

# ADC Letter

for Infectious Disease Control

No.1 2021.1.1

Vol.8



## EDITORIAL

- ◆ On the occasion of publication of Volume 8 No. 1 ..... p2

## TAVP PLAN

- ◆ Records of TAVP Training for 8 Medical Students ..... p3
- ◆ Reports of Medical Students ..... p8

## TASP PLAN

- ◆ Announcement of SAKURA Science Plan 2020 ..... p12

## SPECIAL REPORT-1

- ◆ Immunological aspects of COVID-19  
Ryo Abe, M.D., Ph.D. .... p13

## TOPICS

- ..... p24

## SPECIAL REPORT-2

- ◆ The Place I was greatly influenced—In the Village with No Poverty and Medical Care—  
Buddhist Painter Myoyo Yasui ..... p25

### Laboratory Introduction

- ◆ Research Biomolecular for Infectious Disease Department National Children's  
Hospital, Hanoi, Vietnam  
Phung Thi Bich Thuy, Associate Professor, Ph.D. .... p31

## ADC LABORATORIES-1

- ..... p32

## PEER-REVIEWED ARTICLES

### ◆ ORIGINAL ARTICLE

- No.12  
VasSF treatment increased the number of pup deliveries per female in SCG/Kj mice  
Minako Koura, *et al.* ..... p33

- Author's Information:

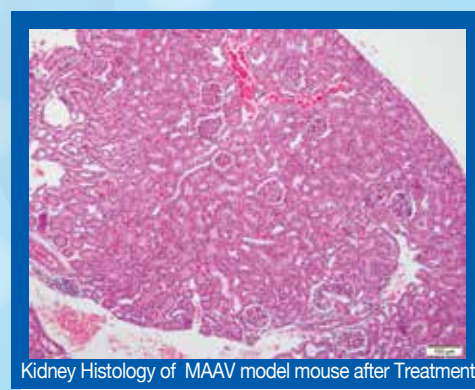
[https://www.teikyo-u.ac.jp/application/files/2515/9470/2032/ADC\\_english.pdf](https://www.teikyo-u.ac.jp/application/files/2515/9470/2032/ADC_english.pdf)

## ADC LABORATORIES-2

- ..... p36

## INTERNATIONAL MEETING AND SYMPOSIUM

- ..... p36



Kidney Histology of MAAV model mouse after Treatment

8巻1号をお届けします。

パンデミック感染症新型コロナウイルスCOVID-19が世界の脅威となっている中、COVID-19の重症化に血管炎が関わっていることが報告されてきています。今号は、これに関連した血管炎モデルマウスについてのOriginal Articleの投稿がありました (p.33~参照)。

Special Reportsとして、安部良先生 (帝京大学戦略的イノベーション研究センター) に、「新型コロナウイルス感染と免疫」を、安井妙洋先生には、「ザンスカールでの住民の生活環境について」、それぞれ執筆いただきました。

また、ベトナム感染症実習で連携しているベトナム国立小児病院のDr. Thuyが荣誉ある准教授 (日本のシステムとは違い医療分野で准教授は全国で21人) となり、ラボの紹介を掲載していただきました。

新型コロナに関する記事が多くなりましたが、学内ならびに国内外の関連機関での先生方の記事も加わりさらに幅が広がりました。

## 【研究プロジェクト、感染症制御研究】

医学研究科大学院「国際感染症・危機管理学」の博士課程2年のNgo Thi Huongさんは、インフルエンザに関する生体防御研究が進んでいます。また、骨髄細胞移植による治療に向けた基礎研究もスタートしています。

## 【アジア諸国医療機関との研究交流】

- 1) 医学部5年生「ベトナム感染症実習」8名 (5期生) は、2020年度はCOVID-19の影響でベトナム訪問ができず、オンライン実習で大きな成果を挙げています (p.3~参照)。
- 2) 医学部6年生の海外BSC: 2020年度2名 (3期生): 平野零君と金祐三さんが、米国NIH/NICHHDでの研修でしたが、COVID-19が世界に広がり、研修プログラムの中断や中止を余儀なくされる中修了し、卒業試験もパスしADC研を訪問しました (p.36参照)。2021年度は3名が採択され、研修の準備に入りました。
- 3) 「JST: さくらサイエンスプラン」は、2020年度で5期となり、ベトナムより14名が、2020年10月19日~28日 (10日間) に帝京大学を訪問する予定でしたが、COVID-19の影響で再々の延期になっています (p.12参照)。

This is Volume 8 No. 1

It is having been reported to the issue now that a vasculitis is concerned with severity of COVID-19 diseases while pandemic infectious disease new coronavirus infectious disease COVID-19 in the world. Now, we have the Original Article about the vasculitis model mouse in the related disease (p.33).

In Special Reports, we have "Immunological Aspect of COVID-19" by Prof. Ryo Abe, Strategic Innovation and Research Center, Teikyo University, and the "Living environment of inhabitants in Zanskar has been reported by Ms. Myoyo Yasui.

In addition, Dr. Thuy in the Vietnamese National Children's Hospital cooperating in infectious disease training in the Genetic Laboratory of infectious diseases for Medical Students in Teikyo University became a certain honor associate professor (the associate professor is within the medical field 21 in the whole country different from the Japanese system) and then she reports the introduction of the laboratory. Thus, articles about COVID-19 infectious disease increased here, but the reports and articles of in the study show connection of the researchers in the domestic and foreign connections, and it will be width spread more.

## 【Research project: Infectious disease control study】

Ngo Huong the second year in the Graduate School of Medicine is studying on "Protection of international infectious diseases studies: the host-defense activities on influenza viral infection". And, also, the basic science for the treatment by the stem cells transplant starts, too.

## 【Study Interchange Program with the Asian countries medical institutions】

- 1) Eight medical students in fifth grader were studied in the program "Vietnam infectious disease training", resulting in online training system without being able to visit Vietnam under the influence of COVID-19 in 2020 (p.3).
- 2) Overseas BSC of the medical department sixth grade of two Medical Students in 2020 (the third period): It was Mr. Rei Hirano and Ms. Usam Kim in NIH/NICHHD in USA, but COVID-19 spread in the world and completed the inside to be forced to interruption and the cancellation of the training program. After passed the graduation examination they visited the laboratory of ADC (p.36). Three people were adopted in 2021 and entered in preparation for the training.
- 3) 14 Vietnamese medical researchers were going to visit Teikyo University from Vietnam for ten days for from 19 to 28 on October as "Sakura Science Plan" supported by JST in 2020 (5th Period), but the program are again postponed under the influence of COVID-19 (p.12).

編集長: 鈴木和男 Editor-in-Chief: Kazuo Suzuki, Director 事務局: 伊藤吹夕 Editorial Office: Fuyuu Ito, Ph.D.

表紙写真: MPO-ANCA関連血管炎モデルマウス (SCG/Kj) にVasSF治療後の腎臓所見。SCG/Kjマウスは半月体形成性糸球体腎炎を高率に自然発症する。HE染色。  
Histology of a kidney in an SCG/Kj mouse model after administration of the VasSF treatment. SCG/Kj; mouse model of MPO-ANCA-associated vasculitis (MAAV), HE stain.

