



東京医科歯科大学より特別感謝状と日本人一同より記念品がAlexander K. Nyarko前所長に贈呈されました。にこやかに握手を交わす前所長と本学太田伸生教授です。

Nyarko前所長が任期満了により退任

ガーナの財政年度は1月1日から12月末日までとなっており、西暦が変わる毎に変わりますが、アカデミック・イヤーはそれとは異なり、8月1日から始まって翌年の7月31日までとなっています。そのため大学等の人事異動も8月1日をもって発令され、組織が一新されるのが通例です。これまで東京医科歯科大学が担当する感染症研究国際ネットワーク推進プログラム (J-GRID) や地球規模課題対応国際科学技術協力 (SATREPS) の両事業を遂行するに当たり、ガーナ大学野口記念医学研究所を代表して責任者となっていたAlexander K. Nyarko教授が7月31日付けをもって所長としての任期を満了し退任されました。まずは元の所属先であった研究所の

化学病理学部に復職すると共に、今年度よりガーナ大学に新設される薬学部部長に就任(野口研と兼任)されました。新所長には、これまで副所長であったKwadwo Koram教授が昇格して成りました。

Nyarko前所長は、J-GRIDのガーナ拠点が始動した2008年以来、ほぼ5年間に亘り文字通り粉骨砕身して東京医科歯科大学との連携強化に多大なる貢献をされて来たこととなります。そこでこの長年に亘る献身的な協力と功績に対し、大学より湯浅医学部長名の特別感謝状が用意され、8月15日、拠点研究代表者である太田伸生教授よりNyarko前所長に手渡されました。また記念品としては両事業に関与している日本人全員からのプレゼントとしてネーム入りCartierのボールペンと写真フレームが贈呈されました。(井戸)

ガーナ拠点寄生虫活動紹介[5]—遺伝子改変ハマダラカ創出の試み

「ガーナにマラリアさえなければもっと来たい」という日本人の方何人かに会いました。以前にこのニュースレターで書きましたが、首都アクラのホテルやアパートに居住し、通常の予防を心がけていれば、感染の機会はそれほど高くはありません(但し、もちろん可能性はゼロではありませんので、気をつける必要はあります)。しかし、地方に行くと状況はわかり、マラリアを媒介するハマダラカが繁殖するのに適した場所が多い(比較的きれいな水があるところでハマダラカ幼虫は育つ)ため、感染の機会も増えます。従って、マラリアがガーナに住む人々の健康やガーナの社会発展に与えている影響は甚大だと言えます。

拠点事業の寄生虫研究では、マラリアという病気がどこにどれくらいあるのか、また既存の薬剤の効果、薬剤耐性マラリア原虫の分布の様子はどのような状況であるかを明らかにすることを目指して、分子疫学解析を進めています。このようなアプローチに加えて、マラリアと戦うための新しい武器の創出として、遺伝子操作によりハマダラカのマラリア媒介能力を無くすことができないかという視点からも研究を開始しました。今回はこのテーマについて記します。

ハマダラカがマラリア患者さんを吸血すると、血液とともにマラリア原虫がハマダラカに取り込まれ、ハマダラカ体内で増殖を行います。従って、ハマダラカにとってもマラリア原虫は(迷惑な?)寄生体であり、ハマダラカがマラリア原虫に感染しなくなれば、マラリアを媒介することもなくなり、社会的にそれ程のインパクトは無く

なるはずです。このような着想に基づき、世界中の研究者がマラリアを媒介しないハマダラカの作製を目指して研究を進めています。その方法は基本的には何らかの「抗マラリア原虫活性を有する分子(遺伝子)」をハマダラカの卵に打ち込み、うまく生殖細胞に導入されたものをスクリーニングするという方法です。



図1 インジェクションシステム

当拠点でもまずインジェクションシステムのセットアップを行いました(図1)。次に問題となるのが、どの種類の蚊を選ぶかですが、この地でマラリアの主要な媒介蚊はハマダラカの中の *Anopheles gambiae* ですので、この種を選ぶのに躊躇はありませんでした。そこでこの *An. gambiae* を飼育し、インジェクションに用いる卵を得ること、さらにその卵を必要なときに得るシステムの確立が重要になります。しかも産卵2時間以内でないと、殻が固くなり、インジェクションできなくなってしまうので、この条件検討が大事なステップとなります。ようやく最近になってこのシステムがほぼ確立できました。

