

Mohamed Karama, Yoshio Ichinose,
Masaaki Shimada: Fact finding
study of Jigger infection in
south-eastern Kenya based on big
resident data from HDSS
Asia-Africa Research Forum,
Sendai, Jan. 2014

- 7) Mitsuru Toda, Ian Njeru, Shikanga
O-Tipo, David Kareko, Matilu Mwau,
Shingo Inoue, Yoshio Ichinose,
Kouichi Morita
Establishing a disease outbreak

alert system in Kenya: Findings
from the baseline survey
Asia-Africa Research Forum,
Sendai, Jan. 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

平成 25 年度厚生労働省科学研究補助金（地球規模保険課題推進研究事業）

分担研究報告書

MSM (Men who have sex with men)を対象とした首都圏 AIDS 対策成功事例の検討と
その技術移転の可能性について

分担研究者名 仲宗根正 国立感染症研究所・エイズ研究センター・主任研究官

研究要旨

サハラ以南のアフリカ諸国でも重要課題である男性同性間(MSM: Men who have sex with men)HIV 感染対策について、日本での成功事例の技術移転の可能性について検討した。MSM 集団を対象とした首都圏 AIDS 対策では、主に 5 つの成功要因が考えられた。i) IT 有効活用、ii) 保健所を中心とした行政側の積極的関与、iii) MSM 支援 NPO 等の積極的活動、iv) 行政と NPO 等の連携、v) MSM 集団自身の自律的活動の成長、である。課題としては、a) MSM 集団の多様性、b) その多様性の中での潜伏性、c) 行動変容の限界、が挙げられた。これらの戦術が導入可能か、サハラ以南のアフリカ諸国での今後の現地調査・情報交換が必要である。

A. 研究目的

サハラ以南のアフリカ諸国でも重要課題である男性同性間(MSM)HIV 感染対策について、日本での成功事例の技術移転の可能性について検討する。UNAIDS によれば、今世紀に入ってサハラ以南のアフリカ諸国では新規 HIV 感染者は減少している。他地域に比べてその減少速度は速く、目を見張るものがある。UNAIDS 主導のもと、世界各国が人類共通の最重要課題のひとつであることを認識し、人と予算をこの地域に重点的に集中して課題克服に取り組んできた成果である。一方で、他地域でも同様であるが、サハラ以南のアフリカ諸国においても、一般集団ではなく MSM 集団での HIV 流行が優勢であり、近年の重要課題と

なっている。日本も同様の課題を抱えているが、近年、MSM 集団を重点対象とした取組みにより、首都圏における MSM 集団での HIV 流行は押さえられつつある。この首都圏 AIDS 対策成功事例を解析し、このうちのいくつかの戦術を、サハラ以南のアフリカ諸国での AIDS 対策に導入できるか検討することは、対象国の AIDS 対策に貢献する第 1 歩として意義がある。

B. 研究方法

MSM 集団を対象とした首都圏 AIDS 対策の根幹はエイズ戦略研究（平成 18-23 年、厚生労働科学研究補助金、エイズ予防のための戦略研究）であり、まず、この戦略の内容を分析した。戦略研究は首都圏のみな

らず関西圏、九州・沖縄圏、東北圏を対象にしているが、首都圏とそれ以外で最終成果が異なったその原因の解明を試みた。そのために各地の対策の現場（コミュニティーセンター）での聞き取り調査も行った。さらに戦略研究以後も継続されている首都圏の地域連携会議に参加し、情報を収集した。以上の分析により有効であった戦術を明らかにし、代表研究者が構築するネットワークを介して情報共有を図り、その技術移転の可能性について検討した。本年度は南アフリカ共和国での現地調査ができなかったが、前記ネットワークや WEB 上の情報を元に検討した。

C. 研究結果

エイズ戦略研究の目標は、2010 年度末までに、1) HIV 抗体検査受検者数を 2 倍に増加させ、2) AIDS 発症者数を 25%減少させる、という 2 つであった。実は、この目標はいずれも達成できていない。特に、首都圏以外では AIDS 発症者数を減少させるどころか増加している。しかしながら首都圏においては、目標値の 25%には届かないものの 16.1%の減少に成功している。唯一の減少として、この数値は際立っており、首都圏では AIDS 発症者数を減少に転ずることに成功したと評価できた。分析の結果、この成功の要因としては、i) Web アンケート&広報といった IT 有効活用、ii) 保健所を中心とした行政側の積極的関与、iii) MSM 支援 NPO 等の積極的活動、iv) 行政と NPO 等の連携、v) 「自分たちの仲間自分たちで守るんだ」という MSM 集団自身の自律的活動の成長が考えられた。首都圏以外でもこれらの要因は観察できたが、

首都圏ではいずれの要因も力強く、特に ii) と iv) は顕著であった。課題としては、やはり、a) MSM 集団の多様性、b) その多様性の中での潜伏性が依然として存在した。さらに生活習慣病対策でも苦戦している、c) 行動変容の限界、がかいま見られた。

これらの戦術が導入可能か、対象国における保健インフラ・ネットワークの状況に関する調査、現地の MSM 支援 NPO の実態調査、現地 MSM 集団の意識調査等を計画したが、本年度は予算的に現地調査ができなかった。WEB 上の情報では、例えば、ルワンダでは皆保険制度が導入され、保健インフラ・ネットワークが整備されていることが確認できた。具体的には、村の保健師から保健センター・病院へ携帯電話を介したデータ送信システムが構築されており、さらに日本に先行して母子手帳の電子化への取組みも始まるようである。他のいくつかの国においては、携帯端末利用者やインターネット人口が急速に増大しており、少なくとも IT 有効活用の戦術は導入可能と思われた。