帝京大学と国立小児病院、国立ハノイ医科大学、ベトナム国家大学ハノイ校との単位互換協定に基づく

## 2020年度 医学部5年生 衛生学公衆衛生学実習 【ベトナムでの感染症】online

August 17-21, 2020

### 実習概要・目的

コーディネーター：鈴木和男

2005年以来感染症研究でベトナムの病院を訪問し、特に、国立小児病院には50回にわたり訪問してきました。帝京大学に赴任後、2016年7月に「帝京大学とベトナム国立小児病院および国立ハノイ医科大学との単位互換協定」を締結して、帝京大学とベトナム国立小児病院および国立ハノイ医科大学間での連携の強化をすすめてきました。この背景から、「ベトナム感染症実習」を医学部5年生の「衛生学公衆衛生学実習」の班に組み入れ、感染症の医学教育を推進してきたところです。本年度は、第5回目になりましたが、新型コロナウイルス感染症拡大で世界中で往来が制限され、本年度の実習をどのようにするかを検討し、「オンライン実習」で進めることにしました。

しかし、ベトナム側の施設の協力を得ることができるかどうか心配と不安がありましたが、各施設とも快く承諾いただき、準備を進めることができました。事前の準備からはじまり、当日、事後に多大なご協力をいただいたベトナムの皆様へ感謝いたします。国立小児病院（ハノイ）、小児病院-1（ホーチミン市）、国立ハノイ医科大学：教員、大学院生、学生、スタッフの皆様へ感謝いたします。

また、帝京大学側では、引率の先生方には診療や教育中でのご指導ありがとうございました。そして、医学教育センターの先生方、本部情報センターの皆様には多大なご協力をいただきありがとうございました。昨年10月から大学院生となっているNgo Thi Huongさんはベトナムでは国立小児病院の感染症科の医師で、今回のオンライン実習では同時通訳や感染症のヘルプをしてもらい、学生のオンライン実習に協力してもらいました。

### Training of the Medical Students in Vietnam

Coordinator: Kazuo Suzuki

I have visited Vietnamese hospitals for infectious disease research since 2005. In particular, I visited the National Children's Hospital 50 times. After I took office at Teikyo University in July 2016, I signed a "credit exchange agreement between Teikyo University and National Children's Hospital, and Teikyo University and Hanoi Medical University". We have been promoting the strengthening cooperation with them. For this reason, we are promoting medical education for infectious diseases by incorporating the "Vietnamese infectious disease training" into the "Public Health Training" for fifth-year medical students. This year is the 5th time. However, due to the spread of the new coronavirus infection, travel was restricted all over the world, so we considered how to proceed with this year's training and decided to make it as an "online training".

Although, I was worried whether I could get the cooperation of the Vietnamese side, we could proceed with the preparations with the kind consent of each facility. We would like to thank all the Vietnamese people for their great cooperation throughout and after the event. National Children's Hospital (Hanoi), Children's Hospital-1 (Ho Chi Minh City), National Hanoi Medical University (Hanoi): We are very grateful to all the faculty members, graduate students, students and staffs.

On the Teikyo University side, we would like to thank the leading teachers for their support in spite of their being busy. We would also like to thank the teachers of the Medical Education Center and the Information Center of the Headquarters for their great cooperation. Furthermore, Dr. NGO Huong, who has been a graduate student since October last year, is a medical doctor in the department of infectious diseases at the National Children's Hospital. In this online training, she helped as a simultaneous interpreter and gave advice about infectious diseases, and cooperated with the student's training. We thank her very much.

参加学生：赤澤舞子、秋下小百合、秋富友佑、今泉勇人、笹本 晃、鈴木冴実、鈴木雄介、星野尚子

#### Coordinary :

鈴木 和男 (アジア国際感染症制御研究所 所長) Kazuo Suzuki  
河内 正治 (アジア国際感染症制御研究所 副所長) Shoji Kawachi  
高橋 和浩 (ADC研 小児科 講師) Kazuhiro Takahashi  
鈴木 章一 (ADC研 准教授) Shoichi Suzuki  
星野 英紀 (小児科 講師) Hideki Hoshino

#### Local Staff in Hanoi :

NCH : Hai 病院長、Dien 副院長、Thuy ラボチーフ、  
Phuc 国際部長、病棟スタッフ  
HMU : Thuong 准教授 (感染症科)  
JICA: Ms. Takashima、Local Staff in Ho Chi Minh City

#### 研修先 :

National Children's Hospital :  
ICU、呼吸器、循環器、感染症、救急、臨床疫学、他  
Hanoi Medical University : 感染症疫学  
Vinmec International Hospital、Children's Hospital-1、  
JICA

#### Acknowledgements :

沖永 佳史 学長 President Yoshihito Okinaga  
沖永 寛子 常務理事 Managing Director Hiroko Okinaga  
塚本 和久 教務部長 Prof. Kazuhisa Tsukamoto  
大久保 孝義 衛生学公衆衛生学 教授 Prof. Takayoshi Ohkubo  
田中 篤 医学教育センター長 Prof. Atsushi Tanaka

## 2020年度実習概要 Online

臨床実習：国際感染症、国際保健・予防医学、医療システム、等

国立小児病院（ハノイ）：ICU、呼吸器、循環器、感染症、救急、臨床疫学、遺伝子解析ラボ、他

小児病院 - 1（ホーチミン）：ICU、呼吸器、循環器、感染症、救急、臨床疫学、他

国立ハノイ医科大学（ハノイ）：公衆衛生学

「COVID-19 セミナー」両大学の学生によるプレゼンと質疑

JICA：事業総合紹介、ベトナムでの COVID-19 の封じ込めとその後

Vinmec 国際病院：Stem Cell Transplantation（脳性麻痺治療、他）

### 17-19 August 2020 国立小児病院（ハノイ）



## National Children's Hospital, Hanoi



### Teikyo University Students' Training of Infectious Diseases in NCH [Online]

	Monday 17th	Tuesday 18th	Wednesday 19th
Morning 9:30-11:30	9:30-10:00 Opening ceremony- Introduction - NCH Site: Prof Hai, A/Prof Dien, Dr. Thuy, Sakura members - Japan Site: Prof Kazuo Suzuki, staffs and students	9:30-10:30 SICU - Surgical Intensive Care Unit Empyema in children: a case report – <i>Dr. Tran Huu Dat</i>	9:30-10:30 Closing Ceremony
	10:30-11:30 Research Molecular for Infectious Disease Department Molecular testing for infectious disease in VNCH – <i>Mr. Do Trung Hieu</i>	10:30-11:30 Neonate Intensive Care Unit (NICU) Septicemia in preterm baby – <i>Dr. Nguyen Thi Lam Hong</i>	10:30-11:30 Children Heart Center Purulent bacterial pericarditis from <i>Staphylococcus aureus</i> : a case report – <i>Dr. Tran Van</i>
Lunch	11:30-13:30	11:30-13:30	11:30-13:30
Afternoon 13:30-16:00	13:30-14:30 Emergency and Poisoning Control Center Acute alcohol intoxication in children – <i>Dr. Pham Thanh Tam</i>	13:30-14:30 Pediatrics Intensive Care Unit (PICU) Pertussis in children – <i>Dr. Tran Dang Xoay</i>	13:30-14:30 Infectious Disease Department Bacteria meningitis in children: a case report – <i>Dr. Dao HuuNam</i>
	14:30-15:30 Respiratory Department Severe viral pneumonia in NCH – <i>Dr. Nguyen Thi Ngoc Tran</i>	14:30-15:30 Hand, foot and mouth disease in Vietnam: mild and fatal cases – <i>Dr. Ngo Tien Dong</i>	14:30-15:30 The etiology of encephalitis in Vietnamese children – <i>Dr. Nguyen Thu Huong</i>
	15:30-16:00 Discussion	15:30-16:00 Discussion	15:30-16:00 Discussion



国立小児病院（NCH）側



帝京大学側

NCH Home Pageより



受講証授与



Children's Hospital-1, Ho Chi Minh City	
Morning 8:30-11:30	8:30-9:15 Ceremony- Introduction - Vietnam Site: Director, Associate Prof Dr. Nguyen Hung, and Sakura members - Japan Site: Prof Kazuo Suzuki, staff, students
	9:30-10:30 Hand Foot and Mouth Disease Dr. Vo Thanh Vu PICU Department
	10:30-11:30 Neonatal Herpes Disease Dr. Pham Quynh Mai Trang NICU Department
11:30-12:15	Lunch
Afternoon 12:15-14:15	12:15-13:15 Wound Infection after Intestinal Atresia Surgery Dr. Nguyen Thi Hong Thien SICU Department
	13:15-14:15 Dengue Hemorrhagic Fever Dr. Tran Van Cuong Emergency Department
14:15-14:45	Short Break
14:45-15:45	Measles Dr. Nguyen Thanh Trang Infectious Disease Department
16:00-16:30	Closing Remarks and Certificate

Lesson	Time
Movie - Sakura members will show a short movie to introduce their department and disease model - Discussion and question from medical students of Teikyo University	≈ 10-15 minutes
Case report - Sakura members will present some interesting cases - Discussion and question from medical students of Teikyo University	≈ 45-50 minutes