次に何をインジェクトするのか、という一番大きな問題ですが、今までに世界中で蚊の中で発現を試みられてきている抗マラリア原虫活性を有する分子には以下のような種類があります。①マラリア原虫増殖のために必要なマラリア原虫由来タンパクに対する一本鎖抗体分子を発現させることにより、それが機能できないようする。②マラリア原虫増殖の際に必須なハマダラカ側の分子に対する一本鎖抗体分子を発現することにより、その分子をマスクしてしまう。③昆虫の免疫関連分子を発現することにより、ハマダラカの免疫システム強化を行い、マラリア原虫の発育阻害を行う。④毒性を有する分子の発現を行うことにより、マラリア原虫の増殖を阻害する。

本拠点では、まずは、上記①のマラリア原虫分子に対する一本鎖抗体、③の昆虫免疫関連分子の発現から進める方向で緊密なディスカッションを共同研究先の自治医科大学医動物学教室と行っています。その予備的解析で現在までにハマダラカ(モデル生物としての *Anopheles stephensi*)での蛍光分子発現に成功しております(図2、3)。実際に上記の分子が発現できたら、またニュースレター紙面上でご報告したいと思います。

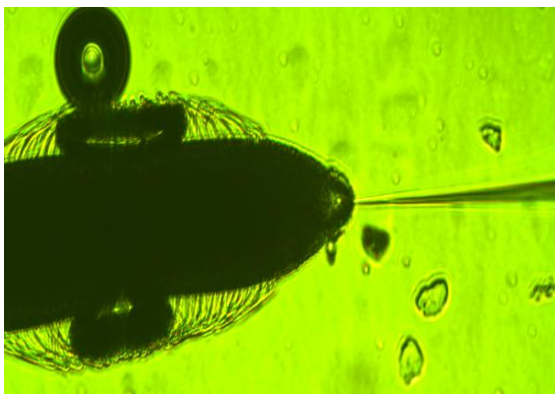


図2 ハマダラカ卵へのインジェクション

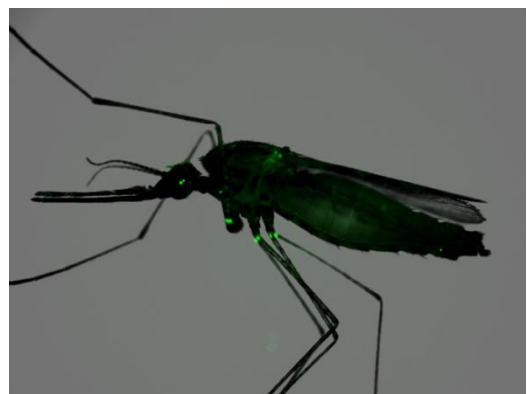


図3 蛍光分子(GFP)を発現しているハマダラカ

今後どのような分子を蚊の体内で発現させるべきか(もし良いアイディアありましたら是非ご連絡ください)。また仮にマラリア非媒介ハマダラカ(*An. gambiae*)ができたとして、その次にどうするのか。実用化できるのかなどと、いろいろと突っ込みどころ満載なチャレンジングな課題ですが、この課題を通じてマラリア撲滅に向けて少しでも寄与できれば、きっと、ガーナの人々の健康や社会発展に繋がると信じております。(鈴木)



写真1

第5回ガーナ生物医学学会の特別招待講演
(Dr. Collen Masimirembwa) 発表の様子。
野口研コンファレンス・ホール大会議場にて。

7月30日～8月1日の3日間、野口記念医学研究所のコンファレンス・ホールにて第5回ガーナ生物医学学会の年会が開催され、拠点活動の日頃の研究成果が2題ポスター発表されました。このガーナ生物医学学会という組織は、ガーナ大学の工学部、理学部、医学部の生物・医学系研究者らをコア会員として、他にガーナ第二の都市であるクマシ市にある科学技術大学やガーナ大学と並んでもう一つの総合大学であるケープコースト大学などの高等研究教育機関の当該分野研究者らが推進者となって、主にこの3機関の間で会議を持ち回り開催しているそうです。本年度はガーナ大学が当番校で、野口研が会場となりました。基本的にガーナ国内からの参加者が中心ですが、国際色も強く、アフリカと研究連携している米国、英国、ドイツ、フランスなど欧米諸国の他、南ア、ジンバブエ、ナイジェリア、ケニア、スーダン、マリといった他のアフリ

