

NTDs 治療薬開発研究の最新の動向

Current situation of drug development for Neglected Tropical Diseases (NTDs)

北 潔*¹

Kiyoshi Kita

東京大学大学院医学系研究科・生物医化学教室

Department of Biomedical Chemistry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

北 潔 (きた きよし) 薬学博士

東京大学大学院医学系研究科・生物医化学教室 教授

長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科 教授・研究科長

DND/ 科学諮問委員会 委員

[主たる専門領域] 生化学, 寄生虫学



1. 感染症の動向

私からは、この後の発表での各論への導入的なお話をします。

最初に感染症ですが、いわゆる三大感染症であるエイズ、結核、マラリアは、世界中で毎年それぞれ約100万人の方々が亡くなっています。本日のテーマのNTDs (Neglected Tropical Diseases) は「顧みられない熱帯病」ですが、もう一つ感染

症に関するキーワードがあります。それは、いわゆる新興・再興感染症です (Table 1)。

新興感染症は、全く知られていなくて新たに出てきた感染症で、局地的、あるいは国際的に非常に問題となる感染症です。O-157、エイズ、エボラ出血熱もこの中に含まれます。

再興感染症は、いわゆる既知の感染症で、一度は公衆衛生上問題とならない程度に患者が減少したのですが再び流行し始めているというものです。劇症型のA群レンサ球菌、ジフテリア、結核、

Table 1 新興・再興感染症

新興感染症 (Emerging diseases)

かつて知られていなかった新しく認識された感染症で局地的、あるいは国際的に公衆衛生上問題となる感染症

病原性大腸菌O-157、新型コレラ、クリプトスポリジウム症、エイズ、エボラ出血熱、ヘリコバクターピロリ菌、C型肝炎、ウシ海綿状脳症 など

再興感染症 (Re-emerging diseases)

既知の感染症ですでに公衆衛生上問題とならない程度にまで患者数が減少していた感染症のうち、再び流行しはじめ患者数が増加したもの

劇症型A群レンサ球菌、ペスト、ジフテリア、結核、百日咳、サルモネラ、コレラ、マラリア など

*¹ 長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科 (Nagasaki University School of Tropical Medicine and Global Health)

Table 2 顧みられない熱帯病 — Neglected Tropical Diseases (NTDs)

	感染症	治療や予防の手段	有病者
1	狂犬病	○	< 10万人
2	デング熱	無 *	0.5–1億人
3	ハンセン氏病	○	50万人
4	ブルーリ潰瘍 (<i>Mycobacterium ulcerans</i> による皮膚潰瘍)	無 *	< 10万人
5	<u>アフリカトリパノソーマ症</u>	無 *	< 10万人
6	<u>シャーガス病</u>	無 *	1,000万人
7	<u>リーシュマニア症</u>	無 *	1,000万人
8	<u>メジナ虫症</u>	○ *	約1,000人
9	<u>リンパ系フィラリア症</u>	○ *	1億人
10	<u>オンコセルカ症</u>	○ *	2,000–3,000万人
11	<u>土壌媒介性蠕虫症</u>	○	19–22億人
12	<u>肝蛭症</u>	○ *	5,000–6,000万人
13	<u>住血吸虫症</u>	○ *	2–6億人
14	<u>有鉤囊虫症</u>	○ *	2–3百万人
15	<u>エキノコックス (包虫症)</u>	無	30万人
16	トラコーマ (クラミジアによる急性および慢性角結膜炎)	○	2,000万人
17	イチゴ腫 (Yaws, 熱帯性非性病性スピロヘータ症)	○	不明

下線は寄生虫症, *はベクターや中間宿主が存在する感染症

マラリアなどが含まれます。

それに対してNTDsは17の感染症が特定されていますが、下線で示してあるものが寄生虫症です (Table 2)。今日の話は感染症の中でも特に寄生虫症に特化していますが、その理由を後ほど簡単にお話しします。実際にこの17のうち半分以上7割近くが寄生虫症なのです。しかも治療や予防の手段があるものもありますが、デング熱とか、ブルーリ潰瘍などは治療や予防の手段がありません。トリパノソーマ症、リーシュマニア症も特効薬はありません。日本の北海道にまだあるエキノコックスも、熱帯病ではないのですが薬がなく非常に重要なNTDsです。

2. 病原体としての寄生虫の特徴

病原体には、ウイルス、細菌、寄生虫とあり (Table 3)、ウイルスは、いわゆるDNAもしくはRNA、それからタンパク質などから構成され、

自分だけでは増殖できません。このため生物と無生物の間とも言われますが、いずれにしても人間とは極めて違った形態をとっています。

細菌は、細胞として存在していますが、単細胞で、構造は非常にシンプルです。核とかオルガネラがなく、これもわれわれと非常に違った生物です。そのためウイルスや細菌には、よりよい薬やワクチンがあります。