**Participants from Vietnam:**

Dr. Le Nguyen Thanh Nhan, Head of Outreach and International Department  
 Dr. Nguyen Minh Tuan, Head of Dengue Department  
 Dr. Dinh Tan Phuong, Head of Emergence Department  
 Associate professor Pham Van Quang, Head of PICU  
 Associate professor Phung Nguyen The Nguyen, Vice Head of PICU  
 Dr. Pham Thi Thanh Tam, Head of NICU  
 Dr. Truong Huu Khanh, Head of Infectious Diseases Department  
 Dr. Nguyen Thi Tran Chau, Head of SICU  
 Dr. Nguyen Dong Bao Chau, Outreach and International Department  
 Dr. Vuong Cam Thanh, Outreach and International Department  
 Dr. Ma Phuong Hanh, Dengue Department  
 Dr. Cao Tran Thu Cuc, Dengue Department

**Vietnamese Sakura team**

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. PICU - Pediatric Intensive Care Unit | Dr. Vo Thanh Vu           |
| 2. NICU - Neonate Intensive Care Unit   | Dr. Pham Quynh Mai Trang  |
| 3. SICU - Surgical Intensive Care Unit  | Dr. Nguyen Thi Hong Thien |
| 4. Emergency Department                 | Dr. Tran Van Cuong        |
| 5. Infectious Disease Department        | Dr. Nguyen Thanh Trang    |
| 6. Hematology Department                | Dr. Ma Phuong Hanh        |
| 7. Gastroenterology Department          | Dr. Chau To Uyen          |



帝京大学側



小児病院-1側

Public Health, Hanoi Medical University	
8:30-9:10	Ceremony and Introduction - Vietnam Site: Dr. Mai Thi Hue and some students in Hanoi Medical University - Japan Site: Prof. Kazuo Suzuki, staff, 8 medical students
9:10-10:50	Lecture and Discussion: Some interesting topics may be: Herd immunity, pandemic
10:50-11:00	Closing and Certificate



## Student Joint Seminar Between



## Teikyo University and Hanoi Medical University

### Countermeasures to COVID-19 in Vietnam and Japan



**Group A: Outbreak situation of COVID-19 in the world**  
**Group B: Present Japanese cluster-based approach**

Group A	Yusuke Suzuki	Group B	Mai ko Akazawa
	Saemi Suzuki		Sayuri Akishita
	Naoko Hoshino		Yusuke Akitomi
	Hikaru Sasamoto		Yuto Imaizumi



### Timeline of Covid-19 Pandemic in Vietnam

Full name	Grade	Major
Nguyễn Ngọc Khánh	4 <sup>th</sup> year student	Bachelor of Public Health
Nguyễn Thị Hoàng Hà	6 <sup>th</sup> year student	Preventive Medicine
Trần Hà My	Graduate (4 year course)	Bachelor of Nutrition
Vũ Nhật Mai	Graduate (6 year course)	Preventive Medicine
Bùi Mai Thi	Graduate (6 year course)	Preventive Medicine
Hồ Hoàng Dung	Graduate (6 year course)	Preventive Medicine
Hoàng Thu Nga	Graduate (6 year course)	Preventive Medicine
An Hà My	2 <sup>nd</sup> year student	General Practitioner
Nguyễn Khánh Linh	2 <sup>nd</sup> year student	General Practitioner

## Seminar



### Countermeasures to COVID-19 in Vietnam and Japan



帝京大学側



国立ハノイ医科大学側



## 21 August 2020 JICA Vietnam

JICA	
11:10-11:20	Opening ceremony- Introduction - JICA Site: Ms. Kyoko Takashima, JICA, Vietnam - Japan Site: Prof. Kazuo Suzuki, staff, students
11:20-12:20	- Presentation of JICA in Vietnam - Discussion



高島恭子企画調査員と

## 21 August 2020 Vinmec International Hospital

VINMEC	
13:30-14:00	Opening ceremony- Introduction - Vinmec SCGT Site: Prof. Nguyen Thanh Liem - Japan Site: Prof. Kazuo Suzuki, staff, students
14:00-14:30	- Presentation of Clinical trials for Cerebral Palsy by auto-Bone Marrow cells - Discussion
14:30-14:45	Short Break
14:45-16:00	1) Research Institute: Molecular-Cell Biology - Discussion 2) Research Institute: Genetic Laboratory - Discussion
16:00-16:30	Visit: Department of Infectious Diseases
16:30-17:00	Closing Remarks, Certificates



VINMEC Liem先生と

(左上) 三牧正和教授 (帝京大小児科学講座)  
(左下) 吉岡 昇講師 (帝京大生理学講座)

## 報告

## 公衆衛生学実習「ベトナムにおける感染症」

帝京大学医学部 5年

赤澤舞子, 秋下小百合, 秋富友佑, 今泉勇人, 笹本 晃, 鈴木冴実, 鈴木雄介, 星野尚子

今年度はCOVID-19の影響もあり、ベトナムへの渡航は叶わなかった。しかし、帝京大学とベトナム側とのオンラインプログラムにより、施設見学や感染症についての講義、プレゼンテーション、ディスカッションを行った。

オンラインではあったものの、かなり内容は濃く、ここですべての内容の紹介は難しいため、特に興味深かった内容について取り上げていく。



### 国立小児病院

#### (1) 研究室

NCHの研究室には、感染症の病原体解析のための最先端の分子生物学的分析機器や研究設備が完備されていた。現在、日本でもCOVID-19の診断のためにRT-PCRの1日の検査数を増やすように努力がなされているが、NCHでは1日に1,000検体ものPCRを行っている。QIAstat-Dxアナライザーはカートリッジに必要な試薬が含まれているため、患者から採取した鼻咽頭スワブなどの検体を挿入するだけで検体から核酸を単離し増幅できるので、手間のかかる前処理を行わずにPCRを行うことができる。さらに、Multiplex RT-PCRという技術を利用することで1度に複数のDNAを検査することができ、PCRの効率化を実現している。想像以上にベトナムの研究施設の設備が整っていたのには非常に驚かされた。

#### (2) SICU

VNCH（ベトナム国立小児病院）のSICUでは、臍帯ヘルニアの子供をライブツアーにて見学した。日本では臍帯ヘルニアは4,000出生に1例の稀な頻度であるが、ベトナムでは臍帯ヘルニアの発症頻度が高く、SICUに入院するケースも多い。

#### (3) PICU

ベトナムでは、小児の生体肝移植の原因疾患として胆道閉鎖症が最多である。それは日本も同じである。ベトナムの臓器移植は世界と比べ半世紀くらい、アジア地域諸国と比べるとおよそ20年ほど遅れてはいたが、現在では肩を並べる段階まで発展してきているそうである。

#### (4) 国際交流

Children Heart Centerのライブツアーを行った後、化膿性心膜炎について学んだ（写真はライブツアーの時のものである）。

ここには、（今はコロナの影響であまり受け入れていないが）通常は様々な国から医師、学生が学びにきている。近隣の国に関しては、国の医療システムが違う為、カンボジアからの受け入れは現在はほとんどないが、システムの似ているラオスからは受け入れている。

近隣の国である、ラオスなどから患者が運ばれてくることもある。





## 小児病院 1

### (5) 小児病院 1 (ホーチミン) について

ホーチミンにあるこの病院は、ハノイにあるベトナム国立小児病院と比べて南に位置するため、よりデング熱等の熱帯地域の感染症をみる機会が多いと聞いた。この病院でもLive tourで実際にPICUや感染症科を見学することができた。ベッドの数が非常に多く、廊下にまでベッドが置かれている様子が、日本ではみられない光景であり、印象的であった。

また、様々な感染症に関するレクチャーを受けたが、特にデング出血熱と麻疹が印象的であった。デング出血熱については、解熱と同時に出血やショック等を起こすのが特徴的であり、その機序について質問し、理解を深めることができた。麻疹については、日本とベトナムの共通点、相違点を中心に学ぶことができた。共通点では一定数ワクチンを接種していない人がいる点、相違点では、罹患後の学校の出席停止期間が異なる点や治療でビタミンAを用いる点がそれぞれ興味深いと感じた。



