

インドネシア・マタラム大学との共同研究調査： マラリア感染症検査・治療薬開発プロジェクトを中心として

中野秀雄

名古屋大学大学院生命農学研究科

はじめに

インドネシアのロンボク島の中心都市にある、マタラム大学は西ヌサ・テンガラ地方の中心的大学であり、同地方における科学技術の中核研究機関でもある。この地方の中心産業は、農業、畜産業、漁業、観光業であり、農学部が果たす役割は大きい。また様々な感染症の発生は、現地の方の保健衛生はもとより、観光業に与えるインパクトは大である。私は2009年1月と9月にこのロンボク島および首都のジャカルタを訪れ、現地での研究ニーズ調査を行ったので、ここに報告したい。

1 エビ養殖における White Spot Virus 発生

エビ養殖はロンボク島とスンバワ島からなる West Nusa Tenggara Province では、非常に大きな輸出産業の一つである。しかしながら近年 White Spot Virus による感染がたびたび発生し、この産業に大きな打撃をあたえている。一旦感染が始まると、3日間でその池すべてのエビが感染して死滅し、そして1週間から10日で一つのエビ養殖場のエビが全滅する。さらに島全体の養殖場へと感染が広がってしまう。またこのウィルスはエビだけでなく、カニや、ザリガニ、ロブスターなど他の甲殻類にも感染する。有効でまた安価なウィルス対策が望まれている。

そこで抗 White Spot Virus ワクチンの開発は、非常に有用であると考えられる。実際に現地のエビ養殖においては、エビの成長を早めるため、乳酸菌菌体をプロバイオティクスとして投与しており、経口ワクチンもそのような形で投与できれば、コスト的にも実用化可能である。

2 牛の感染症

牧畜業はロンボク島、スンバワ島での主要産業の一つであり、ここでは特にバリ牛とよばれる小型の地元牛が飼われている。ここでの大きな問題は牛の病気である。特に炭疽菌による牛の炭疽病が広く蔓延し、多くの牛が屠殺されている。また炭疽病は人畜共通病であり、人への感染も危惧されている。また口蹄疫も感染性が強く、また発生すると牛の輸出が出来なくなってしまうため大きな問題となっている。

そこで炭疽菌を対象としたイムノクロマト法による検査キット開発は有用性が高いと思われる。マタラム大学発のベンチャー企業では、肝炎ウイルス、マラリアなどに対しては、既に輸入抗体などを用いて、商品化を行っており、関連する技術を有している。従って良い抗体が得られれば、実用化は容易であろう。

口蹄疫ワクチンは、動物細胞にウィルスを感染させて作られる。しかしながら蔓延しているウィルスのタイプが、ここインドネシアではヨーロッパなどと異なるため、それをそのまま打つことは出来ない。またコストも極めて高く、現実的でない。80年代に Genentech が組換え大腸菌を用いて、表

面蛋白質と合成し、それをワクチンとして使用することを試みたが、免疫力が弱く、実用化に至らなかった経緯がある。しかしながらその当時と比べて、現在の分子生物学の進歩はすさまじく、それらの新技術を用いれば、組換え微生物によるワクチン開発が可能であるかもしれない。

3 バイオガス

ロンボク島、スンバワ島では前述の通り、牧畜業が大きな産業の一つである。従って牛の糞が大量に出る。Muhamad Ali 博士らはこの牛の糞を用いたバイオガスプラントを開発している。より効率的なオペレーションなどのノウハウを日本で行っている大学、企業などは提供できると思われる。インドネシアは産油国であるが、需要の増加により 2004 年より原油の輸入国となっている。天然ガスは豊富にあるものの、持続可能なエネルギー源として、バイオガスは重要である。

4 マラリア

マラリアは、世界中で最も多くの患者が発生する感染症であり、公衆衛生上の世界的問題の一つである。2008 年の WHO による世界マラリア報告書によると、2006 年には、109 ヶ国において 33 億人がそのリスクにさらされており、そのうち 2 億 4700 万人の患者が発生し、88,100 人が死亡している。特にインドネシアにおいては 2001 年の調査では 7000 万人がマラリア蔓延地帯に居住し、1500 万人が感染している。

従って迅速かつ正確なマラリア診断キットは、死亡率を減少させ、また特に薬剤耐性のマラリア原虫の診断には必須である。現在利用可能なマラリア診断法は、臨床診断と光学顕微鏡である。しかしながら最もよく用いられる臨床診断では、他の病気との症状が似ていることもあり、その信頼性は低い。ギムザ染色による顕微鏡観察は確立された方法であるが、非常に時間がかかることと、特にマラリア蔓延地帯では熟練した技術者が足りないという問題がある。また薬剤耐性マラリアの診断には役立たない。