カ諸国からの参加者もいて、招待講演が3題、演題総数は87、参加者総数約200人という、この種の集まりがアフリカの国で開催されたことを思えば、大盛会となりました(写真1)。拠点からの提出演題は2つで、ウイルス学部から派遣教員の井戸らが「コフォリデュア病院でエイズ治療を受けている患者に対する第1選択薬の有効性に関する評価」について、寄生虫学部からリサーチ・フェロー(8月より寄生虫学部長)のIrene Ayi博士と派遣教員の鈴木らが「アクラのコレブ教育病院でエイズ治療を受けている患者中に見られるトキソプラズマ症の分子疫学」について、それぞれポスター発表しました。他に東京医科歯科大学が担当しているSATREPS事業関連からもガーナ産植物抽出物の抗HIV・抗トリパノソーマ活性物質に関する3題の研究発表がありました。ここでは拠点活動(J-GRID)に絞って簡単にご紹介しますと、発表演題2題の内、前者は、WHOが発展途上国のエイズ患者向けの治療指針として、抗HIV薬未経験者に向けて最初に推奨する逆転写酵素阻害剤3剤(NRTI 2剤、NNRTI 1剤)の混合薬が現実にはガーナではどの程度有効であるかを評価した研究です。約1年の薬剤投与期間の前後で本当に治療効果が上がったか否かを、同一患者についてフォローアップすることにより、個々人の血中ウイルス量とCD4細胞数を指標として科学的に正しく評価判定することを目指しました。また薬剤耐性変異が実際のどの程度出現しているかについても、ウイルスの遺伝子解析を行い、その調査結果を報告しました。実験データを出してくれたリサーチ・アシスタントの一人であるIshmael Aziatiさんにポスターの前に立ってもらったところ、堂々と、しかも的確に参加者たちに説明をしている姿を見て大変頼もしく思いました(写真2)。後者は、熱帯アフリカでは患者数が侮れないトキソプラズマ症に関する発表です。病原体トキソプラズマは分離株のアイソエンザイム解析からマウスに対する病原性の強い順にI～III型までの3つのタイプに分かれることが既に分かっていたことが、ガーナでは血清学的検査により50～92%と非常に高い陽性率であることだけは判明していましたが、それ以上の詳しい情報が全く得られていませんでした。今回の研究では、トキソプラズマ症が特に患者の免疫能力が低下した状態で起こる日和見感染症の一つであることに注目したことが特徴です。CD4細胞数が1μl当たり200以下のエイズ患者を対象として血液検体を採取し、抽出したDNAからnested PCRによりトキソプラズマ遺伝子を増幅し、配列分析をした結果、それらの大半(81.8%)がII型で、I型やI、II型の共感染はそれぞれ4.5%と極めて少ない割合であることが初めて明らかとなったことを報告したものです。発表したAyi博士は、東京医科歯科大学国際環境寄生虫病学研究教室で学位を取得したガーナ人研究者で、いつもにこにこ、笑顔を絶やさない親日家です(写真3)。また、それぞれの研究発表のより詳しい解説は、別な機会にこのニュースレターで取り上げたいと思います。(井戸)



写真 2
説明中のウイルス学部リサーチ・アシスタント
Ishmael Aziati さん



写真 3
ポスター発表中の Irene Ayi 博士

野口英世博士の黄熱病研究とガーナ 連載 第 5 回－博士、原因不明の病気に罹る

ダカールのラスネ総督からアクラに届けられた黄熱病患者の血液材料を、かろうじて確保した 4 頭のアカゲザルと 1 頭のクラウンザルに接種した野口博士は、大量のアカゲザルをヨーロッパの動物商に注文したことを除いて (News Letter, Vol. 10 参照)、1927 年のクリスマス・イヴまで特に大きな実験上の進展を見ませんでした。このイヴの日に、英世はアフリカから初めてニューヨークの愛妻メリー宛に手紙を書いており、自身の健康状態が良好であることを伝えつつ、妻のことを非常に気遣っています。また同日付けでフレクスナー所長宛にダカールからの検体を接種したサルが発症し、その培養実験に忙しい旨を打電しています。その頃、博士のアクラでの活動を応援するために、ラゴスから出張していたロックフェラー財団西アフリカ黄熱病研究本部の Dr. マハフィ (Dr. Alexander F. Mahaffy、写真 1) を始めとして、常時数人の白人スタッフたちがアクラで働いており、イヴの夜に彼らと夕食を共にする予定だと妻に書いた手紙の最後に、これから実験室に戻らなければならないと締めくくっています。まさに研究の鬼、英世の本領発揮というところですが、実はこの程度のハードワークはその後大量に入荷したサルを用いた空前絶後のスケールの研究に比べれば、未だほんの序の口であったようです。