ハノイとホーチミンの位置関係

## 国立ハノイ医科大学

### (6) 国立ハノイ医科大学について

ハノイ医科大学では、ベトナムと日本における新型コロナウイルス感染症の現状と対策について、大学院および大学の学生と発表し合った。ベトナムでの感染者は8月時点で累計1,000人を下回り、毎日数百人の新規感染者が確認されている日本と状況が全く異なることに驚いた。ベトナムの感染対策は、日本よりはるかに厳格に感染者および接触者の管理を行っていることが特徴的であった。確実に感染の拡大を抑えることで感染者数を少なく止めており、SARSのパンデミックの経験が活かされているように感じた。

また、ハノイ医科大学の制度についてもお話を伺った。ベトナムでは国の試験を受験して医科大学に入学し、6年間学んだ後に1年半の病院研修を受けて医師免許を取得するようで、医師によって質の差が生じているため、数年内の医師国家試験の設立を目指しているという。



廊下にもベッドが置かれていた

## Japan International Corporation Agency (JICA)

### (7) JICAベトナム事務所とのセッション

JICAは、日本の政府開発援助（ODA）を一元的に行う実施機関として、開発途上国への国際協力を行っている。JICAの方には、ベトナムにおける支援事業についてのお話を伺った。

ベトナムにおけるJICAの取り組みにおいては、大きな3つの援助方針がある。1つ目は、成長と競争力を強化すること、2つ目は脆弱性への対応をすること、3つ目はガバナンスを強化することである。各方針をもとに、様々な支援を行ってきた。成長と競争力を強化していくために、道路や橋、空港や都市鉄道などの建設を支援し、また、脆弱性への対応として、保険医療を整えるために、病院施設の整備や医療従事者の質の改善の援助を行ってきた。主要都市の上下水道の整備や、防災行政能力の向上に向けた支援も行われてきた。他にも、様々な支援活動が過去にも行われてきた。

また、各病院の講義を受けた際に英語だけだと理解しきれなかったベトナムの医療の現状についても、日本語でわかりやすく解説してくださりととても勉強になった。普段の授業や実習では学ぶことのできない国際協力についてのお話を聞いて有意義な時間を過ごすことができた。

## Vinmec 国際病院および骨髄移植研究所

### (8) Vinmecとのセッション

最後に、ハノイのVinmec国際病院および骨髄移植研究所で脳性麻痺、自己免疫性脳炎、自閉症に対する幹細胞移植をする治療を紹介して頂いた。

脳性麻痺の治療では、患者に対して骨髄穿刺を行い造血幹細胞、骨髄単核細胞、間葉系幹細胞を取り出し髄腔に移植し、10週間リハビリを行うという方法だった。結果は粗大運動能力尺度などの改善があったとの事だった。

この治療は、脳性麻痺の子供を治療する革新的で最先端の治療であると思ったが、技術的な問題点や日本においてこの治療を行う場合、倫理的問題も感じた。

終わりに

### (9) 謝辞

今回の実習を通して私は、ベトナムの医療を一週間という短い時間にもかかわらず学ぶことが出来ました。昨今の新型コロナウイルス感染症対応に追われる中、貴重な時間を作って頂いた Vietnam National Children's Hospital の皆様、Children's Hospital 1 の皆様、Hanoi Medical University の皆様、国際協力機構 (JICA) ベトナム事務所の高島様、Vinmec Hospital のLiem 先生にこの場をお借りして御礼申し上げます。またプログラムを実行するにあたって多大なるご協力を頂きました帝京大学アジア国際感染症制御研究所の鈴木和男先生をはじめとする先生方、小川様、そして帝京大学事務部の皆様に重ねて御礼申し上げます。

### Teikyo university of medical 5th year students

**Maiko Akasawa, Sayuri Akishita, Yusuke Akitomi, Yuto Imaizumi,  
Hikaru Sasamoto, Saemi Suzuki, Yusuke Suzuki, Naoko Hoshino**

Due to the influence of COVID-19 this year, we could not visit Vietnam. However, through an online program between Teikyo University and the Vietnamese facilities, we conducted facility tours and lectures, presentations, and discussions on infectious diseases.

Although this program was done online, the contents are quite rich, it is difficult to introduce all the contents here. So we focus on the contents that were particularly interesting.

### (1) Laboratory

The NCH laboratory was equipped with state-of-the-art molecular biological analysis equipment and research equipment for pathogen analysis of infectious diseases. Now, the effort to increase the number of RT-PCR tests per day for the diagnosis of COVID-19 is made, but PCR of 1,000 samples are carried out per day. Since the QIAstat-Dx analyzer contains the reagents required for PCR in cartridges, nucleic acids can be isolated and amplified from the specimen simply by inserting a specimen such as a nasopharyngeal swab collected from the patient. Therefore, PCR can be performed without time-consuming pretreatment. Furthermore, by using a technology called Multiplex RT-PCR, it is possible to examine multiple DNAs at once, and the efficiency of PCR has been improved. We were very surprised that the research facilities in Vietnam were more equipped than we had imagined.



### (2) SICU

In the SICU of VNCH (Vietnam National Children's Hospital), a child with omphalocele was observed on a live tour. In Japan, the incidence of omphalocele is rare at one case per 4,000 births, but in Vietnam, that of omphalocele is high and many children are admitted to the SICU.



### (3) PICU

In Vietnam, biliary atresia is the most common cause of pediatric liver transplantation. The same is true for Japan. Organ transplantation in Vietnam is about half a century behind the rest of the world, and about 20 years behind other countries in the Asian region, but it has now developed to the same level as the rest of the world.

### (4) International Exchange

After a live tour of the Children Heart Center, we learned about purulent pericarditis. (The photo is from a live tour)

Doctors and students from various countries usually come here (although they are not accepting much because of the influence of COVID-19).

As for neighboring countries, because the medical system of the country is different, there is almost no acceptance from Cambodia at present, but it is accepted from Laos, which has a similar system.

Patients may be brought from neighboring countries such as Laos.

### (5) Children's Hospital-1, Ho Chi Minh City

Children's Hospital-1 is located in Ho Chi Minh City. This hospital is located south of Vietnam National Children's Hospital in

Hanoi, so there are many opportunities to see tropical infections such as dengue fever. We were able to actually visit the PICU and infectious disease department online in this hospital. In this hospital, there were so many beds that they were even placed in the hallways. These scenes were impressive because they were not seen in Japan. We took lectures about various infectious diseases at this hospital. Especially, the lecture of dengue hemorrhagic fever and measles was impressive. Dengue hemorrhagic fever is characterized by bleeding and shock at the same time as defervescence, and we were able to ask about the mechanism and deepen our understanding. We were able to learn about measles focusing on the similarities and differences between Japan and Vietnam. The similarities are that some people are not vaccinated, and the differences are that the periods of suspension of attendance due to measles are different and vitamin A is used for treatment in Vietnam and we found these points interesting.

#### **(6) Hanoi Medical University**

We gave presentations to each other with students and graduate students from Hanoi Medical University, about the current situation and strategies of COVID-19 in Vietnam and Japan. In Vietnam, there is a surprisingly low number of COVID-19 patients at the time. This is because the government has a strict contact tracing strategy of the infected people and their close, and to the fifth degrees contacts, to isolating them. They have succeeded in suppressing the spread of COVID-19, using their experience of SARS pandemic in 2003.

We also had chance to hear about the medical school system in Vietnam. They do not have the national exam for doctors like we do in Japan. Therefore, differences in the qualities of doctors have been a problem, and to improve the qualities, the government has been planning to establish the national exams.

#### **(7) Japan International Corporation Agency (JICA)**

JICA provides international cooperation to developing countries as an executing agency that centrally provides Japan's Official Development Assistance (ODA). We got lectured about support projects in Vietnam.

There are three major assistance policies for JICA's efforts in Vietnam. The first is to strengthen growth and competitiveness, the second is to address vulnerabilities, and the third is to strengthen governance. They have provided various support based on each policy. They helped build roads, bridges, airports and urban railroads to grow and strengthen competitiveness. In addition, as a response to vulnerabilities, they have provided assistance in improving hospital facilities and the quality of medical staff in order to develop medical insurance. Support has also been provided for the development of water and sewage systems in major cities and the improvement of disaster prevention administrative capabilities. Besides those, various support projects were carried out in the past.

