

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道医学雑誌 (2009.11) 84巻6号:479～481.

【教室だより】

旭川医科大学 寄生虫学講座

—地域に根ざし世界に発信する研究拠点を目指して—

伊藤 亮

旭川医科大学寄生虫学講座：地域に根ざし世界に発信する研究拠点を目指して

伊藤 亮

はじめに

1998年6月1日付で旭川医科大学寄生虫学講座の第2代目教授として着任し、早いもので11年以上が過ぎ、定年が鼻の先にぶら下がっている感じの今日この頃である。この11年間の主軸となる研究の歩みを振り返り、教室だよりとさせていただく。

研究プロジェクト

旭川医科大学に着任する時にきちっと腹に据えていた研究は「北海道の地方病であるエキノкокクス症（多包虫症、alveolar echinococcosis）を中心とする基礎から疫学までの総合的な研究体制の構築と世界への発信」であった。地球規模で流行が拡大し、公衆衛生学的に重要なエキノкокクス症として、肝細胞癌との鑑別が困難で、国内では北海道の地方病である多包虫症と、肝臓に水（包虫液）が貯まり、輸入症例が問題になる単包虫症(cystic echinococcosis)の2種類がある。地球規模での政治・経済の混乱、疲弊に伴う環境汚染地域の激増に伴い、それらの重要性は年々増大してきている。また、近縁の寄生虫が引き起こす囊虫症(cysticercosis)も全世界規模で流行しており、これら3種類の難治性寄生虫疾患についての免疫学的鑑別診断法ならびに遺伝子診断法の開発が表看板となった。WHOがエキノкокクス症と囊虫症を狂犬病(rabies)、炭疽 anthrax)等と共に Neglected Tropical Diseases としてリストアップしていることを付記したい。

血清診断法の研究

a) 多包虫症に関する血清診断法の研究

現在文科省の特別予算、北海道内3大学(北大、札幌医大、旭川医大)間の橋渡し研究として展開されている「エキノкокクス症(多包虫症、単包虫症)の鑑別用診断キット開発と臨床応用」の基礎研究成果として1990年に中国海口市で開催された国際寄生虫病シンポジウムの席で「Em18抗原の重要性」について講演した。その場で中国、重慶医科大学感染症内科学の劉約幹教授と共同研究を実施する話が持ち上がり、その後の国際共同研究への展開の第一歩となった。劉教授は私の検査法を客観的に評価するためブラインドテストでの共同研究を条件として付けてきた。私の国際共同研究は最初からブラインドテストありで一貫している。中国、ヨーロッパ(イギリス、フランス、ドイツ、スイス、ポーランド、イタリア)、アメリカ、オーストラリア、ペルー他とのエキノкокクス症に関する共同

研究はアジアの小国からの国際発信の信ぴょう性についての再評価から始まったことになる。このような評価に耐えうる研究成果でなければ国際的に勝負できないことも真実であろう。

最初の論文をメルボルン大学との共同研究論文として Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene に 1993 年に発表した。この時、国内の多包虫症 10 症例の血清提供をいただいた北海道立衛生研究所を含む共同研究として発表を計画したが、道立研究所として独自の血清検査法を持っているので、異なる研究成果の発表に参加できないと断られたことを覚えている。第 2 報が同年 American Journal of Tropical Medicine and Hygiene に掲載された劉教授との共同研究成果である。私の血清検査結果と劉教授から報告を受けた症例の間に幾つか矛盾する症例が見つかり、私としては、これらの症例が多包虫症でないことは考えにくい、再度資料の確認をお願いしたいと強く主張した。その結果、同姓の患者の記録違いで、私の検査法は非常に優れていたという評価であった。その後、米国疾病対策情報センターの P. Schantz 博士、スイスの B. Gottstein 教授、フランスの D. Vuitton 教授、イギリスの P. Craig 教授、ドイツの P. Kern 教授、ポーランドの Z. Pawlowski 教授、イタリアの E. Brunetti 教授、オーストラリアの D. McManus 教授、ペルーの H. Garcia 教授など、全世界のエキノコックス症研究機関の責任者達と共同研究を展開してきている。