D. 考察

エイズ戦略研究では 2 つの目標を掲げており、これを達成するために 2 つの行動変容を求める戦術が立てられていた。2 つの行動変容とは、MSM 集団の HIV 抗体検査受検行動の促進と、安全行動の促進である。前者では、早期診断・早期治療を図ることにより AIDS 発症を食い止め、有症者の減少を目指す。後者では性交時のコンドーム着用率を上げることにより、MSM 集団内での HIV 感染率自体を下げ、最終的に AIDS 発症者数の減少を図る。首都圏にお

いては、結果の項に挙げた要因がうまく機能して、2つの行動変容に一定の効果があったと考えられる。一方で、うまく機能しなかった首都圏以外では、目に見える効果が得られなかった。首都圏でうまく機能したのは、エイズ戦略研究以前から存在していた大きな理由がひとつあると考えられる。それは首都圏においては MSM が一定の市民権を既に得ていた点である。特に新宿区では MSM 共同体が構築されており、文化的にも市場的にも一定の価値が確立されていた。このような共同体では、エイズ戦略研究での社会的介入がより機能しやすいことが考えられる。日本各地の MSM 集団にも同様の共同体が構築されていれば、エイズ戦略研究の結果はやや違ったものになっていたと考えられる。

日本の各地の MSM 集団のこの市民権格差は、換言すると、課題で挙げた MSM 集団の多様性である。この点を克服するべく各地にコミュニティーセンターが計6箇所整備された。これは目立たないがエイズ戦略研究の次代を見据えた大きな贈り物である。2番目の課題である多様性の中の潜伏性とは、MSM 集団の中でも表に出てこない、いわゆる *hard to reach* 集団の存在である。自ら声をあげない集団は、把握そのものが難しく、社会的介入が届かない。MSM 集団へのポピュレーション戦略は、この潜伏集団には通用しにくい。3番目の課題もその克服は容易ではない。かなりの予算と人をつぎ込んでいるにも関わらず、ここ数年の報告では、前述の性交時コンドーム着用率は30%程度で頭打ち傾向である。これ以上の改善を図るには、さらに大きな予算と人をつぎ込む必要があるが現実的には難

しい。別の例を挙げると、健康日本21という国家プロジェクトを施行しても、日本人の喫煙率が20%以下に中々下がらない、肥満率の大きな改善がない、歩行等の1日運動量がなかなか増えない等、行動変容は難しく、ある時点で限界があることが指摘されている。AIDS 対策における行動変容についても、ある時期で別のアプローチが必要と考える。

以上の課題も含めて、首都圏 AIDS 対策成功事例のいくつかの戦術を、サハラ以南のアフリカ諸国での AIDS 対策に導入できるか検討したかったが、現地調査が不十分で現時点では結果の項の記載以上の考察はできない。今後の検討課題である。

E. 結論

MSM 集団を対象とした首都圏 AIDS 対策では、主に5つの成功要因が考えられた。i) Web アンケート&広報といった IT 有効活用、ii) 保健所を中心とした行政側の積極的関与、iii) MSM 支援 NPO 等の積極的活動、iv) 行政と NPO 等の連携、v) 「自分たちの仲間は自分たちで守るんだ」という MSM 集団自身の自律的活動の成長、である。課題としては、a) MSM 集団の多様性、b) その多様性の中での潜伏性が依然として存在していること、c) 行動変容の限界、が挙げられた。これらの戦術が導入可能か、サハラ以南のアフリカ諸国での今後の現地調査・情報交換が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

仲宗根正. 国立感染症研究所における HIV
関連曝露事故対策. 日本バイオセーフティ
学会・JBSA Newsletter, 3:6-12, 2013.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 25 年度厚生労働省科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名

サハラ以南アフリカにおけるエイズ・結核研究ネットワークの構築に関する研究

研究分担者

久保 亨

日本赤十字社長崎原爆諫早病院・医師

長崎大学熱帯医学研究所・客員研究員

研究要旨

サハラ以南アフリカ諸国で大きな脅威となっている結核は現在もなお我が国の重要な公衆衛生上の問題である。社会の高齢化に伴い高齢患者が増加している結核感染症のコントロールに資するため、従来法よりも迅速で低コストの、リアルタイム PCR 法と High Resolution Melt 解析法を用いた結核菌の迅速薬剤耐性検査法と分子疫学解析法を確立し、臨床現場に応用することを目指した。本研究により、1) 結核菌の薬剤耐性遺伝子のシーケンシング法、2) 結核菌の薬剤耐性遺伝子のリアルタイム PCR 法と High Resolution Melt 解析法を確立することができた。この方法を用いれば、結核菌の薬剤耐性の有無を臨床検体採取後約 2 時間で行うことができ、正しい治療薬の選択や感染制御において医療の受ける恩恵は非常に大きいと考えられる。

迅速、低コストで比較的簡便な本法は、今後我が国の結核診療の現場に於いて検査法の主流となって行く可能性があるのみならず、海外途上国における結核対策に大きく寄与できる可能性があると考えられる。今年度我々は多剤耐性結核蔓延国である南アフリカ共和国の Kwazulu-Natal Research Institute for Tuberculosis and HIV (K-RITH)を訪れ、同地域の研究者、医療従事者と意見を交換し、同法のアフリカにおける将来的な応用の可能性について検討した。

A. 研究目的

サハラ以南アフリカ諸国で大きな脅威となっている結核は、我が国においても現在なお公衆衛生上の大きな問題であり、長崎県の結核の人口 10 万人に対する年換算罹患率は、平成 24 年 5 月時点では大阪府に次いで全国で 2 番目に高かった。

日本赤十字社長崎原爆諫早病院（諫早日赤）は長崎県諫早市にある 140 床の内科急性期病院で、結核病床 20 床を持ち、比較的結核患者数の多い長崎県中部ならびに県南部での結核診療の中心的役割を果たしている。諫早日赤では平成 24 年 4 月より遺伝子検査ラボを立ち上げ、現在までに主に LAMP 法とリアルタイム PCR 法を用いた結核の遺伝子検査を

行っており、平成 25 年 10 月末までに計 403 人の患者(平均年齢 73±14.58)からの 544 検体に対し結核 LAMP 法による検査を行い、63 名の患者が陽性(平均年齢 74±16.5)であった。

