

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）
研究報告書

南アフリカ共和国とウガンダへの訪問によるネットワーク構築

研究代表者

服部俊夫 東北大学 災害科学国際研究所 災害医学部門 災害感染症分野 教授

研究協力者

白澤基紀 東北大学 災害科学国際研究所

ホルロ 東北大学 災害科学国際研究所

白鳥ベアタ 東北大学 災害科学国際研究所

芦野有悟 東北大学 大学院医学系研究科

研究要旨

サハラ以南のアフリカにおける保健衛生上の最大の課題であるエイズ・結核研究ネットワーク構築を目的として、研究プロジェクト間の交流を目的とし、研究プロジェクト間の交流を実施した。今年度は情報の収集と交流、教育プログラム、研究成果の公表を昨年度に引き続いて実施した。

A. 研究目的

感染症の研究においては国際的な共同研究が重要である。我が国においてもアジア・アフリカ諸国との共同研究プロジェクトが実施されている。個別の国際共同研究相互の交流は、複数の共同研究を統括するプログラムが実施されているものの、異なる研究プログラム同士の交流を促進し、研究ネットワークを構築するという試みはこれまであまり行われていない。そこで、アフリカに拠点をもち感染症研究を行っているプロジェクト間の研究交流を促進するためのネットワーク構築を過去二年間試みてきた。これらのエイズ・結核の両疾患を標的としてサハラ以南の

様々な国が関与しているネットワーク研究は世界で唯一と思われる。

B. 研究方法

今年度は、ネットワーク構築の具体的な実施項目として、交流、研究会、情報発信、新しい研究テーマ創出によるネットワーク化と HIV、結核菌の薬剤耐性の解析 LAMP の導入 バイオマーカーの研究を継続実施した。

C. 研究結果

1. 南アとのネットワークの強化
アフリカでの会議を恒常化する目的で今年度は南ア K-RITH での会議を企画した。昨年より当班の南ア側のパートナーとなって

頂いた Alexander Pym 博士の企画で久保班員と K-RITH でセミナーを開くことができた。気象の変動で鈴木班員と中島研究協力者の参加が不可能となった。私のタイトルは Detection of Galectin-9 in MTB infection で久保班員は Rapid detection of TB drug resistance using real-time PCR system という演題で講演を行った。この訪問により南アとの二国間共同事業の予算申請を行うことができた。

2 . 新たにウガンダとの共同研究体制の構築

さらに友人の紹介でウガンダのメッケレル大学・ムラゴ病院を訪問した。本病院のエイズ・結核治療は本年度の野口英世アフリカ賞を受賞された Alex Coutinho 学部長によりリードされている治療体系で、感染者が治療を受ける機会を増やす先駆的な活動を行った。彼は、アフリカで長く活動を続けている HIV 感染者支援団体である T A S O と共に現場で活動し、HIV/エイズの予防、治療・ケアの仕組みを構築し、アフリカで広く適用できるモデルとして普及させることで、患者家族及びコミュニティーに大きな力を与えた。その普及モデルは、アフリカの最貧困層のニーズに焦点を当て、長い間医療が行き届いていなかった人々に対し HIV/エイズの治療・ケア及び支援を施すことに成功し、アフリカのニーズに応えることのできるモデルとして広く活用された。更にコウティーニョ博士は T A S O のコミュニティー・モデルを採用し抗レトロウイルス療法がウガンダ中に行きわたるようにそのモデルを拡大して適用した。このモデルは現在世界的に広がり、貧困者でも居

住地域で治療を受けられるようになっていいる。また精神科医師である Nakasujja 医師と今後の共同研究について討議し、ムラゴ病院において、結核よりも多いとされている、クリプトコッカス脳炎の診断治療に関する共同研究を行うことで合意した。

3 . エルトリア、マリなどからの留学性の受け入れ。

今年度はエルトリア及びマリから国費留学性を受け入れて、それぞれ、感染症に拘わるバイオマーカーの研究を開始している。

4 . 結核感染における Galctin-9 の作用

結核における matricellular 蛋白質の役割はまだ十分に検討されていない。Galectin-9(Gal-9)は免疫学的に Th1 細胞にその受容体免疫グロブリンドメイン含有分子-3、TIM-3 を介してアポトーシスを引き起こす。一方で Gal-9 は α -ガラクトシド結合ファミリーのメンバーで、Galectin は自然免疫を担う Pattern recognition molecule (PRM)でもあり、様々な病原体の糖蛋白、糖脂質に結合することが知られている。我々は急性 HIV 感染症で Gal-9 が著増していること、また急性 HIV 感染症と結核合併例の報告が極めて少ないことより、Gal-9 の抗結果得免疫能について興味を持った。Ga-9 の受容体である Tim-3 は、マクロファージ殺菌活性を刺激することがマウスでは知られている。また活性 TB 患者の Tim-3 またはガレクチン 9 を発現する CD4+および CD8+ T 細胞の数の増加することが知られている。我々の結核患者症例は発熱、腹痛、嘔吐を伴った、バングラデシュ人であった。試験的開腹を行い、結核