寄生虫学講座の血清診断法が世界で最高水準と評価されるに至った研究成果は 1999 年 4 月に着任した迫康仁博士が Em18 抗原を遺伝子組み換え蛋白質として産生させ、Em18 抗原についての分子レベルでの評価解析を実施したことによる。ドイツ、スイス、オーストラリア、日本の研究グループが 1990 年前後に多包虫症に関する血清診断抗原として、EM10, EMII/3, EM4, Em18 を国際専門誌に別個に公表したが、すべてエキノコックスが産生するヒトの細胞骨格を形成するのに重要な ezrin 蛋白質に類似の蛋白質 (ezrin-like protein, ELP) であることが後に判明し、その中で Em18 は cysteine 分解酵素による人工産物であることが判明した。ところが、この人工産物が実はヒトの ezrin 蛋白質との相同性が最も、そして極端に低い部位で、活性病巣を持っている患者のほとんど 100% 近くを容易に検出できる唯一の抗原、それゆえ、治癒判定検査法としても抜群に優れていることが欧米の研究グループにより報告され始めている。

b) 単包虫症に関する血清診断法の研究

多包虫症に関する血清診断法の開発に比較対象疾患として必ず加えてきたのが単包虫症である。単包虫症に関する診断抗原として Antigen B (AgB) が重要であることを報告してきたが、この遺伝子組み換え抗原作製は迫博士の指導下で当時大学院生だった W. Mamuti 博士 (現、新疆医科大学教授) が実施した。エキノコックス条虫の発生分化過程で産生される抗原 AgB に 5 種類 AgB8/1-5 あり、これらの遺伝子発現は発生分化過程で異なり、人体エキノコックス症の血清診断には AgB8/1 が重要であることを報告した。この遺伝子組み換え抗原を用いる迅速診断キット開発も上記の北海道内 3 大学間の橋渡し研究で展開されている。

る迅速診断キットの開発と臨床応用として市販に向けた研究が大詰めを迎えている。

本年 10 月にサンクトペテルブルクで人畜共通感染症に関する Baltic Forum が開催されるが、その場で、エキノコックス症に関する血清診断法について特別講演をするよう要請を受けた。また 12 月にはウルグアイで開催される第 23 回エキノコックス症国際会議でも血清診断法の進展と題して基調講演を要請された。アジアから世界への発信として最善を尽くしたい。

c) 脳嚢虫症に関する血清診断法の研究

嚢虫症の中でも脳嚢虫症 (neurocysticercosis) は致死性疾患として重要である。この研究を展開したのも博士である。私が見つけた診断抗原を遺伝子組み換え抗原として産生し、上記のエキノコックス症その他の疾患との比較解析に基づく血清診断法の開発に成功し、国際的な評価を得ている。また、新しい簡便な抗原精製法を開発し、国際特許出願中である。

2. エキノコックス条虫、テニア条虫に関する遺伝子解析研究

上記の診断法の研究とは若干距離を置いて、寄生虫のミトコンドリア遺伝子、核遺伝子解析を展開してきたのが中尾稔博士である。彼は私が着任するずっと以前にエキノコックス症に関する血清診断法等の研究に従事し、素晴らしい成果を得ていたが、日本語で発表したため海外で知られることはなかった。教授不在の 5 年間に、マダニが媒介するライム病 (Lyme disease) 病原体 (*Borrelia* spp.) の遺伝子解析研究で素晴らしい成果を上げ、私の着任後にエキノコックス症研究に戻ってきた。その時点で、分子分類学的な研究を開始した。そこから上記 a)~c) と直結する研究成果が続々得られて今日に至っている。

