

平成21年4月13日現在

研究種目：基盤研究 (A)  
研究期間：2006～2009  
課題番号：18256004  
研究課題名 (和文) 新旧両大陸のリーシュマニア症とその伝播および病態生理に関する研究

研究課題名 (英文) Studies on the transmission and pathobiology of New and Old World leishmaniases

## 研究代表者

橋口 義久 (HASHIGUCHI YOSHIHISA)  
高知大学・名誉教授  
研究者番号：10037385

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：基礎医学・寄生虫学(含衛生動物学)

キーワード：1) リーシュマニア症 2) 媒介サシチョウバエ 3) 伝播疫学 4) 分子生物学 5) エクアドル 6) ペルー 7) アルゼンチン 8) パキスタン

## 1. 研究計画の概要

本研究の目的は新旧両大陸で流行している原虫感染症のリーシュマニア症(「リ症」)について、その伝播疫学や病態生理を比較検討することによって本症の医学・生物学を解明し疾病対策に役立てることである。具体的な目的：(1) 分子生物学的手法を駆使し両大陸「リ症」の伝播疫学的特性を明らかにする。

(2) 分子疫学診断法を開発し本症の流行地への応用を図る。(3) 効果的かつ簡便な化学療法や免疫療法を検索・開発する。(4) 両大陸「リ症」の医学・生物学的特性や病態生理を比較し、亜属 (*Leishmania* 又は *Viannia*) レベルでの差異を比較検討する。

## 2. 研究の進捗状況

新旧両大陸における「リ症」の伝播疫学及び病態生理を解明するため、各地の流行地(国)で患者、媒介サシチョウバエ及び保虫動物を対象とした種々の疫学調査を実施するとともに、得られた検体や原虫株を用いて種々の実験並びに分子生物学的、免疫学的解析を加えた。年次別の主な成果は以下の如くである。平成18年度：(1) アルゼンチンの流行地で3種 *Leishmania* 原虫の分布を明らかにした。

(2) 分子疫学的診断法の開発により、エクアドル低地とアンデス高地の分子疫学的特性を明らかにした。(3) パキスタンの低地と高地の病原原虫種を決定するとともに、媒介サシチョウバエ種を推定した。平成19年

度：(1) エクアドルとペルーでの成果に基づき、両国「リ症」に対し、それぞれ Peruvian uta 及び Ecuadorian uta の新称を提唱した。

(2) 媒介サシチョウバエ種及び *Leishmania* 原虫種の同定可能な Mass screening 法を開発した。(3) エクアドル及びペルーのアンデス型「リ症」の特性を比較解析した。(4) サシチョウバエが媒介するバルトネラ症についての情報を収集し、「リ症」との同所的分布について検討した。(5) パキスタンの「リ症」の調査結果に基づき、同症の分布拡大を指摘した。平成20年度：(1) 独自に開発した molecular mass screening 法によってペルーとエクアドルのアンデス地域における原虫種と媒介サシチョウバエ種を決定した。(2) エクアドル国アマゾン地域で *L. (V.) naiffi* の分布を同国で初めて明らかにした。

(3) FTAカードで採取した患者検体が分子生物学的解析に有用であることを明らかにし、資料分析を行なった。(4) rK39 キットの種々の「リ症」病型への応用、あるいは保虫宿主(動物)の検索に有効であることを指摘した。(5) パキスタンの「リ症」の病原原虫は低地では *L. (L.) major*、高地では *L. (L.) tropica* であることを明らかにした。

## 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

各種の分子生物学的・分子疫学的手法や Mass screening 法、あるいは新規診断法等の開発

により、研究項目の各事項について予想以上の進展がみられ、新発見も多く得られた。これらの成果は 20 編の原著論文として纏められ、いずれも Impact factor の高い国際誌に発表されていることから「本研究の進捗状況は高い」と自己評価できる。また、予想以上の進展がみられた背景には 1986 年以來 20 数年にわたって本研究課題で構築されてきた対象相手国の医療関係者や共同研究者の貢献が大きいことも特筆に値する。

#### 4. 今後の研究の推進方策

過去 3 年間に得られた成果をベースにして今後は更に掘り下げた研究を目指す。その主な項目は以下の如くである。(1) エクアドル及びペルーのアンデス地域やアマゾン・太平洋側低地の「リ症」の特性を本研究で開発した分子手法を駆使して解析する。(2) 患者検体の FTA 採材に基づき、ペルー「リ症」病原虫の網羅的解析と同国における *Leishmania* 原虫種のマッピングを行なう。(3) 内臓「リ症」診断キット rK39 による他の「リ症」病型、とくに皮膚粘膜及び汎発性「リ症」患者や感染動物(保虫動物)検出の可能性・有効性について検討する。(4) 旧大陸「リ症」について可能な限り材料及び情報を収集し、その特性について解析する。

#### 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 20 件)

1) Islam, M. Z., Itoh, M., Takagi, H., Islam, A. U., Ekram, A. R. M. S., Rahman, A., Takesue, A., Hashiguchi, Y. & Kimura, E. : Enzyme-linked immunosorbent assay to detect urinary antibody against recombinant rKRP42 antigen made from *Leishmania donovani* for the diagnosis of visceral leishmaniasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 79, 2008, pp. 599-604. (査読有)

2) Kato, H., Uezato, H., Gomez, E. A. L., Terama, Y., Calvopina, M., Iwata, H. & Hashiguchi, Y. : Establishment of mass screening method of sandfly vector for *Leishmania* infection by molecular biological methods. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 77, 2007, pp. 324-329. (査読有)

3) Calvopina, M., Barroso, P. A., Marco, J. D., Korenaga, M., Cooper, P. J., Nonaka, S. & Hashiguchi, Y. : Efficacy of vaccination with a combination of

*Leishmania* amastigote antigens and the lipid A-analogue ONO-4007 for immunoprophylaxis and immunotherapy against *Leishmania amazonensis* infection in a murine model for New World cutaneous leishmaniasis. Vaccine, 24, 2006, pp. 5645-5652. (査読有)

[学会発表] (計 29 件)

1) 橋口義久 : リーシュマニア症の研究と対策を中心とした国際医学・医療協力活動、日本国際保健医療学会総会、2007 年 10 月 8 日、大阪大学コンベンションセンター

[図書] (計 3 件)

1) Hashiguchi, Y. (ed.) : "Studies on New and Old World leishmaniases and their transmission, with particular reference to Ecuador, Peru, Argentina and Pakistan", Kyowa Printing, 2007, pp. 1-329.