それに対してこの寄生虫は、なぜ相手としてやりにくいかというと、人間と同じ真核生物なのです。このため特効薬が本当に少ないのです。いいものがあったとしても、逆に副作用が非常に強くなります。また、実際に使えるワクチンは、寄生虫に関してはないというのが現状です。

東京に目黒寄生虫館という寄生虫の博物館があります。無料で見学できますが、非常に素晴らしいディスプレイです。亀谷了先生^{かめがいたる}という方が作られたのですが、その先生の本に、われわれと寄生虫とは昔から長い付き合いがある、だからそん

な嫌がるものじゃないと述べられています。「ムシの好かないやつ」などと言いますが、例えば「腹のムシがおさまらない」というのは、回虫がいるのではないかと語られています。これは冗談ですが、とにかく寄生虫の重要なポイントは真核生物であるということです。

3. 寄生虫の基礎知識

3.1 原虫

ここで基礎知識として寄生虫について少しお話しします。寄生虫は真核生物であり、一つは単細胞の原虫、もう一つは多細胞の蠕虫ぜんの二つに分かれます (Table 3)。トリパノソーマ、リーシュマニア、これはいい薬がないのです。トリパノソーマ症は2つあり、1つはアメリカトリパノソーマ症、シャーガス病ともいいます。中南米で毎年約2,000万人の新しい感染者、数万人の死者が出ます。サシガメという昆虫が吸血するときに感染して、心臓肥大、あるいは食道が本当に土管のように太くなって、最終的に死んでしまいます。

それからアフリカトリパノソーマ症、これはいわゆる眠り病ともいいます。中枢神経系に障害を受け、最終的には亡くなります。これらは流行地が遠いため感染者や死亡者の数は非常に不確かで

す。家畜のトリパノソーマ症であるナガナ病も大変に重要です。

他に、リーシュマニアがあります。サシチョウバエという蚊の仲間が吸血するときに感染しますが、トリパノソーマの仲間です。内臓に障害を起こす種類もあれば、皮膚に潰瘍ができたり、鼻が欠けたりします。一番の問題点は、既存の薬があるのですが非常に副作用が強い、それから効きが悪い、いわゆる特効薬がないということです。

これは急性期のシャーガス病です。私がチームリーダーで行っていたパラグアイでの写真ですが、目の所が腫れています*2。このようなトリパノソーマがうじゃうじゃいるわけです。これはアフリカ睡眠病で、コッホが自分で写した100年ぐらい前の写真ですが、睡眠病で亡くなる直前の状況です*3。この状況は今でも大きく変わっていないのです。

これはNEJMの報告*4ですがアルゼンチンの方がアフリカに行き、たった2カ所ツェツェバエに刺されたのです。刺された傷口からの浸出液の中から、また血液中でもトリパノソーマがみられます。この人はアルゼンチンに帰ってから発症したのですが、既存の薬をいろいろ試しましたが結局亡くなりました。事情は100年前とそんなに変わってないのです。

それからリーシュマニア症ですが、これも私が行っていたパラグアイでの様子で、皮膚リーシュマニアです。潰瘍ができて、健康な人だと徐々に治ってケロイド状になります。ところが次の写真は男の子の顔ですが、なぜかこのように鼻粘膜に出てくるのです。よく鼻が欠けてしまうため、日本からブラジルに移住者の方が行ったはじめの頃、森林梅毒といった名前がついたこともあります。足では最悪の場合、切断するような事態にもなります (Fig. 1)。やはりいい薬がないというのが現状です。

Table 3 病原体の分類

寄生虫とは？
真核生物の病原体
<ul style="list-style-type: none"> ● ウイルス：核酸・タンパク質・脂質から構成 自分だけでは増殖できない ● 細菌：単細胞で核やオルガネラがない ● 寄生虫：真核生物で宿主と似ている 特効薬は少なく、ワクチンはない

*2 吉田幸雄, 有菌直樹. 図説人体寄生虫学図説人体寄生虫学. 東京: 南山堂; 2011. 図97「典型的な急性期の症状」.

*3 山内一也, 北 潔. <眠り病>は眠らない—日本発! アフリカを救う新薬. 東京: 岩波書店; 2008. 図20「ロベルト・コッホの撮影した眠り病患者」.

*4 Lindsey R. Baden. *New Engl J Med.* 2013; 369: 763.