途上国において多剤耐性結核の蔓延が大きな問題となっているが、日本でも過去に治療歴のある高齢者の再発例の場合などは結核菌が治療薬に耐性となっている可能性があり、薬剤耐性の有無を治療早期に知ることが重要となる。しかし現行の結核菌培養による方法(抗酸菌の培養→菌の同定→薬剤耐性試験)では確認までに 2-3 ヶ月が必要であり、結核菌の薬剤耐性情報が培養結果を待たずに得られればその臨床的な意義は大きい。

今回我々はリアルタイム PCR 法や DNA シーケンシング法などの分子生物学的手法を用いて結核菌の薬剤耐性情報を迅速に判定する方法の開発に取り組み、将来的なサブサハラ

B. 研究方法

今回我々はダイレクトシーケンシング法とリアルタイム PCR 法および High Resolution Melt (HRM) 解析法を用いた結核菌の薬剤耐性遺伝子変異の迅速スクリーニング検査法の開発と臨床応用についての検討を行った。HRM 解析法は、温度を徐々に上昇させて二本鎖 PCR 産物を解離させ、そのパターンを解析することでわずか 1 塩基ペアの違いまで識別する方法であり、結核菌の薬剤耐性遺伝子変異の有無を約 2 時間でスクリーニングできると考えられる。

これら迅速・簡便な遺伝子診断技術を用いれば、より迅速に低コストで結核菌の薬剤耐性

の有無と感染経路の推定が可能となり医療の受ける恩恵は大きいと考えられる。本研究の結果を、今後我が国のみならず多剤耐性結核の蔓延する途上国への技術供与を目指すべく、平成 25 年 8 月に多剤耐性結核蔓延国である南アフリカ共和国の K-RITH を訪れ、同地域の医療・研究状況を視察するとともに、現地の研究者、医療従事者と意見を交換し、同法のアフリカにおける将来的な応用の可能性について検討した。

C. 研究結果

1. 結核菌の薬剤耐性関連遺伝子変異のシーケンシング法による検索

諫早日赤病院で結核 LAMP 法陽性であった検体(喀痰、気管支洗浄液等)のうち 39 検体と、検体から培養された結核菌株 11 株の抽出 DNA を用いて、結核菌の薬剤耐性遺伝子変異を nested PCR 法とダイレクトシーケンシング法により解析した。対象遺伝子として 6 種類の主要抗結核薬の耐性に関連している計 11 個の遺伝子の配列を調べ(表 1)、薬剤耐性結核菌のデータベースと照合した。シーケンシング用 PCR 産物作成のための nested PCR プライマー計 44 本は、すべて今回新たにデザインした。本法は核酸抽出に 10 分、nested PCR に 4 時間、PCR 産物の酵素処理とサイクルシーケンシングに 2.5 時間、シーケンサーで 1.5 時間、解析に 1 時間と、合計で約 9 時間の作業であり、今まで 2 か月以上かかっていた結核菌の薬剤耐性の判定を翌日には行うことができるようになった。現在諫早日赤病院では本法を用いて結核菌の薬剤耐性の判定をほぼリアルタイムの日常臨床の中に組み込んでいる。

今回上記 50 検体のシーケンスを解析した結果、4 検体(8%)に計 8 個の耐性遺伝子変異が

認められた(表 1。4 検体中 2 検体は多剤耐性)。残りの 46 検体には薬剤耐性遺伝子変異は認められなかった。

2. HRM 解析による薬剤耐性遺伝子変異の検索

ダイレクトシーケンシング法よりもさらに迅速・簡便に薬剤耐性変異の有無を推測できる HRM 解析法を用いた薬剤耐性結核の検出法の検定は既に米国 CDC から報告があるが、現在まだ広く一般的に使われるには至っていない。今回我々は臨床の第一線病院や途上国の検査室でも使用可能な、結核菌の薬剤耐性遺伝子変異検出のための HRM 解析システムの構築を行った。対象遺伝子として *rpoB*、*katG*、*inhA*、*gyrA* を選び、上記 1 で配列情報の得られた結核菌遺伝子とキアゲン社の Type-it HRM PCR Kit を使い、キアゲン社の Rotor-Gene Qリアルタイム PCR 機でリアルタイム PCR と HRM 解析を行った。プライマーは *rpoB* については文献に記載のあるものを用い、他の 3 遺伝子に対するプライマーは新しくデザインした。結核菌量の多い検体や培養菌体由来の DNA はそのまま、結核菌量の少ない検体から直接抽出した DNA は上記の nested PCR の 1st PCR の反応産物をテンプレートとして用いた。図 1 に *rpoB* 遺伝子の解析結果を示すが、表 1 に示した遺伝子変異の存在を反応開始後 2 時間以内に確認することができた。*katG*、*inhA* 遺伝子変異についても同様に確認することができ、結核菌の薬剤耐性 HRM 解析システムを構築することができた。現在対象遺伝子を増やし系の更なる充実を図っているところである。