In the lecture, we learned a lot from the explanation in Japanese about the current state of medical care in Vietnam, which we could not understand completely in English. We were able to spend a meaningful time listening to stories about international cooperation that we cannot learn in ordinary classroom lectures or bed side learning at school.

#### **(8) Vinmec Research Institute of Stem Cell and Gene technology (VRISG)**

Finally, we had a lecture about the research on stem cell transplantation for cerebral palsy, autoimmune encephalitis, and autism that took place at Vinmec Research Institute of Stem Cell and Gene technology (VRISG). In this treatment for cerebral palsy, bone marrow aspiration was done in order to isolate hematopoietic stem cell, mononuclear cells, and mesenchymal stem cells. They were infused to medullar cavity and the patients underwent a 10-week rehabilitation program. As a result, they observed the improvement in the children's gross motor function measure.

This is the latest and innovative treatment for cerebral palsy but we need to consider its technical and ethical issues in applying to Japan.

#### **(9) Acknowledgements**

Through this training, We were able to learn Vietnamese medical care in spite of the short time of one week. We would like to thank Vietnam National Children's Hospital, Children's Hospital-1, Hanoi Medical University, Japan International Cooperation Agency (JICA) Vietnam Office and Dr. Liem of Vinmec Hospital. We would also like to thank Dr. Kazuo Suzuki of Teikyo University Institute for International Infectious Diseases, Mrs. Ogawa, and all the members of the Teikyo University Secretariat for their great cooperation in implementing the program.

# TASP PLAN Announcement of SAKURA Science Plan 2020

今年度もADC研は「さくらサイエンスプラン」に採択されましたが、コロナ禍の影響により、延期になっております。現在、2021年3月8日から3月17日の10日間で行う予定で、準備をすすめております（オンラインでの実施も検討中）。



日本・アジア青少年サイエンス交流事業  
さくらサイエンスプラン

今年もベトナムから14名の研修参加者を招いて、科学技術研修コース「安全管理」「感染制御」「危機管理」「シミュレーション」の4つをテーマに実施する予定です。

さくらサイエンスプランとは、産学官の連携により、アジアなどの若者を日本に招へいし、日本の科学技術を体験する事業で、2014年からJSTが行っています。ADC研では、2015年から採択されており、ベトナム側からの医療者の研修を受け入れ、帝京大学とベトナムの医療関係機関との連携を深めています。その背景から、ベトナムからこれまで3名の大学院生（医学系研究科）を受け入れ、昨年までに2名の医学博士を輩出しました。

ADC Lab was adopted in the “Sakura Science Plan” this year as well, but it has been postponed due to the influence of the corona virus. Currently, it is scheduled to be held for 10 days from March 8th to 17th, 2021, and preparations are underway (online implementation is also under consideration). We plan to invite 14 training participants from Vietnam to conduct science and technology training courses under the four themes of “Safety Control,” “Infection Control,” “Crisis Management,” and “Simulation.”

The Sakura Science Plan is a project in which young people from Asia and other countries are invited to Japan to experience Japanese science and technology in collaboration with industry, academia and government, and has been supported by JST since 2014. The ADC Institute has been adopted since 2015, accepting training for medical professionals from the Vietnamese side, and deepening cooperation between Teikyo University and medical institutions in Vietnam. Against this background, we have accepted three graduate students from Vietnam and graduated two doctors of medicine by last year.



2015: 7 Members



President Okinaga and Prof. Suzuki



2017: 8 Members



2018: 8 Members



2019: 8 Members

## Hanoi Vietnam National Children's Hospital



Do Thi Thuy Nga



Nguyen Thi Lam Hong



Bui Thi Tho



Dang Mai Lien



Nguyen Tan Hung



Nguyen Viet Anh



Nguyen Dang Hoan

## Hanoi Medical University



Mai Thi Hue

## Hanoi Vietnam National University



Pham Thi Hong Nhung

## Ho Chi Minh Children's Hospital 1



Le Thi Thu Trang



Nguyen Ngoc Tuyen



Le Minh Lan Phuong



Nguyen Thi Ngoc



Tran Bich Thuy

2020: 研修参加予定者 14 Members

# 新型コロナウイルス感染症に関する免疫学的考察

帝京大学戦略的イノベーション研究センター 医学研究科器官系統病理学分野 免疫・代謝学  
アジア国際感染症制御研究所 特任教授 安部 良

## Immunological aspects of COVID-19

Ryo Abe, M.D., Ph.D.

Specially Appointed Professor

Center for Strategic Innovation Research, Teikyo University  
Department of Organ System Pathology, Graduate School of Medicine  
Asian International Institute for Infectious Disease Control

Coronavirus (COVID-19) is currently sweeping the world, and at the time of the writing of this manuscript (December 20, 2020), 840,000 new cases are being confirmed every day. To date, the cumulative number of infected people is approaching 100 million and the death toll is in excess of 1.68 million. In Japan as well, the number of newly infected people was almost 3,000 for one day in December, and the third wave which has now arrived is exceeding the second wave seen in mid-August. A state of emergency now exists in Tokyo, Osaka and in some other areas.

In this new coronavirus pandemic, aging and the use of immunosuppressants for organ transplantation and autoimmune diseases are cited as the main factors in the aggravation of symptoms and death by this disease, which has made it clear that the immune system plays a pivotal role in protection against this deadly virus. Furthermore, it has become evident that immune phenomena such as cytokine storms due to overproduction of inflammatory cytokines are deeply involved in the pathogenesis of COVID-19. Finally, vaccination has begun and will be the key to overcoming the continued spread of this pandemic of the new coronavirus infection.

In this article, I would like to consider COVID-19 from an immunological point of view.



### はじめに

新型コロナウイルス感染症は、今や、世界を席卷し、原稿を執筆している現時点（2020年12月20日）で、一日、新たに840,000人の感染者の確認と1万人以上の死者が報告され、現在までに、感染者の累計数は1億人に近づいており、死亡者数は168万人になりました。我が国でも、12月には新規感染者が3,000人を超え、8月中旬の第2波を超える第3波の到来となりました。

免疫とは、“疫”を“免”れるという造語であり、この“疫”というのは、もともと伝染病を指しています。今回の新型コロナウイルス感染症パンデミックにおいても、加齢による免疫力の低下や、臓器移植や自己免疫疾患に対する免疫抑制剤の使用が、重症化や死亡の主たる要因として挙げられており、免疫機能との関連が明らかであります。更に、COVID-19の病態形成にもサイトカインストームなどの免疫現象が大きく関与していることがわかってきました。そして、このパンデミック克服の鍵を握ると期待されているワクチン接種が始まりました。

私も、新型コロナウイルス感染症の深刻さが明らかになるにつれ、免疫との関連について質問を受ける機会が増えてきました。本稿では、免疫学的観点からみた新型コロナウイルス感染症について最新の知見を概説するとともに、よく受ける質問のいくつかを取り上げて、私の私見を述べたいと思います。但し、新型コロナウイルス感染症に関しては、毎日のように新たな研究結果が報告され、また、ワクチン開発が進み、ワクチン接種が我が国でも近く開始されますので、今後、状況が大きく変わることもありうるという点については、心にお留めいただきたいと思います。

### 1. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

新型コロナウイルス感染症は、2019年に発生したコロナウイルス感染症、Corona Virus Disease 2019、として国際的にCOVID-19と呼ばれておりますので、本稿でもこの名称を用います。

COVID-19は、ヒトに感染するコロナウイルスとしては7番目に出現したSARS-CoV2という新型のコロナウイルスの感染によって引き起こされる呼吸器感染症です（表1）。感染しても約80%の方は、まったくの無症状か、嗅覚、味覚異常、鼻水、のどの痛み、発熱などの風邪症状のみで軽快します。しかし、残りの20%の方は、全身倦怠感や

激しい咳嗽、呼吸困難が出現、やがて重症肺炎に移行、およそ6%の方が自力呼吸が困難となり人工呼吸器などによる治療が必要となり、その半数が、急性呼吸窮迫症候群（ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome）に進行するとともに、全身性の血栓症を併発し死亡に至ります（致死率は1～3%）。血栓症は、この疾患においては極めて重要で、回復後の心筋梗塞、脳梗塞などの後遺症も報告されています。