野口博士が実際に実験室として使用していた部屋は、英国ゴールド・コースト植民地総督が現地の人々の診療のために設立したコレブ病院の敷地内にあります。病院のすぐ横に平屋建ての研究所が併設されていたのですが、その研究所の所長ヤング博士 (Dr. William Young、写真 2) が野口のために建物の一翼を自由に使わせたのです。



写真 1
野口博士と Dr. マハフィ。ここで英世が取っているポーズが、数多ある伝記本の表紙やポスターなどに使われています。撮影日は 1928 年 4 月 21 日。



写真 2
野口博士 (左から 2 番目で背中を見せている) とアクラ研究所長ヤング博士 (右から 2 番目の人物)。撮影日は写真 1 と同じく 1928 年 4 月 21 日。



写真 3

コレブ病院内にある旧イギリスの研究棟。向かって左側の窓 3 つ分の部屋が野口博士の実験室があったところです。

ちなみにこの建物は現存しており(写真 3)、野口が使用していた部屋は今でも臨床検査訓練コースの教室として使われていることは既に述べました(News Letter, Vol. 6)。Dr.ヤングは病理学が専門で、この病院では在任中に数多くの病理解剖を行っています。野口が西アフリカに到着した当初は、実験のことを誰にも触らせなかった野口も、Dr.マハフィと Dr.ヤングにだけは比較的早い時期から親近感を覚え、事実 Dr.ヤングはやがて野口が解剖するサル組織病理切片作成を全面的に手伝うようになります。また Dr.マハフィは当時新婚ホヤホヤでありながら、アクラに到着した直後の野口のために部屋を提供して夫妻共々生活のあれこれを面倒見ました。しかし、Dr.マハフィの住居は研究所から 3 マイルほど離れたアクラ市の中心部方向にあり、車は運転手付きで使えたものの、夜中まで作業した

い野口としてはその行き来に不便を感じ、間もなく研究所に近いバンガローに居を移しています。

クリスマスが明けた 12 月 26 日、朗報が入ります。奥地に黄熱病らしきものが流行していると聞き、英世は Dr.マハフィとラゴスのビウキス所長が野口の助手にと連れて来たウォルコット氏(ナイジェリア人の臨床医)と共に検体を採取するために出掛けました。[注. 行先は種々の本や資料などに「ウェンチ村」と書かれていますが、この地名だけではいったい何処であったのかは残念ながら筆者は特定することが出来ませんでした。] 翌 27 日には 3 人の患者検体を持って戻っています。当時とはいえ、いや当時だからこそ言うべきでしょうか、クリスマスから新年まで、通常なら休暇気分に入りとても根を詰めて仕事をするような時期ではないところ、野口は研究に没頭します。30 日から徹夜し、31 日の早朝宿に戻ったところで博士は身体の異常を感じました。明けて 1928 年の元旦に一度は研究所に行くも、やはり疲労感を覚え、早々に仕事を切り上げて宿に戻ったけれど、やがて悪寒と嘔吐が始まりました。結局、2 日からヨーロッパ病院(現リッジ病院)に入院することになりました。

当時コレブ病院は主に現地の人を診療するためのものであったので、富裕な白人などはヨーロッパ病院に行くのが通例だったようです。博士は、退院する 1 月 9 日まで嘔吐が続くという症状があり、野口自身はこれをその数日前に検体採取のため地方に出掛けた折に、気附かぬ内に何処かで蚊に刺されて軽い黄熱病に罹ったものと自己診断しました。一方、診察した医師や Dr.マハフィらの診断に拠れば、野口博士の症状は典型的黄熱病のそれとは言い難く、むしろアメーバ赤痢か何かではなかろうかと野口とは異なった見方をしています。野口がそのように考えたのには彼なりの理由があります。野口は西アフリカに出発する前にニューヨークで、いわゆる野口ワクチン(自身が南米で黄熱病の病原体だと発見したとする *Leptospira icteroides* を不活化したもの)の接種を受けており、アフリカの黄熱病の病原体は南米のそれとは若干異なるものであろうけれど、多少は免疫が交叉して予防効果があったであろうと考えたことが一つ。もう一つのより確かな根拠は、彼が発病して入院した 1 月 2 日に助手に指示して自身から採血し、それを同日中に 2 ml 接種したアカゲザルが、1 月 17 日に黒い血を吐いて死亡したことを観察したからでした。このことから、野口は自分が黄熱病に罹ったと確信したわけです。しかし、本来ならば強毒の黄熱病ウイルス株をアカゲザルに接種したら 3~6 日程度で発症する(このことは後に明らかになる)のに対して、この場合は 15 日間も要していること。その他にも幾つかの疑問があつて、必ずしもそうと断定できない状況証拠があるのですが、野口自身は自分の血液から植え継いだサルが次々と黄熱病様症状を示して死亡していくことを確認し、病原性のある菌株を樹立したと信じて疑いません。そしてこの『野口株』、ラスネ総督から送ってもらった検体から分離した『ダカール株』など、都合 5 株の病原性分離株を野口は短期間の内に樹立することになりました。一旦分離株を得たと確信してからは、これらの濾過性確認実験や病原性の再現実験を繰り返し、また種々の罹患歴のある血清と反応させ、今日で言うところの中和試験のような実験を行ってその防御法を探る研究なども行ったようです。1928 年 3 月 23 日付け妻メリー宛の手紙の中で、“I have already