による癒着が認められた。その後胸水が出現したが、血中、腹水、胸水のどれからも結核菌は培養されず、なおかつ、PCR、LAMP とともに陰性であった。その胸水の性状を表に示す。ここに示すように血漿中よりも胸水中の Gal-9 が極めて高値であることを発見している。さらに免疫組織染色でも肉芽腫中に強い Gal-9 の発現を認めている。これらの事実は結核感染において、Gal-9 が誘導されていることを証明している。この発現細胞の種類と他の肉芽腫における Gal-9 の発現の検索が重要と思われる(表 1)。

5. 教育用映像資料の作成

国際保健学の入門教材あるいは、サブサハラアフリカに旅行・居住する人に対する情報提供を意図し、DVD を作成した(サハラ以南アフリカにおける感染症～グローバル感染症入門～, 医学映像教育センター)。

D. 考察

サブサハラのエイズ・結核に関するネットワーク研究を三年間行わせて頂いた。テーマから班員の方々は既にアフリカで先駆的な活動をしている基礎研究者が多く、その研究者間における交流を促進することはできた。特に結核においてはRifampicin薬剤耐性も同時に発見できるGene Xpertがアフリカ全土に導入され、その有効性に関する最初のreportがPym博士も共著として発表されている。結論としては一日訓練を受けた看護婦により簡単に行うことができるが、結核患者の死亡率を有意に低下させる結果は得られなかった、という。最後はThe cost-effectiveness of this deployment strategy needs to be assessed and our

trial will provide input data for such planned analyses. (Lancet383:424-435, 2014)という言葉でしめくられていた。一検体100円という鈴木班員達の開発しているLAMPをザンビアの会議で同席したウガンダの研究者が臨床研究を始めていた。このように我々のネットワークは広がっていることを確信して、次の機会を待ちたい。

E. 結論

南アフリカ共和国との既存のネットワークを強化し、結核における matricellular 蛋白質の役割を解明するための研究を継続している。新たな成果として、ウガンダとの研究ネットワークの拡充を行った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. Nakajima C, Tamaru A, Rahim Z, Poudel A, Maharjan B, Aye K, Ling H, Hattori T, Iwamoto T, Fukushima Y, Suzuki H, Suzuki Y, and Matsuba T: A simple multiplex PCR for the identification of Beijing family of Mycobacterium tuberculosis with a lineage-specific mutation in Rv0679c. J Clin Microbiol. 2013 Apr 17
2. Usami O, Saitoh H, Ashino Y, Hattori T: Acyclovir reduces the duration of fever in patients with infectious mononucleosis-like illness. Tohoku J. Exp. Med. 229(2): 137-42, 2013.
3. Izumi K, Kawaji K, Miyamoto F, Shimane K, Shimura K, Sakagami Y, Hattori T, Watanabe K, Oishi S, Fujii N, Matsuoka M, Kaku M, Sarafianos SG, Kodama EN: Mechanism of resistance to S138A substituted enfuvirtide and its application to

- peptide design. *Int J Biochem Cell Biol.* 45(4):908-15, 2013.
4. Shiratori B, Osamu O, Hattori T, Yugo A. A man from South Asia presenting with abdominal pain. *BMJ Case reports*, in press.
 5. Chagan-Yasutan C, Ndhlovu LC, Lacuesta TL, Kubo T, Leano PS, Niki T, Oguma S, Morita K, Chew GM, Barbour JD, Telan EF, Hirashima M, Hattori T, Dinaano EM. Galectin-0 plasma levels reflect adverse hematological and immunological features in acute dengue virus infection. *J. Clin. Virol.* 58; 635-40, 2013.
 6. Kadowaki T, Morishita A, Niki T, Hara J, Sato M, Tani J, Miyoshi H, Yoneyama H, Masaki T, Hattori T, Matsukawa A, Hirashima M. Galectin-9 prolongs the survival of septic mice by expanding tim-3-expressing natural killer T cells and PDCA-1+ CD11c+ macrophages. *Crit Care.* 2013 Dec 9;17(6):R284 epub
 7. POEM 症候群～発見の経緯から最近の話題まで～服部 俊夫: 血液フロンティア 23 巻 6 号 844(110)-849(115)(2013)
 8. オステオポンチンは成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) の予後因子である。服部 俊夫、ホルロ 医学のあゆみ 印刷中
- 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

表1 結核患者における胸水と血漿の検査値の比較

	Pleural fluid	plasma
OPN (ng/ml)	95	37
Gal-9 (pg/ml)	936	3
CRP (mg/dl)		4.3
SAA (μg/ml)		18.7
Total protein (mg/dl)	5.5	7.7
Glucose (mg/dl)	83	110
LDH (U/l)	153	217
ADA (U/l)	46.9	
TBGL-IgG (U/ml)	6.1	3.9
TBGL-IgA (U/ml)	0.4	0.3