コロナウイルスは、もともと冬季に流行するかぜ（感冒）の10～15%をおこすウイルスとして、4種類のウイルスが知られており（表1）、人間と共存してきた、馴染み深いウイルスで、人類はすでに長い間、“With Corona”の世界の中にいたと言えます。ところが、2002年に中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS）の原因ウイルスが、5番目の新種コロナウイルスであることが分かり、このウイルスは、Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus (SARS-CoV) と名付けられました（表1）。SARSは台湾やカナダ、アメリカで発症者が出ましたが、その後の対策が功を奏して、翌2003年の夏には、WHOによる収束宣言がなされ、現在まで感染者の報告はありません。

その後、2012年で中東呼吸器症候群（MERS: Middle East Respiratory Syndrome）がコロナウイルスの感染により引き起こされることがわかり、その原因ウイルスとしてMERSコロナウイルスが同定され、6番目のヒト感染コロナウイルスとしてMERS-CoVと名付けられました。致死率の高いMERSは、現在でも患者の報告が続いていますが、中東諸国以外では、流行国への渡航歴のある人、またはその接触者に限られています。

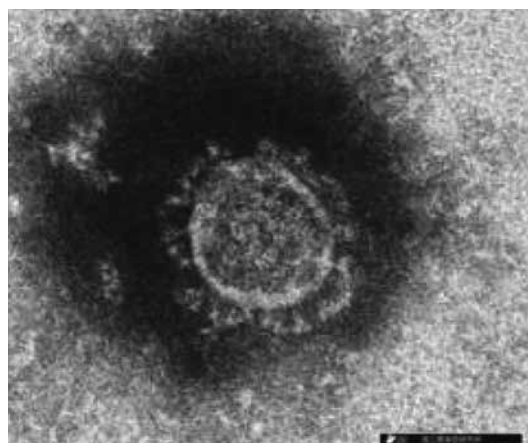
昨年（2019年）暮れに中国の武漢で発生した今回のCOVID-19をおこすコロナウイルスは、7番目のヒト感染コロナウイルスですが、2003年にSARSを起こした、SARS-CoVと遺伝子配列の類似性が高いことや、細胞への感染の際、細胞受容体として、アンギオテンシン変換酵素2（ACE2: Angiotensin Converting Enzyme2）を使用しているという共通性からSARS-CoV2と命名されました<sup>1)</sup>（表1）。

コロナウイルスは、電子顕微鏡を通じて見えるウイルス表面に並ぶ突起（スパイク）の姿が王冠（コロナ）のようにみえることでつけられた名称で、RNAを遺伝情報として持つRNAウイルスです（SARS-CoV2の写真参照）。

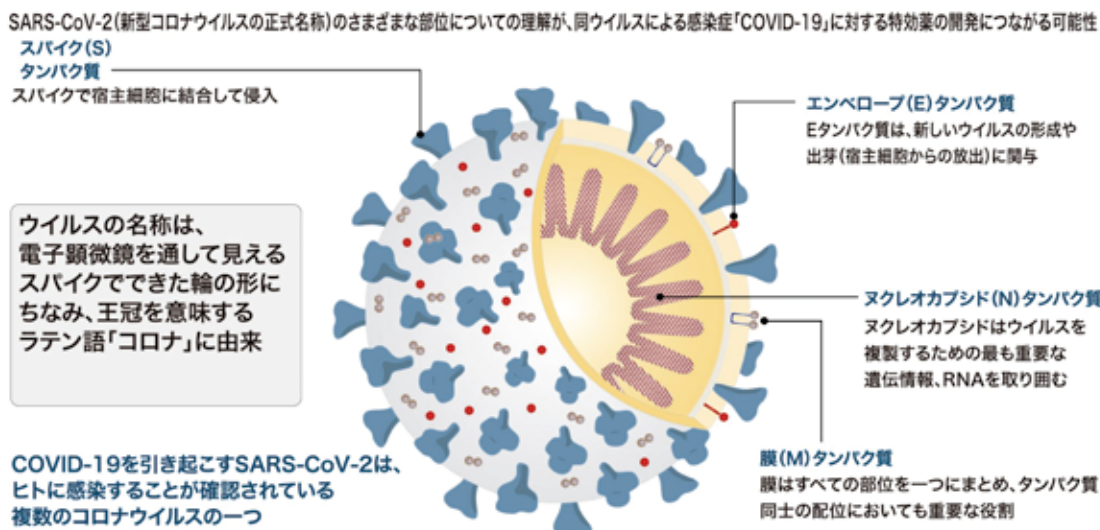
SARS-CoV2はウイルス表面のスパイク（S）蛋白を使ってACE2に結合すると、TEPRSS2と呼ばれるセリンプロテアーゼ等の力を借りて、細胞内に侵入します<sup>1,2)</sup>（図1）。細胞内に侵入したウイルス

（表1）ヒトに感染するコロナウイルス

	HCoV-229E HCoV-OC43 HCoV-NL63 HCoV-HKU1	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
臨床症状	感冒（風邪）	軽症～重症呼吸器症状まで		
細胞受容体		ACE2	DPP4	ACE2
宿主	ヒト	コウモリ	ラクダ	コウモリ
発生年	毎年	2002-2003	2012-2020.1月	2019-現在
地域	世界中	中国広東省	サウジアラビア	中国湖北省
感染者	多数	8096人	2519人	3000万人
死者	不明	774人	866人	94万人
死亡率	不明	9.50%	34%	未定（1～3%）

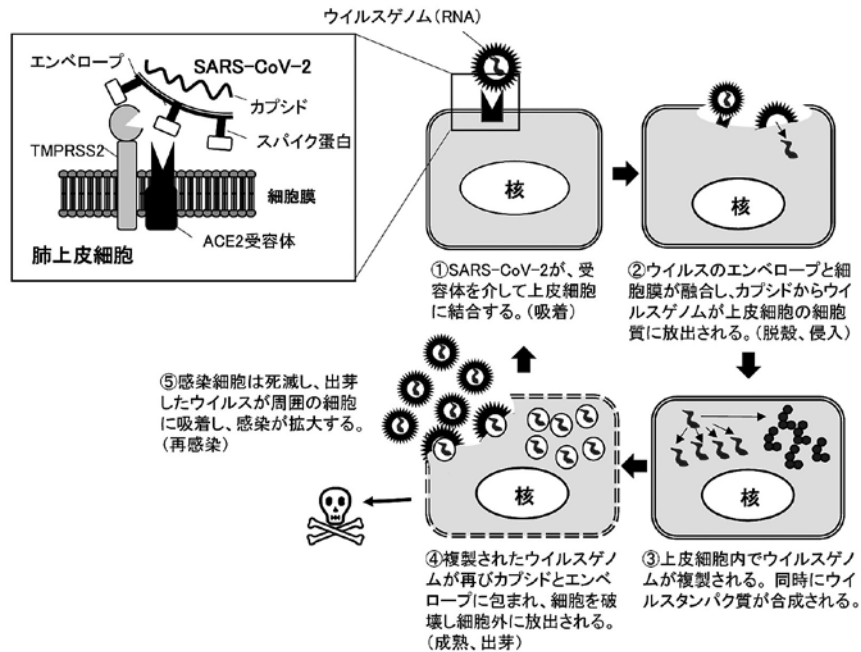


新型コロナウイルス（SARS-CoV2）の顕微鏡写真（国立感染症研究所のウェブサイトから）



出典: virology.biomedcentral.com/courses.lumenlearning.com/mdpi.com

（図1）新型コロナウイルスの構造



(図2) 新型コロナウイルスの細胞への侵入と増殖

は、脱殻して、RNAの遺伝子情報を基に細胞内の酵素などを利用してウイルスを構成するタンパク質の合成や核酸(RNA)の複製を行い、増殖し、宿主細胞の細胞膜をエンベロープとして利用して細胞外に出芽、放出され、感染が広がります。その際、宿主細胞は破壊されます(図2)。

重症化するケースでは、SARS-CoV2が下気道の細胞へ感染し肺炎を起こすとされていますが、ARDSへの進展には、SARS-CoV2の受容体であるACE2の役割が関与している可能性が明らかにされてきています。