used over 900 monkeys.”と書いています。ここでは一口に monkeys と書いていますが、ヨーロッパの動物商經由で入手したアカゲサルだけでなく、周辺諸国で捕獲されたチンパンジーなどの類人猿や西アフリカ地域に生息するサル種など、およそ入手可能な限りありとあらゆる種類のサルを使用したと推察されますが、今となってはその研究の詳細は全く不明となっています。いずれにせよ、News Letter, Vol. 10 にも書きましたが、1 月半ばの 150 頭、2 月初旬の 400 頭というように、発注した膨大な数のアカゲサルから推量して、この記述はおそらくほぼ正しいものであらうと考えられます。現在であったなら、全くもって不可能と言わざるを得ない空前絶後の動物実験を野口は敢行したことになります。

それにしても、1 月初旬に野口博士自身が原因不明の病気になったことを軽い黄熱病に罹ったと自分で思い込んでしまったことは、その後に起こる更なる悲劇への必然的序章であったのかも知れません。何故なら、そのことが故に黄熱病病原体に感染している実験動物に触れる際に、本来であればその危険性を最も熟知し認識しているにも拘わらず、自分はもう免疫が出来ているから大丈夫だと(黄熱病は終生免疫が成立すると当時から知られていた)心の何処かで過信することに繋がり、まさか自分の血液を接種したサルが他の何かを接種したサルと混同されたかもしれないという可能性については微塵だに考慮しなかったでしょうから。(つづく)(井戸)

写真 1～2 出典：財団法人野口英世記念会「フォトドキュメンタリー人類のために野口英世」

ガーナのニュースよりー大統領死去



写真 1

7 月 24 日現職大統領アタ ミルズ氏の訃報が伝えられ、突然のことに拠点スタッフも驚きを隠せませんでした。翌日から野口研でも半旗を掲げ喪に服しましたが(写真 1)、憲法の規定に従い副大統領が大統領となるなどスムーズな政権の移行がなされました。死去から約半月後の 8 月 10 日には国葬が行われ、一般国民はもとより、ヒラリー米国国務長官を始めとする各国からの弔問客も多数参列し、その死を悼みました。葬儀はその 3 日前より始まり、町の主だったビルや街路樹はガーナの喪を示す赤と黒の布で装飾が施され、町行く人も赤と黒の衣装を身につけて、普段は陽気なガーナ人もこの日ばかりは深い悲しみに沈んでいました。野口研の玄関にも赤と黒の幕が張られ(写真 2)、喪服を身につけているスタッフも見かけられましたが(写真 3)、故大統領の顔写真入りの喪服用の布地も急遽製作販売されていたようです(写真 4)。享年 68 歳(数日前が誕生日でした)。かねてより咽頭癌を患っていたということです。(志村)



写真 2
赤と黒の幕が張られた野口研玄関



写真 3
ガーナの喪服を身につけた野口研スタッフ



写真 4
故大統領の顔写真入り布地で作ったドレス

編集後記

今まではカードシステムだった野口研メインビルディングの鍵が、ある日突然「指紋認証システム」に取って代わることとなりました。拠点スタッフも慌てて指紋登録を済ませてやれやれと思っていると、やり直しているとの噂が。行ってみると指一本の登録でよかったのに、改めて 5 本の指の指紋をとるとのこと。「登録した指を忘れてしまった！」や「ケガをした場合はどうするんだ？」などの問い合わせが相次いだからだそうです。さていざ登録してみると人間の心理なのでしょうか、5 本の指を全部試そうとドアのところで長居する人の姿もちらほらと。。



ニュースレターに対するご意見、ご要望がございましたら、下記までお送り下さい。

制作：志村 文責：井戸、鈴木 ご意見などの送り先：shimura.kyoten@gmail.com