3. 南アフリカ共和国 K-RITH 訪問

平成 25 年 8 月に多剤耐性結核の蔓延地として有名な南アフリカ共和国ダーバン市にある

K-RITH ならびに周辺の結核関連医療施設を訪問し、現地の研究者や医療従事者と情報交換を行った。ダーバンでは K-RITH 側のカウンターパートである Alexander Pym 博士(MD、PhD)のオーガナイズにより、研究施設である K-RITH とともに、ダーバン市内にある 3 か所の結核医療関連施設の訪問を行った。まず Prince Cyril Zulu Communicable Disease Centre (CDC)を訪問した。ここは南アフリカで最も大きい結核外来病院のひとつで、年間 2500 例の新規患者が診断され、毎月 5000 人が治療を受けているとのことであった。次に訪問した King George V Hospital は 1939 年からある古い病院であるが、2000 年からは 160 床(うち小児科 32 床)の多剤耐性結核(MDR-TB)専門の病院となっている。2007 年には 3000 例の多剤耐性結核患者が受診し、300 例の新規超多剤耐性結核(XDR-TB)患者が診断された。現在ベッド数を 320 床に拡張中であった。比較的よく整備された病院ではあったが、MDR-TB 患者数の増加により平均約 4 か月の入院待ちが必要とされているなど、結核医療を取り巻く環境には厳しいものが感じられた。次に南アフリカで最も大きく近代的であるといわれる Quaternary referral 病院である Inkosi Albert Luthuli Central Hospital の検査室を訪問し、セミナーを行うとともに Koleka Mlisana 教授をはじめとするスタッフと意見の交換を行い施設の視察を行った。結核検査室は MGIT を 25 台揃え、1 日 800 検体の結核菌培養を行い、年間 3000 例の多剤耐性結核の診断を行っているとのことであった。現在結核の遺伝子検査としては GeneExpert と Line Probe assay を行っているとのことであったが、1 日に約 250 検体を処理しなければならないため、より簡便で効率的な遺伝子検査法が求められており、今後

我々の研究が寄与できる部分も少なくないと感じられた。

D. 考察

本研究により、1) 結核菌の薬剤耐性遺伝子のシーケンシング法、2) 結核菌の薬剤耐性遺伝子の HRM 解析法、を確立することができた。これら3つの迅速・簡便な遺伝子検査法は諫早日赤のような第一線の臨床病院においても行うことが可能であり、今後結核に対する臨床に大きく貢献することが期待される。

1)のシーケンシング法では、nested PCR法を用いることにより、結核菌量のかなり少ない臨床検体からでも直接シーケンシングが行えるようになったため、早ければ診断の翌日には薬剤耐性の判定が可能となった。現在さらに感度を高めるべく系の至適化を行っている。

シーケンシングと異なり2)の HRM 解析法では遺伝子配列の決定は困難なため、現時点ではあくまで補助的な薬剤耐性の予測手段という側面が強いが、多剤耐性結核の蔓延地、特にアフリカなどの途上国において治療方針の迅速な決定のためのスクリーニング目的には極めて適していると考えられる。今後は日本国内の結核蔓延地ならびに途上国との研究協力も進めていきたいと考えている。

E. 結論

今回我々はリアルタイム PCR 法を用いた結核菌の迅速薬剤耐性検査法を確立し、臨床

現場への応用が可能であることを示した。迅速、低コストで比較的簡便な本法は、将来的に我が国の結核診療の現場に於いて検査法の主流となって行く可能性があるのみならず、海外途上国における結核対策に大きく寄与できる可能性があると考えられる。今後は本研究班により構築された研究ネットワークを通じてサハラ以南アフリカ諸国に対して本法の技術供与を含めた協力関係の構築に努めたい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

学会発表

1. 久保 亨、松竹豊司、江原尚美、森田 公一、河野 茂、福島喜代康、リアルタイム PCR 法を用いた結核の分子診断法の日常診療への応用に関する研究、第 87 回日本感染症学会総会学術集会、平成 25 年 6 月 5 日－6 日、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

抗結核薬	耐性関連遺伝子	シーケンス用PCR産物 (bp)	耐性変異を持つ株数
リファンピシン (RIF)	<i>rpoB</i>	634	3 (L511P 2株、S531L 1株)
エタンブトール (EB)	<i>embB</i>	754	1 (M306V)
ストレプトマイシン (SM)	<i>rpsL</i>	401	0
	<i>rrs</i>	730	0
イソニアジド (INH)	<i>ahpC</i>	611	0
	<i>katG</i>	624	2 (S315T、S315N)
	<i>inhA promoter</i>	291	1 (-4 T→C)
	<i>kasA</i>	712	1 (G269S)
フルオロキノロン (FLQ)	<i>gyrA</i>	301	0
	<i>gyrB</i>	474	0
ピラジナミド (PZA)	<i>pncA</i>	651	0

表 1. 臨床検体 39 検体と結核菌 11 株の薬剤耐性遺伝子変異のダイレクトシーケンシング法による検索結果。4 名の患者検体 (2 名は多剤耐性結核) に計 8 個の薬剤耐性変異が認められた。

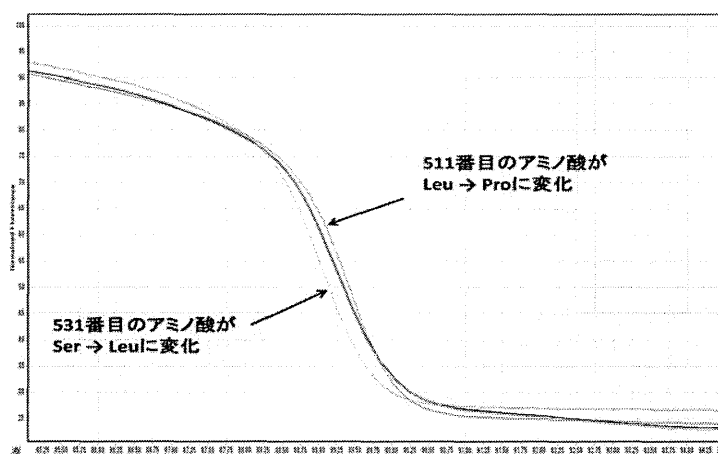


図1. *rpoB* 遺伝子中の RRDR (81 bp) を含む 152 bp の領域をリアルタイム PCR 法で増幅した後に HRM 解析を行った結果。薬剤耐性変異をもつ株の HRM 曲線は変異のない株 (中心の曲線) とは異なる曲線として区別された。