イムノクロマトによる簡易キットが、マラリア原虫の *Plasmodium falciparum* 抗原蛋白質 histidine-rich protein 2 (HRP2) および乳酸脱水素酵素 (pLDH) に対して作られている。インドネシアでは Entebe kit (Indonesia), Malaria Ag (Korean), Parasight-F test (USA) が現在市販されているが、いずれもインドネシアで単離されたマラリア原虫に対する抗体ではなく、そのためインドネシアで蔓延している原虫の抗原蛋白質とは配列が異なることから、十分な検出感度が得られていない。また外国製であるためインドネシア全土で用いるにはコストが高すぎる欠点がある。そのためインドネシアで採取されたマラリア原虫の有する抗原蛋白質に対する抗体を取得し、検査キットを作製することが望まれている。

おわりに

インドネシアは日本の 5 倍の面積を有し、2 億 2 2 0 0 万人もの人が住んでいる大国である。東西に長く 1 8, 0 0 0 もの島々で構成されており、その風土は多様である。従って現地には数多くの潜在的技術ニーズがあることを感じた。開発途上国であるので、全体の研究開発レベルは高くないが、

首都ジャカルタの中心研究施設では、最新の実験機器が揃っている。またインドネシア政府は、鳥インフルエンザの検体管理のように、国内の生物検体、資源の国外流出には神経質になっており、今後日本の研究者が、インドネシアが有する自然の豊かさ、多様性を生かした研究を行うためには、積極的な現地との共同研究、しかも最終的にインドネシア側の利益になるようなスキームで研究の推進が必要である。

インドネシア・マタラム大学との共同研究調査:
マラリア感染症検査・治療薬開発プロジェクトを中心として

中野秀雄
名古屋大学大学院生命農学研究科



訪問期間と場所

- 2009年1月7-13日 (Mataram)
 - Mataram大学動物科学部、医学部免疫学教室
 - West Nusa Tenggara Province水産部
 - エビ養殖場
- 2009年9月28-10月3日 (Mataram, Jakarta)
 - Mataram大学
 - Laboratorium Hepatika
 - RESTIK
 - 高校教育省
 - Eijkman Institute
 - JICA







現地の技術開発ニーズ

- エビ養殖におけるWhite Spot Virus発生
 - 近年White Spot Virusによる感染がたびたび発生
 - 一旦感染が始まると、3日間でその池すべてのエビが感染して死滅し、そして1週間から10日で一つのエビ養殖場のエビが全滅
 - このウィルスはエビだけでなく、カニや、ザリガニ、ロブスターなど他の甲殻類にも感染する。



経口ワクチンの開発



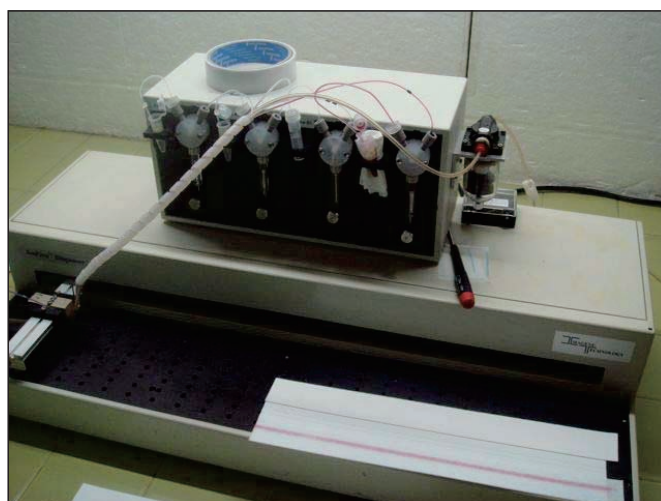
• 牛の感染症

- 牧畜業はロンボク島、スンバワ島での主要産業の一つであり、ここでは特にバリ牛とよばれる小型の地元牛が飼われている。ここでの大きな問題は牛の病気である。
- 炭疽菌による牛の炭疽病が広く蔓延し、多くの牛が屠殺されている。また炭疽病は人畜共通病であり、人への感染も危惧される
- 口蹄疫も感染性が強く、また発生すると牛の輸出が出来なくなってしまうため大きな問題となっている。

炭疽菌を対象としたイムノクロマト法による検査キット開発
口蹄疫ワクチンの開発

マラリア

- インドネシアにおいては2001年の調査では7000万人がマラリア蔓延地帯に居住し、1500万人が感染している。
- 抗マラリア薬耐性マラリア原虫が高頻度に出現 約90%程度
- 現地では検査技師の不足などにより、簡便で安価な検査キットの必要性