Fig. 1 リーシュマニア症



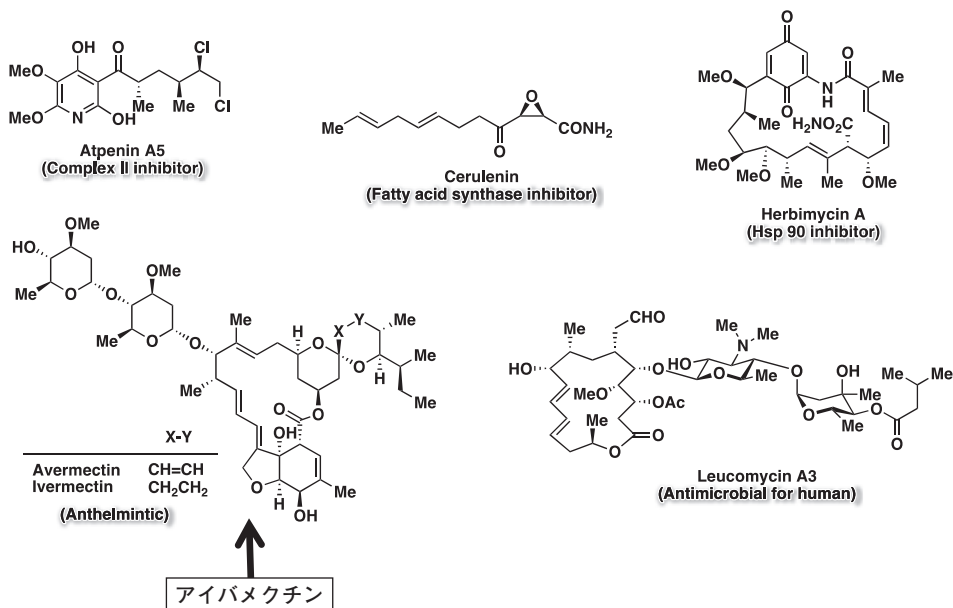
3.2 ぜん 蠕虫

もう1つの多細胞のほうの蠕虫ですが、例えば、線虫が含まれます。これにはフィラリアなどいろいろな種類があります。特に目が見えなくなるオンコセルカ症に関しては日本の大きい貢献があります。オンコセルカ症に ivermectin という薬を使っています。これは北里大学特別栄誉教授の大村智先生のグループが発見されたもので、伊豆のゴル

フコースの近くの土の中の微生物から発見されました。

構造式はこのようなものです (Fig. 2)。大村先生のグループは他にも良い薬を見つけておられて、2014年にガードナー賞、今年2015年はちょうど1月1日に朝日賞を受賞されました。NTDs に対する関心が日本でも高くなってきていることは非常にうれしく思っています。

Fig. 2 大村グループの発見した微生物が産生する薬剤・生理活性物質



それから次に、吸虫というものがあります。これは昔ジストマといわれていましたが、やはり住血吸虫が一番問題です。日本住血吸虫はオスとメスが門脈の所にいますが、便の中に卵が出てきて、それから中間宿主の貝の中で育ち、そしてこのセルカリアというのが、われわれの皮膚を食い破って入ってくるのです。オスとメスは非常に仲が良くて、一対で門脈にいますが、ひっきりなしに交尾をするので卵をたくさん産みます。このためいろいろな障害が起こります。例えばこれは国立国際医療研究センター研究所の狩野繁之先生が撮られた写真ですが、この方はフィリピンの20代後半の方です*5。決して妊娠しているわけではないのです。おなかに水がたまってしまうのです。これにはpraziquantel (プラジカンテル) という非常に良い薬があるのですが、その薬がこういう人たちに届いていないのです。

それから最後に条虫、いわゆるサナダムシが含まれます。これは私が医科研(東京大学医科学研究所)にいたときに患者さんから出てきたサナダムシです。サナダムシにはやはりpraziquantelが効きます。

ところが、同じサナダムシの仲間のエキノコックスはNTDsの一つですが、これは日本でもいるのです(Table 1)。例えば北海道ではキタキツネの50～60%ほどに成虫が小腸に感染していますが、この便の中の卵を食べた中間宿主のエゾヤチネズミなどげっ歯類の中で幼虫が増えて、これをまたキタキツネが捕食してサイクルが回るわけです。われわれ人間も、エゾヤチネズミと同じ中間宿主です。ネズミと一緒にです。

エキノコックスには良い薬がなく、放っておくと多包虫症といって肝臓にたくさん穴が開いて亡くなってしまいます。今までは日本の北海道に限られていたのですが、2014年5月に愛知県で犬からエキノコックスの感染が見つかりました*6。実

は感染ルートもよく分かっていません。まだ問題解決されていないのです。

日本では毎年、エキノコックスの新しい患者が、少ないときで20人、多いときは50人以上います。世界的には、ヨーロッパ、オーストラリア、中国で新しい患者が出てきています。一番すごいのは中国で、毎年調査に行つて治療法を考えています。例えば、青海省、ここは大体、標高3,000メートルから4,000メートルぐらいで遊牧民が牧畜をしています。ヤク、羊、ノネズミなどの中間宿主がうようよいて、そこを終宿主の牧羊犬が走り回っていて、みんな牧畜民と一緒に暮らしています。解放軍の病院に行くときのように肝臓の手術をしています。ところが良い薬がないのです。