平成 25 年度厚生労働省科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
分担研究報告書

ネットワークの構築

研究分担者

垣本和宏 大阪府立大学 教授

研究協力者

野崎威功真 国立国際医療研究センター 医師

佐々木由理 名古屋市立大学 研究員

研究要旨

ネットワークの構築や国際比較を行う上で用語の定義は重要であり、その例として本研究においては、エイズ対策上重要である抗 HIV 薬による治療 (ART: antiretroviral therapy) の「adherence」が研究論文においてどのような用語定義がされているかを検証した。医学 MEDLINE を用いて、「HIV」と「adherence」、「Africa」、「ART」をキーワードに 2008 年以降 2013 年までの 6 年間のサブサハラアフリカで実施された研究文献を検索し、①原著論文である、②adherence の要因を調査した論文である、③測定方法について明確に記述されているものを対象論文（計 36 論文）として adherence の定義を分類し集計した。その結果、adherence の測定定義は、飲み忘れの自己報告が 22 件（61.1%）と最も多く、ピルカウントが 6 件（16.7%）、薬局の処方記録が 3 件（8.7%）、服薬事象監視システム（ボトルの開閉回数が自動的に記録される）が 2 件（5.6%）であった。また、近年では飲み忘れの自己報告が減少傾向にあり、研究時期によっても変化していた。ネットワークの構築や国際比較を行う上で重要な用語の定義には、研究者が研究の内容によって便宜的に定義していることも多く、それぞれの利点欠点から適切な定義を選定して研究することが必要である。

A. 研究目的

ネットワークの構築や国際比較を行う上で用語の定義は重要である。研究に用いる用語のほとんどは学会などによって定義されているが、定義づけされていない用語や、研究の内容によって研究者が便宜的に定義していることも多い。特に、社会医学的な研究においては多様な保健行動を扱うことが多く、用語の定義は多

様にならざるを得ない。本研究においては、エイズ対策上重要である抗 HIV 薬による治療 (ART: antiretroviral therapy) への adherence を例にとり、どのような用語定義がされているかを検証した。

サブサハラアフリカ地域を含む開発途上国におけるエイズ対策は、2000 年以前は予防中心であった。しかしながら、先進国との格差や

治療無し予防対策は必ずしも成果を見せておらず、2000年以降はWHOの強いリーダーシップと支援により開発途上国でもARTを拡大することになった。その結果、ARTは2000年以降に拡大し、WHOの報告によると、2002年にARTを受けるHIV陽性者は約30万人であったのに対し、2012年では約970万人に増加した。特にアフリカ地域でのARTを受けるHIV陽性者の数は爆発的に増加しており、10年前の約5万人から2012年には約750万人となっている。しかしながら、ARTの成功にはかなり高いadherenceが必要とされており、adherenceが保たれないことでウイルス量が抑制されないだけでなく、薬剤耐性ウイルスの蔓延の問題が生じる。WHOの報告では低中所得国でART開始後60か月後に治療に来ている患者の率(retention rate)は72%と低くなっており、その数は国によって大きく異なっている。アフリカなどの開発途上国では、保健医療機関への地理的なアクセスが悪いだけでなく、住民の知識や教育、文化的背景など、社会的な要因がadherenceに影響しているとの報告が多くあり、我々もザンビアにおいてadherenceが悪くなる要因を調査した。しかしながら、adherenceの定義は報告によって大きく異なっており、報告間や国際的な比較、国際的共同研究が難しくなっている。そこで、近年発表されている過去の研究論文におけるARTのadherenceの測定定義について検討した。

B. 研究方法

医学文献データベースMEDLINEを用いて、「HIV」と「adherence」、「Africa」、「ART」をキーワードに2008年以降2013年までの6年間の文献を検索した。抽出された387文献から、①サブサハラアフリカで研究された原著論文であ

る、②adherenceの要因を調査した論文である、③測定方法について明確に記述されているものを対象論文として選択した。

対象文献をそれぞれ熟読し、adherenceの定義を分類し集計した。

C. 研究結果

対象論文として36論文となった。各論文の研究対象者数は66名から2,381名であった。ナイジェリアからの論文とウガンダからの論文がそれぞれ5件で最も多く、南アフリカとカメルーンからの論文がそれぞれ4件、エチオピアとザンビアからの論文がそれぞれ3件であった。Adherenceの測定定義は、飲み忘れの自己報告が22件(61.1%)と最も多く、ピルカウントが6件(16.7%)、薬局の処方記録が3件(8.7%)、服薬事象監視システム(ボトルの開閉回数が自動的に記録される)が2件(5.6%)であった。飲み忘れの自己報告は、過去1か月間の飲み忘れを尋ねた論文が6件(20.0%)と最も多く、続いて過去4日間と過去1か月間の両方の飲み忘れを尋ねた論文が5件(16.7%)と多かった。また、複数の期間の飲み忘れを問うた論文は7件(19.4%)であった。過去3日間の飲み忘れを尋ねた論文は2件(5.6%)のみであった。

また、近年の論文においては自己報告が減っている傾向も見られた。

D. 考察

ARTの服薬のadherenceは重要であるにも関わらず明確な定義がないが、多くの研究は自己報告による過去の飲み忘れを患者に尋ねる方法を取っていた。飲み忘れは患者の主観やrecall biasも懸念される手法であるが、それを補うために2つの期間の飲み忘れを尋ねている論文も多く見られた。我々の過去に

2002年から2006年までの5年間の論文を対象にした調査では、特に欧米において4分の1以上の論文が客観的な評価手法として服薬事象監視システムを用いていたが、今回は2件(5.6%)のみであった。また、前回の調査では飲み忘れは過去3日間を尋ねている論文が多かったが、今回は過去3日間の飲み忘れを単独に問う論文はわずかに1件であった。

ARTの成功には高い adherence が必要であるが、その定義は現在でも多様であり、また時代とともに変化している可能性が判明した。ART中の患者について服薬状況の公衆衛生学的な把握や国際比較には adherence がある程度共通に測定される必要性が示唆された。今後、このような重要事項でありながら共通の定義がない事項に関してさらなる検証が必要である。