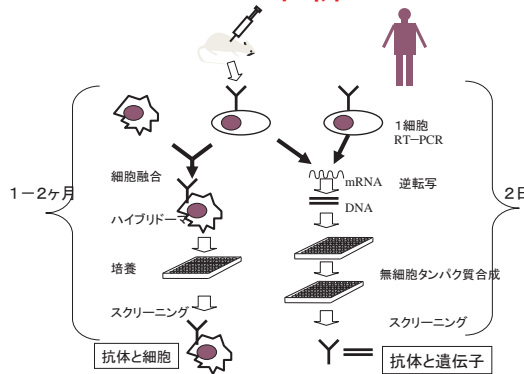




マラリア関連の研究開発

- マラリア原虫の遺伝的多様性
- 現地で採取されたマラリア原虫にし、特異的モノクローナル抗体を取得し、検査キット化
- 抗クロロキン耐性原虫の検出キット開発
- 患者血液からのヒトモノクローナル抗体をもちいた抗体医薬およびワクチンの開発

モノクローナル抗体の取得方法の革新!



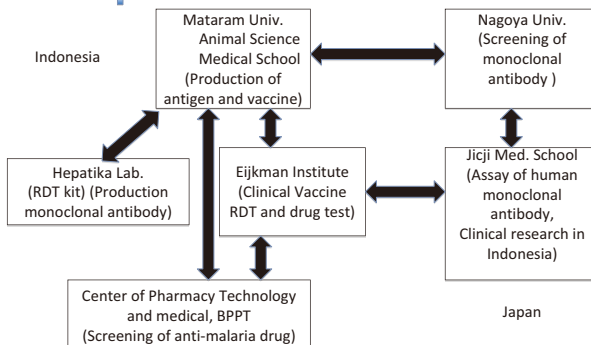
SICREX: Single-Cell RT-PCR linked *in vitro* Expression の特色

- どんな動物(人を含む)のモノクローナル抗体を取得できる
- 短時間(2日)で全行程が終了
- 細胞培養が必要ない
- 抗体遺伝子も同時に取得
- 抗体医薬への応用

現地に多数存在するマラリアに対して免疫を有している患者の血液からモノクローナル抗体を合成し、原虫増殖阻害活性を有するものを選択することで、抗マラリア抗体医薬、およびマラリアワクチンの開発に展開する

地球規模課題対応国際科学技術協力事業 (JST-JICA)

マラリア感染症制圧のイノベーション: マラリア患者由来抗マラリア原虫ヒトモノクローナル抗体の取得と解析、ワクチン開発、および現地植物由来抗マラリア薬、原虫の地域性に対応した検査キットの開発



質疑応答

(伊藤) ありがとうございます。ただ今のご報告につきまして、ご質問等がございましたらお願いいたします。

(浅沼) 名古屋大学の浅沼です。これは JICA と JST が連携して行う事業ですが、通常、科研費などに応募する場合と違って、プロジェクトを作るときに苦勞されたことがあるのではないかと思うのですが、それについてちょっと説明をお願いいたします。

(中野) 苦勞したというか、最初に我々が思っていたことは、現地でインドネシアの RISTEK や高等教育院の方といろいろ話をすると、例えば向こうとしては膠原病のときに問題になりましたが、とにかく遺伝子ソースなどは出さないというのが基本なのです。向こうは、そういうスタンスです。また、知財の問題を非常に気にしています。この研究によって得られた知財は、それはどうなるのだということです。

そして最終的に、抗体を取ってそれを調べて、それが仮に薬になるとか、そしてその抗体ターゲットが分かると、今度はワクチンの開発につながるのですが、そういったときに、それは最終的にどこで作るのだということも聞かれました。最初は日本でのベンチャーといったところでやればよいと思ったのですが、行ってみて、やはりどうもそれではまずいということで、最終的なプロダクトは、例えば取りあえず候補としては Hepatika という向こうの一種のベンチャー会社みたいなものがあり、そこで作ってやりますというような話に切り替える。そういったことで、やはり行って、向こうの政府が望んでいる、こういうふうにしてほしいといったところは、ニーズを組み込みながら、プロジェクトの形を、全体のプロジェクトの進行が変にならないように、組み替えていく。そこがポイントなのかという気はしました。話がおかしくならないように、でも向こうのニーズをいかにきちんと組み込んでいくことは大事かと思いました。

ただ、もちろん通っているわけではないので、あまり大きなことは言えないですが。

ただ、インドネシア側では 30 か 40 ぐらいあって、それでランキングします。30 か 40 ぐらいのうちの、トップ 10 しか日本政府には出さないらしいのですが、それでは一応トップ 3 に入っていましたので、それなりには向こうでは評価されているのかとは思っています。

(伊藤) ありがとうございます。まだまだご苦勞された点等々、尽きないお話があるかと思いますが、時間も押しておりますので、次のご報告に移らせていただきます。