

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（A）
研究期間：2007 年度 ~ 2010
課題番号：19256001
研究課題名（和文） 旧大陸における内臓型リーシュマニア症（カラアザール）の病態疫学

研究課題名（英文）Epidemiology of human visceral leishmaniasis (Kala-azar)
in Old World

研究代表者 松本芳嗣 (MATSUMOTO YOSHITSUGU)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
研究者番号：00173922

研究代表者の専門分野：寄生虫病学・免疫学
科研費の分科・細目：医歯薬学 A・寄生虫学（含衛生動物学）
キーワード：リーシュマニア症・カラアザール・PKDL・バングラデシュ

1. 研究計画の概要

リーシュマニア症は節足動物媒介性感染症でありかつ人獣共通感染症である。本研究では *L. donovani* s.l. による旧大陸における内臓型リーシュマニア症とスリランカにおける皮膚型リーシュマニア症を対比させ、主として病原虫、および媒介昆虫（サシチョウバエ）の分子レベルでの比較解析により、また保虫動物の関与の程度を明らかにし、さらに合併症の有無、地理的およびヒトを含む関連生物の生態学的位置付けを考慮して多角的アプローチにより *L. donovani* s.l. がどうして内臓型あるいは皮膚型何れかの病態を示すのかという点に注目し、分子レベルでの解析により、内臓型リーシュマニア症の病態疫学を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

バングラデシュ、インド、ネパール、モンゴルにおいてリーシュマニア症の実態調査を行った。その結果、特にバングラデシュにおいて内臓型リーシュマニア症治療後に発症する皮膚病変を主徴とする疾患、Post kala-azar dermal dermal leishmaniasis (PKDL) が深刻な問題となっていることを明

らかにした。PKDL 患者のうち Papular 型の皮膚病変が見られた例より原虫が検出され、DNA 塩基配列の解析により、*L. donovani* であることが確認された。PKDL 患者由来株 *L. donovani* 株、スリランカ皮膚型リーシュマニア症患者由来 *L. donovani* 株、内臓型リーシュマニア症患者由来 *L. donovani* 株間と、さらに WHO リファレンス株との遺伝子比較解析を行った。また、それぞれの地域の患者血清の *L. donovani* 粗抗原および rK39 などのリコンビナント抗原に対する抗体価試験、病理組織解析により以下の点を明らかにした。

(1) *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi* は遺伝的に近縁であるが、その一方で *L. donovani* には種内に遺伝的多様性が存在する。

(2) 内臓に寄生する *L. donovani* であっても薬剤治療や宿主の免疫応答等の要因により皮膚に寄生することを示した。

(3) *L. donovani* 変異種がヒトに内臓型リーシュマニア症を起こすことなく皮膚型リーシュマニア症を引き起こす場合がある。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

リーシュマニア原虫現地分離株の樹立に初期の段階で成功したため、21年度以降の計画であった、実験動物における感染実験をすでに遂行している。

また、媒介昆虫サシチョウバエの調査および解析においても、スリランカおよびバングラデシュにて採集した *Phlebotomus argentipes* の遺伝子レベルでの比較解析をすでに行っている。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 前年度までの成果をもとに、今後は以下の項目につきバングラデシュ、インド、ネパール、さらにモンゴルや中国の地域ごとに海外共同研究者と協力し旧大陸における内臓型リーシュマニア症の実態調査、特に媒介昆虫および保虫宿主の調査を継続する。

媒介昆虫の同定と遺伝子レベルでの比較解析。

保虫宿主より原虫分離および血清疫学的解析を行い伝播サイクルへの関与を推定する。

(2) 前年度までに分離したリーシュマニア原虫株を用いて、実験動物における病態形成機序を病理組織学的、免疫組織学的に解析する

(3) 地理的およびヒトを含む保虫動物等の関連生物とリーシュマニア原虫の生態学における位置づけを考慮して、内臓型リーシュマニア症の病態疫学を明らかにする。

研究を遂行する上での問題点：当初の研究計画書において、研究対象地のスーダンへの渡航が治安および政情不安のため実現していない。今後も情報収集に努め、安全な時期、場所を臨機応変に選択する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Goto Y, Sanjoba C, Asada M, Saeki K, Onodera T, Matsumoto Y, Adhesion of MRP8/14 to amastigotes in skin lesions of *Leishmania major*-infected mice., *Exp Parasitol.* 199(1):80-86, 2008, 査読有

Ota H, Takashima Y, Matsumoto Y, Hayashi Y, Matsumoto Y, Pretreatment of macrophages with the combination of IFN-gamma and IL-12 induces resistance to *Leishmania major* at the early phase of infection., *J Vet Med Sci.* 70(6):589-593, 2008, 査読有

Sakai S, Takashima Y, Matsumoto Y, Reed SG, Hayashi Y, Matsumoto Y, Intranasal immunization with Leish-111f induces IFN-gamma production and protects mice from *Leishmania major* infection., *Vaccine.* 28(10):2207-13, 2010, 査読有

[学会発表](計33件)

三條場千寿, *Leishmania donovani* s.l.における Cysteine protease 遺伝子の多様性、第77回日本寄生虫学会大会、2008年4月3日、長崎

Masahimto Asada, Pathogenesis of post kala-azar dermal leishmaniasis、第43回日米医学協力研究会、2009年1月7日、東京

Sambuu Gantuya, Zoonotic *Leishmania* infection among great gerbils in Mongolia; The 4th World Congress on Leishmaniasis (WL4)、2009年2月4日、インド