E. 結論

ARTの adherence に関する論文では、自己報告による飲み忘れを尋ねる論文が多くを占めることが判明したが、この傾向は研究時期によっても変化していた。ネットワークの構築や国際比較を行う上で重要な用語の定義には、研究者が研究の内容によって便宜的に定義していることも多く、それぞれの利点欠点から適切な定義を選定して研究することが必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文

1. Nozaki I, Kuriyama M, Manyepa P, Zyambo MK, Kakimoto K, Bärnighausen T False Beliefs About ART Effectiveness, Side Effects and the Consequences of Non-retention and Non-adherence Among ART Patients in Livingstone, Zambia. *AIDS Behav.* 2013. 17(1):122-126

2. 垣本和宏、HIV/エイズとジェンダー、目で見えるWHO, (53), 12-14, 2013

学会発表

垣本和宏. HIV/エイズ. 健康への架け橋 - HIV/エイズ、ジェンダーから見る国際保健医療一. 日本WHO協会・日本国際保健医療学会学生部共催. 大阪市、9月、2013年

Naomi Nakaie, Sovanna Tuon, Ikuma Nozaki, Fuzuki Yamaguchi, Yuri Sasaki and Kazuhiro Kakimoto. Family planning practice and predictors to the risk of unintended pregnancy among HIV-positive women on Antiretroviral Therapy in Cambodia. 11th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific, Bangkok, Thailand, November, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

表 アフリカの論文の adherence 測定定義 (n=36)

自己報告 (飲み忘れの報告)	22 件 (61.1%)
内訳	
過去 1 か月間のみ	6 件 (16.7%)
過去 4 日間と 1 か月間	5 件 (13.9%)
過去 4 日間のみ	3 件 (8.7%)
過去 1 週間のみ	5 件 (13.9%)
過去 3 日間と 1 か月間	2 件 (5.6%)
過去 3 日間のみ	2 件 (5.6%)
過去 15 日間のみ	1 件 (2.8%)
ピルカウント	6 件 (16.7%)
薬局の処方記録	3 件 (8.7%)
服薬事象監視システム	2 件 (5.6%)

平成 25 年度厚生労働省科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）

総合研究報告書

福島原発計画区域内外で採取された家畜サンプルの放射性セシウム集積に関する 調査

研究分担者

福本学 東北大学加齢医学研究所 教授

研究要旨 アフリカにおける土食(geophagia)は、ミネラル不足を補う効果もあるが、土に含まれる重金属や放射性物質による健康障害が危惧されている。福島原発事故に伴う動物は放射性物質や重金属の体内蓄積、排泄を明らかにするモデルとして有用である。さらに、放射性セシウムは、半減期が長いために健康障害が危惧されており、本研究成果はその基礎データとなる。

A. 研究目的

アフリカにおける土食(geophagia)は、ミネラル不足を補う効果もあるが、重金属、放射性物質による中毒や細菌感染が危惧されており、現地の医師も警鐘を鳴らしている。アフリカの医師と連絡をとることが困難なため、わが国の土壌、特に福島原発による放射性物質の計測を行い、サハラ以南の試料が入手可能になった時点計測できる準備を整えることが目的である。

B. 研究方法

福島原発警戒区域内外の殺処分された家畜と野生動物について臓器別に体内放射性物質の同定と放射能濃度を計測した。環境との関係を明らかにするために土壌採取も行った。

(倫理面への配慮)

動物に関してはすでに殺処分されたものについて解剖、採材するために動物倫理上、問題ない。

C. 研究結果

昨年度までに牛において可食部位である骨格筋に最大の放射性セシウム集積を認めた。親ウシでは検出された放射性銀とテルルは、仔ウシ、胎児ともに検出されなかった。放射性セシウムは各臓器で親牛と比較したところ、臓器に関わらず、仔ウシで 1.5 倍、胎児で 1.2 倍放射能濃度が高いことを報告した。本年度は遺伝影響を検討するために雄ウシの精巣について、また放射性物質の体内分布の普遍性を確認するために食性の異なるブタについても検討した。

D. 考察

自然放射線の約 6.5 倍の放射線量を 100 日程度被ばくした雄2体において受精率や精巣の形態学的な異常は検出されなかった。ブタ血中ではウシよりも約 60 倍放射性セシウム濃度が高かったが造形への移行係数はウシの 1/2 以下であった。放射性セシウムは、半減期が長いために健康障害が危惧されており、本研究成果はその基礎データとなる。

今後、継続的な計測が必要であることはもちろんであるが、対象動物種、計測核種を広げて、特にヒトに近い野生サルの放射線内部被ばくの動物臓器アーカイブ構築を目指す。

E. 結論

土食習慣では、感染症ばかりでなく重金属、さらに global fallout を含めて放射性物質も問題となる。本研究により、そのような物質の集積と移動に関する基礎的知見を得ることができた。

F. 健康危険情報

本研究に関連するものはない。

G. 研究発表

論文

1. Shimura T, Ochiai Y, Noma N, Oikawa T, Sano Y, Fukumoto M.: Cyclin D1 overexpression perturbs DNA replication and induces replication-associated DNA double-strand breaks in acquired radioresistant cells. *Cell Cycle* 12(5):773-82, 2013

2. Shimura T, Fukumoto M, Kunugita N: The role of cyclin D1 in response to

long-term exposure to ionizing radiation. *Cell Cycle* 12(17):2738-43, 2013.

3. Yamashiro H, Abe Y, Fukuda T, Kino Y, Kawaguchi I, Kuwahara Y, Fukumoto M, Takahashi S, Suzuki M, Kobayashi J, Uematsu E, Tong B, Yamada T, Yoshida S, Sato E, Shinoda H, Sekine T, Isogai E, Fukumoto M: Effects of radioactive caesium on bull testes after the Fukushima nuclear plant accident. *Sci Rep Oct* 8;3:2850. doi: 10.1038/srep02850, 2013.