d) 脳嚢虫症を引き起こす有鉤条虫の遺伝子多型

中尾博士は 2002 年にアジアとアメリカ・アフリカに分布する有鉤条虫 (*Taenia solium*) は遺伝子型が異なることを世界で最初に報告した。当時、米国疾病対策情報センターの VC Tsang 博士のグループが全く同じ目的の研究を展開しており、“差がない” という論文が公表された時に中尾博士は英国の雑誌に“差がある” 論文を投稿していた。サンプル数が少ないので適切な結論と評価することは困難であり、reject とする E-mail を受け取り、私に報告してきた。私はこの審査結果は大きな間違いであると信じ、アメリカのグループの公表論文と旭川医科大学の投稿論文には内容に雲泥の差があり、得られた結果も正反対であり、それは部分配列と全塩基配列の解釈の差であり、これだけのサンプルを解析した研究は他にないこと、それゆえ査読者を変えて再審査をお願いしたいというメールを旧知の編集長に送信した。編集長から、Akira! 誰を査読者にしたいか? そのようにできるかどうかの保証はないが努力するといった内容のメールが届き、イギリス、アメリカの研究者を指名し、確か半日以内に採択になったと記憶している。現在、アジアとアメリカ・アフリカの間で

の大きな差はもちろんのこと、それぞれの地域内でも細かな遺伝子配列の差が見つかり、囊虫症の患者が世界のどこで感染したかを推定できるまで Haplotype network 研究が進展している。

e) エキノコックス条虫の分子分類学的再検討

米国立衛生研究所研究費(USA-NIH-RO1)「感染症の伝搬生態、疫学研究：中国におけるエキノコックス症伝搬生態、疫学研究」が2000年10月から2005年9月、さらに2005年10月から2008年9月まで計8年間世界6カ国から8カ国の共同研究として実施された。代表者は2007年までWHOエキノコックス症非公式作業部会代表、P.S. Craig教授であり、私は血清診断、遺伝子診断の責任者として参加した。この米国立衛生研究所研究費ならびに文科省科学研究費基盤A(海外調査)を継続して受けることができ、上記の血清診断法の研究に加え、エキノコックス条虫の遺伝子解析研究が大きく前進した。中尾博士が中心になり、①中国チベット高原から新種エキノコックス条虫を発見、記載し、②アフリカのライオン寄生の単包条虫のライオン株を独立種として再評価し、③全世界に分布しているエキノコックス属条虫を9種類に再分類し、④北半球に分布している多包条虫を4グループに大別し、⑤中国に分布しているエキノコックス条虫3種類の地理拡散に関する根本的な問題提起の論文を準備していることなど、基礎研究に基づく疫学研究への展開が大きく進展している。さらに、⑥上記の血清診断用抗原 ELP 遺伝子に変異が全くないことを証明した。

3. 偶然と必然

ベクトルを異にする研究者が双方向から研究活動を展開し、両者がうまく融合する形の総合的研究に発展してきたことにより、アジアあるいは全世界におけるエキノコックス症、テニア症、囊虫症研究中心として国際的に評価され始めている。文科省科学技術振興調整費「我が国の国際的リーダーシップの確保：アジアにおける難治性寄生虫病流行戦略」プロジェクトが2003年度に採択された。上記の寄生虫病研究の第一線で活躍していた全世界の研究者、WHO, FAOの専門家が一堂に会する国際会議を2005年夏に旭川市で開催し、最先端の研究報告集をParasitology International 特別号として出版した。

重症呼吸器感染症 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)の第一発見者として2003年3月29日に自分の命を落としたWHOのC. Urbani博士とアジア、特にベトナム、中国での寄生虫病対策について2000年7月から協力した。互いに連絡し合わなくても海外(タイ、タンザニア他)あるいは東京、長崎でしばしば再会し、彼が「Akira! 我々は仏教の“えにし(縁)”で結ばれているのだ!」と言ったことを今でも鮮明に思い出す。これまでの研究人生も、旭川医科大学に着任させていただき、素晴らしい同僚達に恵まれたこと、国内外を問わず多くの良い研究仲間達と出会えたこと等、すべて見えない糸で導かれ、助けられてきた感じが否めない。最初の取り組みは偶然であったがその積み重ねは必然である。