ここで私たちの取組を少しだけ紹介させていただきます。北海道衛生研究所の先生方との共同研究です。コットンラットに感染させると肝臓がこのように多包虫症になります。幼虫がきれいに取れるのでその生化学的な解析をしたところ、ミトコンドリアのフマル酸呼吸が非常に良いターゲットになることがわかりました。実は非常に不思議なことに、われわれには睡眠病の特効薬として開発したascofuranone (アスコフラノン) という薬があるのですが、その誘導体が幼虫の培養系で、非常によく効くことがわかりました。現在マウスの実験をしています。NTDsのほとんどが日本にはない病気なのですが、やはり、日本からの貢献は非常に重要です。

4. 感染症研究体制

これまで日本にない病気の研究は、大きく分けて3つありました。1つは、文部科学省のJ-GRID(感染症研究国際ネットワーク推進プログラム)です。もう1つはJICA(国際協力機構)とJST(独立行政法人科学技術振興機構)と一緒に取り組

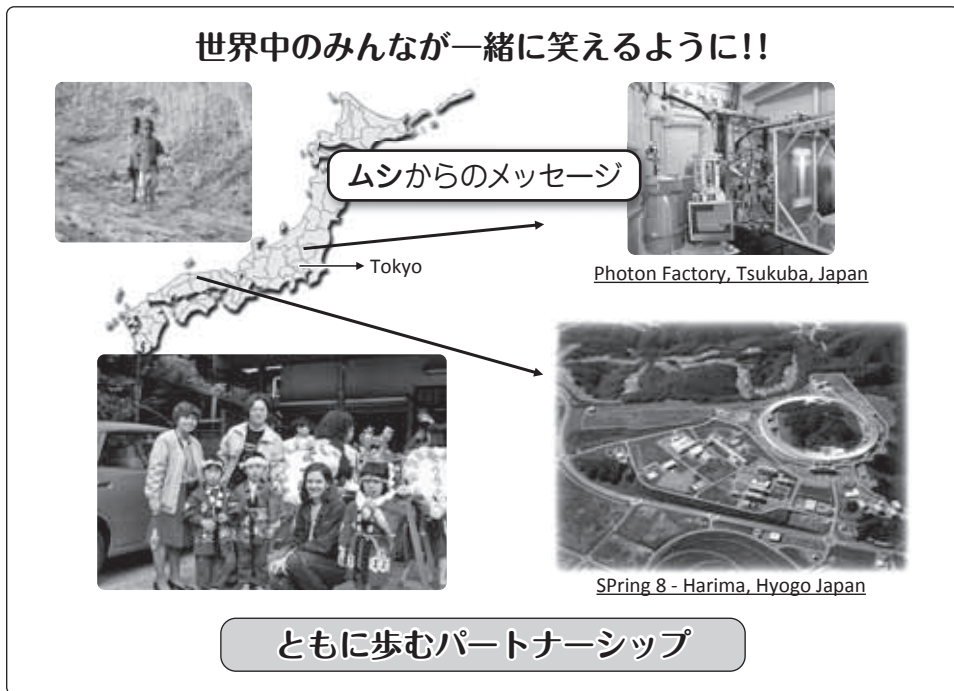
*5 吉田幸雄, 有蘭直樹. 図説人体寄生虫学図説人体寄生虫学. 東京: 南山堂; 2011. 図459「住血吸虫による腹水貯留(フィリピン)」.

*6 エキノコックス 肝障害の危険 本州で感染拡大の兆候 北海道から犬が運ぶ? . 日本経済新聞(夕刊). 平成14年5月29日. 記事.

む、非常に新しいタイプのSATREPS（地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム）です。そして厚生労働科学研究（感染症対策総合研究事業）です。非常に良い成果を挙げてきたのですが、今年2015年4月1日からはAMED（日本医療研究開発機構）で進めることになりました。関連する部署は、戦略推進部の感染症研究課、国際事業部の国際連携研究課です。前者でJ-GRID、後者でSATREPSを引き継ぎます。そして創薬という点では創薬支援戦略課が重要になります。

感染症研究課で主に対応する感染症については、インフルエンザ、デング熱、下痢症、薬剤耐性という、NTDsとは直接関係のない疾病が四大重要課題となっています。実際には関係部署の縦糸、横糸と連携を進めるといことです。日本ではこれだけ科学と技術が進んでいるので、グローバルヘルスにもっと貢献できるはずで。そのためには今日のキーワードの一つでもある「パートナーシップ」が非常に重要になります (Fig. 3).

Fig. 3 日本の科学・技術のグローバルヘルスへの貢献



* * *