4. Sakurai T, Kudo M, Watanabe T, Itoh K, Higashitsuji H, Arizumi T, Inoue T, Hagiwara S, Ueshima K, Nishida N, Fukumoto M, Fujita J: Hypothermia protects against fulminant hepatitis in mice by reducing reactive oxygen species production. *Dig Di* 31(5-6):440-6, 2013.

5. Funaki T, Kon S, Tanabe K, Natsume W, Sato S, Shimizu T, Yoshida N, Wong WF, Ogura A, Ogawa T, Inoue K, Ogonuki N, Miki H, Mochida K, Endoh K, Yomogida K, Fukumoto M, Horai R, Iwakura Y, Ito C, Toshimori K, Watanabe T, Satake M: The Arf GAP SMAP2 is necessary for organized vesicle budding from the trans-Golgi network and subsequent acrosome formation in spermiogenesis. *Mol Biol Cell* 24(17):2633-44, 2013.

6. Kuwahara Y, Mori M, Kitahara S, Fukumoto M, Ezaki T, Mori S, Echigo S, Ohkubo Y, Fukumoto M: Targeting of tumor endothelial cells combining 2 Gy/day of X-ray with Everolimus is the

effective modality for overcoming
 clinically relevant radioresistant tumors.

Cancer Med doi: 10.1002/cam4.185, 2014.

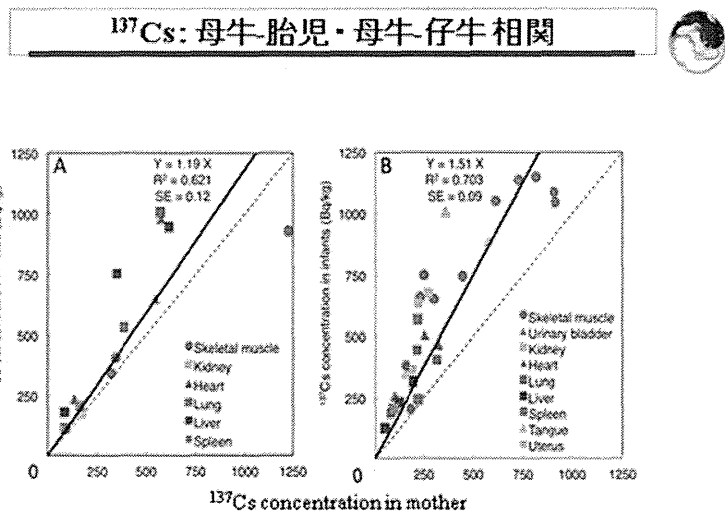


図 1:セシウム 137 の集積 部位ごと及び母胎の相関

研究報告書

ヒトから採取した試料の国際共有の制度とその問題点
～インフルエンザ試料共有の枠組みの紹介～

研究協力者 白澤基紀 東北大学災害科学国際研究所

要旨

感染症研究に利用されるヒトから採取した試料の国際的な共有にかかわる共通のルールは存在しない。2011 年に合意された WHO のインフルエンザ対策における試料共有の枠組みは、共通ルール作りの参考となる可能性がある。本稿は、その概要を紹介し、本枠組みと生物多様性条約との関係を分析した。

A. 目的

感染症は途上国における保健衛生上の重要課題であり、特にアフリカにおけるエイズ、マラリア、結核は地球規模の保健課題である¹。2011 年末現在、世界の HIV 感染者数は約 3400 万人で、その約 70%がサハラ以南のアフリカで生活していると推計される (UNAIDS, 2012)。疾病損失年数に占める感染症の割合は、先進国では 10%以下であるが、サハラ以南のアフリカでは 50%を超える (Lozano, Naghavi, Foreman, Lim, Shibuya, & Murray, 2012)。感染症の共同研究の多くは、感染症の負荷が大きいにもかかわらず研究資源の限られている途上国と、研究資源が豊富な先進国の間での研究という構造となる。

この構造では、途上国から試料を持ち出

して先進国でそれを解析するか、研究設備を途上国に導入するかのいずれかが考えられる選択肢である。費用対効果の点で前者が優れる。ところが、実際に外国から試料を入手しようとする時、規制や指針などが複雑で分かりにくい、相手国との交渉に時間がかかるなどの問題に直面し、結局入手できないことは少なくない。本研究班の班員を対象にした調査でも、共同研究に利用可能な血漿やバフィーコートは存在するが、それらの国外への持ち出しは規制されている現状が明らかになった。

試料の国際的な共有は禁止されているわけではない。インフルエンザについては、WHO のインフルエンザサーベイランス (Global Influenza Surveillance and Response System; GISRS)においてウイルスなどの共有が行われている。現行の枠組みは、2011 年に合意された。現行の GISRS での試料共有の枠組の背景には、2007 年にインドネシア政府が自国の H5N1 インフル

¹ 国連ミレニアム開発目標 (Millennium

Development Goals; MDGs) に HIV/エイズ、マラリア、その他の疾病の蔓延の防止が掲げられている (MDG6)。

(http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/diseases/en/index.html)

エンザ試料に対して主権を主張し WHO への提供を中止したことがあった (Sedyaningsih, Isfandari, Soendoro, & Supari, 2008)。

本稿においては、感染症研究の試料共有の問題点を明らかにすることを目的として、2011年に合意された GISRS を例に、試料の国際共有を巡る議論を整理する。その際、感染症研究に利用される試料の多様性に着目する。感染症の研究では、り患したヒトから採取された試料が利用される²。利用される試料は、り患したヒトの血液、組織、尿や唾液、それらから分離された病原体そのものあるいは病原体の遺伝子断片などである。このように試料は多様なものがある。試料が既存の研究倫理規制の中にどのように位置づけられるのかという点からの考察を行う。

B.方法

文献調査によった。

C.結果

インフルエンザウイルスなどの試料の共有は、WHO によるインフルエンザ対策により行われてきた。英国国立医学研究所 (National Institute for Medical Research) が 1948 年に、世界インフルエンザセンター