ACE2はアンジオテンシンIIからアンジオテンシン-(1-7)への変換により、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系による血圧上昇を抑制していますが、それ以外に、肺では、敗血症などによる肺損傷からの保護機能があるとされており、COVID-19による急速なARDSの発症に、SARS-CoV2の肺組織ACE2への結合が関与しているようです<sup>3,4)</sup>。

また、ACE2は血管の内皮細胞にも発現し、血小板の凝集を防いでいるという研究結果も報告されており、SARS-CoV2のACE2への結合がCOVID-19の重症化の決め手となる、全身性の血栓症やDICの発症に直接関わっている可能性もあります。

一方、ACE2は腸管上皮細胞や味細胞、嗅細胞にも発現しており、感染初期に見られる下痢や、味覚・嗅覚異常はこれらの細胞がSARS-CoV2により破壊された結果であると考えられます。

## 2. COVID-19における免疫系の役割

### (1) 免疫の仕組み

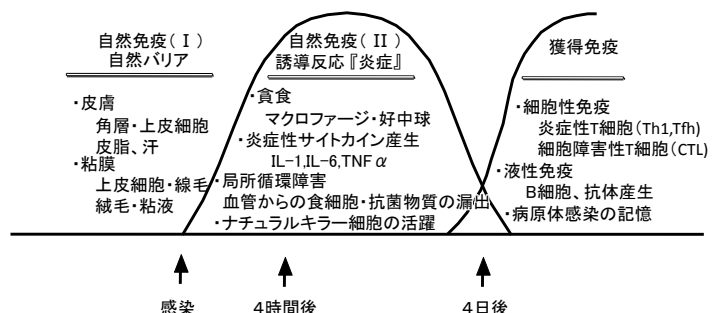
まずは、免疫の仕組みについて、お話ししましょう。

私たちは、病原体の脅威に常にさらされており、それらは、目や鼻、消化管などの粘膜や、皮膚の傷口を通じて体内に侵入しようとしています。それに対して、免疫系は2重の防衛システムで異物の侵入を防いでいます。1つ目は外界からの侵入者に対して素早く対応するシステムで、生まれつき持っている免疫機能であるため自然免疫と呼ばれます。2つ目は、感染4日後あたりから始まる獲得免疫で、体内に侵入した病原体に対して特異的に反応するリンパ球や抗体を使って、病原体を排除するシステムです(図3)。

#### (a) 自然免疫

自然免疫には、自然バリアと誘導反応・炎症の2つのステージがあります。

第一のステージは、バリア機能です。自然バリアでは、病原体の体内への侵入、すなわち感染を事前に防ぐステージです。自然バリアは皮膚(表皮)と粘膜で形成されており、これにより、環境からの病原体の侵入が阻止されています。その中でも、マラ



(図3) 病原体に対する防御反応

リヤや日本脳炎、デング熱といった蚊を媒介とする感染症や狂犬病などを除いては、今回のSARS-Cov-2をはじめとして、ほとんどの病原体は粘膜を介して体内に侵入します。

自然バリアは、物理的、化学的、そして微生物学的バリアからなります(表2)。

物理的バリアは、密着結合により隙間なく並んでいる上皮細胞が、構造的に異物の侵入を防ぎます。皮膚の場合は角層が更に表層を多い、紫外線や温度の変化、摩擦や擦過傷などから体を守ります。また、粘膜を覆う絨毛や繊毛は、常に病原体を体外に押し出す役割を果たし、汗や涙、唾液、消化物、尿の流れも同じく病原体を体内に留めず、体外に流し出しています。COVID-19でのマスクの着用や手洗いは、自然バリアを補完するいわば、人工の物理的バリアでもあります。また、冬季の乾燥も自然バリアにダメージを与えるので、保湿も重要になります。

化学的バリアは、皮脂に含まれる、脂肪酸や乳酸、粘膜を覆う粘液や消化液中に存在する様々な酵素や酸性物質、抗菌ペプチド等で構成され、それらが持つ化学的な機能により病原体を破壊します。一方、体表や気道、腸管などには常在菌から構成される正常細菌叢が形成され、病原性の高い細菌などの増殖を防いでいます。

多くの呼吸器感染症は冬季に流行が広がりますが、これには乾燥による気道繊毛の動きや粘液分泌の低下など、自然バリア機能の低下が大きく影響しています。日本も含め、北半球地域で現在直面している新型コロナウイルス感染症の流行拡大の要因として、気温低下によるウイルスの活動の活発化に加え、この自然バリアの機能低下が関与していると考えられています。

自然バリアをかいくぐって病原体が体内に侵入すると、粘膜内で待ち構えていたマクロファージが貪食するとともに、TNF $\alpha$  (腫瘍壊死因子 $\alpha$ )、IL-1 (Interleukin-1)、IL-6等の炎症性サイトカインやケモカインを産生し、侵入後、4時間たった頃より、感染局所で循環障害が起こり、発熱、腫脹とともに血管内からウイルスを貪食・破壊する好中球や、ウイルスに感染した細胞を丸ごと破壊するNK細胞、さらには補体や抗菌物質が流れ込み、自然免疫の第2ステージである、誘導反応・炎症が始まります(図3)。後に詳細を述べる獲得免疫が働き始めるには、感染から数日必要とするのに対して、自然免疫は直ちに炎症反応を誘導して病原体の排除を開始します。それを可能にしているのが、自然免疫の持つ病原体の認識機構にあります。

(b) 自然免疫機構の病原微生物の認識と排除

宿主にとって異物として認識される微生物は極めて多数存在し、さらに、しばしば変異を繰り返すことによって宿主の免疫機構から逃れようとします。ヒトの遺伝子数は約20,000から22,000個と限られており、自然免疫において、こうした微生物のそれぞれに対応する受容体を持つことは不可能です。そのため、自然免疫システムでは、膨大な種類の微生物に対して素早く反応して機能を発揮するために、病原性微生物に共通して存在し、宿主にはない微生物特有の分子構造、病原体関連分子パターン (PAMPS: Pathogen-Associated Molecular Patterns) を認識する、パターン認識受容体 (PRR: Pattern Recognition Receptor) により幅広く異物を攻撃する戦略をとっています(表3)。

例えば、リポ多糖 (LPS: lipopolysaccharide) は全てのグラム陰性菌の細胞表面に存在しており、マクロファージや好中球などの自然免疫細胞は、LPSを認識する受容体、TRL4 (Toll-like receptor 4) を使って、グラム陰性菌を見つけ出し貪食します。COVID-19においては、これらの細胞がRNAウイルスが共通に持つウイルスRNAを認識するRIG-I (Retinoic acid-Inducible Gene-I) やMDA2、TKR3等を通じて、SARS-CoV2を認識し、貪食します。

続いて起こる獲得免疫の主役である抗体やリンパ球は、病原体の種類や表面蛋白のわずかな違いにこだわり、反応の有無が決まってしまうので、突然変異によりその構造が変わってしまったとたんに反応できなくなってしまうことがありますが、自然免疫を担う細胞は、自分が持っていない微生物の構成成分を通じて、ウイルスや細菌そのものの、いわば全体像を大まかに認識するという戦略をとっているため、突然変異の影響は受けにくく、そういった意味では守備範囲が広いと言えます。また、抗体やキラーT細胞などの強力な武器を使う獲

(表2) 自然バリア

- 物理的バリア
  - 密着結合により結合している上皮細胞
  - 汗、涙、唾液、消化物、尿の流れ
  - 絨毛(腸管)、繊毛(気道)の運動
- 化学的バリア
  - 皮脂(脂肪酸、乳酸、リゾチーム)
  - 粘液(酵素、酸性物質、リゾチーム)
  - 抗菌ペプチド(ディフェンシン)
- 微生物学的バリア
  - 正常細菌叢(常在菌)

(表3) 自然免疫・炎症反応

*認識される物質	**認識にかかわる受容体	エフェクター
• LPS	• Toll様レセプター	• 好中球
• ペプチドグリカン	• *** RIG-I様レセプター	• マクロファージ
• 細菌DNA	• スカベンジャーレセプター	• 樹状細胞
• ウイルスRNA	• マンノースレセプター	• NK細胞
• 鞭毛タンパク	• NKG2D	• マスト細胞
• HSP		• 補体

