔、吉田憲正、戸祭直也、奥山祐右、渡邊 正、内川隆一、手越達也、有菌直樹：最近経験した裂頭条虫症3例と輸入無鉤条虫症2例について。第11回滋賀国際医療研究会。大津，2005.7
 16. 山田 稔、藤田拓司、内川隆一、手越達也、有菌直樹：人間ドックで見出されたランブル鞭毛虫嚢子排泄者。第18回西日本寄生虫疾患臨床検討会。高知，2005. 11
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案特許
なし
 3. その他
なし

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社