² 試料はり患したヒトから採取されるものだけではない。治療薬の開発を目的とする研究では、動植物などからの抽出物も研究試料となる。人獣共通感染症であれば、り患した動物の試料も用いられる。統制群として健康な人や動物から試料を採取する必要もある。動植物由来の試料は、生物多様性条約にもとづいて資源へのアクセスと利益配分のルールが整備されている。動物由来の試料の採取と利用は、動物を対象とする研究の倫理、動物福祉などの点からも検討されるべき問題である。健康なヒトからの試料採取とその利用は医学研究の倫理規制にかかわる。

(World Influenza Centre) を受け入れたのが WHO インフルエンザプログラムの最初である (WHO, 1996) (押谷, 2000)。現在の共有の枠組みは、2011年の WHO 総会 WHA64.8 で加盟国の合意を得て成立した。その目的は、パンデミックインフルエンザのワクチン開発のための試料の共有を円滑に行うことであった。

2007年1月、オーストラリアの企業がインドネシア由来のウイルス株からワクチンを製造する計画が明らかになったことを直接のきっかけとして、インドネシア政府は自国の H5N1 インフルエンザ試料の WHO への提供を中止した (Sedyaningsih, Isfandari, Soendoro, & Supari, 2008)。背景には、試料提供国の不満があった。それは、「病気の打撃をもっとも受けた国は、ワクチン、治療、その他にかかる費用負担も負わねばならない。その一方でそれらの製品のもたらす有形無形の利益は製品の製造者のもとに行く。それらはたいてい先進国である (Sedyaningsih, Isfandari, Soendoro, & Supari, 2008)」、という主張であった。インドネシアの主張は、生物あるいは遺伝資源に対する国家の主権を根拠に、試料提供国とワクチン開発国との間で公平な利益配分を要求するものであった (Sedyaningsih, Isfandari, Soendoro, & Supari, 2008) (Fidler, 2008)。

WHO の検討委員会は、2011年に、インフルエンザワクチン開発における、途上国と先進国との経済的な利益対立の調整に、名古屋議定書と遺伝資源へのアクセスと利益の公平な配分を念頭におくよう WHA に諮問した³。パンデミックインフルエンザの

³ Pandemic influenza preparedness: sharing of

ワクチン開発を目的とした試料の共有の枠組みは、WHO 総会 WHA64.8 で加盟国の合意を得て、ヒトの臨床試料やウイルスそのものなどが加盟国で共有されることになった⁴。この枠組みは、パンデミックインフルエンザの流行に備えることを目的としている。途上国のパンデミックへの脆弱性に留意し(原則 2)、試料提供国とワクチン開発国との間で公平な利益配分の必要性(原則 9)、途上国への技術移転の重要性(原則 18)、途上国のワクチン等の入手を促す仕組みの必要性(原則 19)を認識するものとなっている。

WHO で合意されたインフルエンザウイルス試料共有は、WHO の GISRS 内部での試料共有と、GISRS 外部への試料提供に異なる条件を定めた Material Transfer Agreement(MTA) の ひな型 (Standard Material Transfer Agreement: SMTA) によっている。SMTA は二種類存在する。試料採取国の GISRS 参加機関から提供され

influenza viruses and access to vaccines and other benefits, Report by the Open-Ended Working Group of Member States on Pandemic Influenza Preparedness: Sharing of influenza viruses and access to vaccine and other benefits: Attachment 1, 5. WHA64/8; (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64/A64_8-en.pdf)

⁴ 共有する試料を「PIP(Pandemic Influenza Preparedness)生物物質」として、以下のものをあげている。ヒトの臨床試料、H5N1 およびそのほかの人にパンデミックの潜在性のあるインフルエンザウイルスの分離ウイルス；リバーシジェネティクスと高増殖再集合で精製されたワクチンの候補となるウイルスで、WHO の GISRS でつくられた、H5N1 およびそのほかの人にパンデミックの潜在性のあるインフルエンザウイルスの修飾ウイルスを含む。さらに「PIP 生物物質」に含まれるものには野生株 H5N1 およびそのほかの人にパンデミックの潜在性のあるインフルエンザウイルス RNA 抽出物および cDNA で 1 つ以上のウイルスのすべてのコード領域を含む。(4.1 Pandemic influenza preparedness biological materials or PIP biological materials)

た試料は SMTA1 の条件で GISRS に提供・共有される。研究機関やワクチン開発企業など⁵への試料提供は、それらと WHO の GISRS との間で MTA (SMTA2) を締結して行う。

SMTA1 においては、提供者は試料採取国のインフルエンザ検査機関⁶である(SMTA1 1.1)。受領者は試料採取国以外のインフルエンザ検査機関とされる。移転の条件は受領者が途上国との連携を行うことである。具体的には、研究プロジェクトに提供国の科学者を参加させること(SMTA1 5.2)、研究成果の公表の際には慣例に従って提供者への謝意を示すこと(SMTA1 5.3)である。提供者も受領者も試料に関する知的財産権を主張しない(SMTA1 6.1)。

SMTA2 においては、提供者は WHO (SMTA2 1.) で、受領者は WHO の GISRS から、「PIP 生物素材」を受け取る全ての主体で、インフルエンザワクチン、検査薬、治療薬製造者などや、バイオテクノロジー企業、研究所および教育機関である(SMTA1 1. 脚注)。SMTA2 での提供は、試料の採取された国の WHO GISRS から直接なされる場合と、SMTA1 において WHO GISRS 内で共有された試料が提供される場合がある。

SMTA2 では受領者の義務をワクチンや抗ウイルス薬を製造するかどうかで分けて定めている。ワクチン、抗ウイルス薬製造

⁵ 試料提供者は WHO の GISRS、受領者はインフルエンザワクチン、検査薬、治療薬製造者などや、バイオテクノロジー企業、研究所および教育機関である。

⁶ NIC(National Influenza Centre),WHO CC (WHO Collaborative Centre), H5RL(WHO H5 Reference Laboratory, ERL (Essential Regulatory Laboratory) そのほか WHO の指定機関。