\*微生物に特有な菌体成分  
感染、ストレス等の異常時に発現する宿主側の物質  
病原体関連分子パターン  
Pathogen-associated molecular patterns(PAMPs)

\*\*微生物間で共有される分子構造を認識する受容体  
Pattern recognition receptor (PRR): パターン認識レセプター

\*\*\*ウイルスRNAを認識する受容体



得免疫に比べ、感染局所でのマクロファージや好中球などの貪食による肉弾戦や抗菌物質に頼る自然免疫は、戦闘能力としては劣ってはいますが、これらの受容体はマクロファージや好中球で常に発現していて、侵入してきた病原微生物を直ちに認識し、相手の毒力や増殖力が強くなければ、素早い対応により、戦線が広がらないうち抑え込む事ができるわけです。

このような認識機構により、侵入した病原体をマクロファージが貪食すると同時に産生されたIL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6といったサイトカインが、感染部位の血管内皮細胞に作用して起こる局所の循環障害により炎症が誘導され、血管内より好中球、単球などの貪食細胞やNK細胞、さらには、補体や様々な抗菌物質などにより、病原体の増殖の阻止や、排除が行われます(表4)。一方で、このサイトカインの産生が何らかの原因で過剰に起こるのがサイトカインストームという現象で、生体組織に重大なダメージを与えます。

### (c) 獲得免疫

大部分の病原体を含む異物は、自然免疫機構により生体内へ侵入し、自らを増やすという目論見を阻まれ、感染や病気の発症は防がれます。しかし、病原体も自然免疫による生体防御に対抗して、毒素産生能などの強い細胞毒性や増殖力を持つ病原体に進化してきました。それに対して、脊椎動物は、抗体や様々な機能を持つリンパ球からなる獲得免疫機構を発達させ、強力な病原菌の攻撃に対する生体防御機構を作り上げてきました。

自然免疫の主戦場が外界に接する皮膚や粘膜であったのに対し、獲得免疫を担う組織や臓器は体の内部に分布しています(図4)。すべての免疫担当細胞は骨髄で作られ、獲得免疫の中心をなすTリンパ球(T細胞)は心臓の上にある胸腺で作られ、血流によって様々な組織に分布していきます。一方、抗体を産生するB細胞は骨髄を出た後、リンパ節で分化し、抗体を産生する機会を待ちます。体の組織で最も多くの免疫細胞が存在しているのが腸管です。腸管は、生体が栄養を吸収する場所であり細菌などの微生物にとっても生存と繁殖の場としては最適な場所であり、大量の細菌が共生しています。これらの免疫組織は、血管と血管系に並ぶ脈管系であるリンパ管によりネットワークを作って、あらゆる体の部位からの病原体の侵入に対応して、強力な防御態勢を敷いています(図4)。

獲得免疫機能の発現の流れを図5に示してあります。

バリアを越えて体外から侵入したウイルスや細菌、寄生虫などの病原微生物は、マクロファージや樹状細胞により貪食され、細胞内で消化され、ペプチドとしてこれらの細胞(抗原提示細胞と総称される)の主要組織適合抗原複合体(Major Histocompatibility Complex: MHC)に組み込まれ(MHC/ペプチド)、侵入部位の所属リンパ節に運ばれます。抗原提示細胞は、細胞表面上のMHC/ペプチドを、これと相補性をもつT細胞抗原受

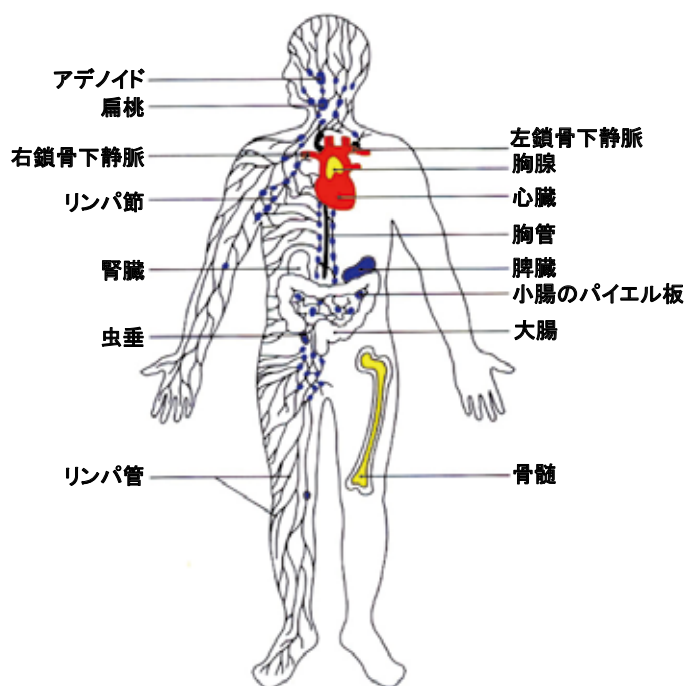
(表4) 自然免疫・炎症反応

### 可溶性分子による防御

- I型インターフェロン
  - IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$
  - ウイルス感染細胞のウイルス防御機構を活性化
- 抗菌物質
  - ディフェンシン、リゾチムなど
- 補体

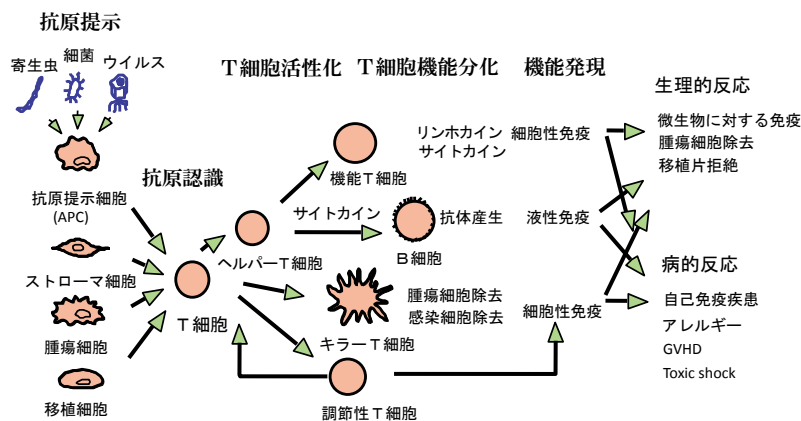
### 細胞性防御機構

- マクロファージ、好中球による貪食
  - 細胞内取り込みと破壊
    - エンドサイトーシス
    - リソソーム
      - タンパク質分解酵素
      - 活性酸素など
- サイトカイン、ケモカイン分泌
- ナチュラルキラー(NK細胞)の反応



(図4) 免疫組織・関連臓器

自然免疫の主戦場が外界に接する皮膚や粘膜であったのに対し、獲得免疫を担う組織や臓器は体の内部に分布しています(図4)。すべての免疫担当細胞は骨髄で作られ、獲得免疫の中心をなすTリンパ球(T細胞)は心臓の上にある胸腺で作られ、血流によって様々な組織に分布していきます。一方、抗体を産生するB細胞は骨髄を出た後、リンパ節で分化し、抗体を産生する機会を待ちます。体の組織で最も多くの免疫細胞が存在しているのが腸管です。腸管は、生体が栄養を吸収する場所であり細菌などの微生物にとっても生存と繁殖の場としては最適な場所であり、大量の細菌が共生しています。これらの免疫組織は、血管と血管系に並ぶ脈管系であるリンパ管によりネットワークを作って、あらゆる体の部位からの病原体の侵入に対応して、強力な防御態勢を敷いています(図4)。



(図5) 獲得免疫機能の発現

容体 (T cell antigen Receptor: TCR) を持つT細胞に提示し、TCRからのシグナルを受けたT細胞は活性化し、IL-2を分泌して細胞分裂により感染微生物に反応性を持つ仲間を増やすとともに、その後の免疫反応の担い手となる様々な機能を持ったT細胞が誘導されていきます。

まず、ヘルパー T細胞には、細胞を主体とする細胞性免疫を担うTh1やTh17と呼ばれる機能T細胞と、B細胞に働きかけて強力な抗体を産生する形質細胞に分化させ、その働きにより病原体を抑え込む体液性免疫を担うTh2やTfhなどがあります。一方、腫瘍や病原体に冒された細胞を破壊するキラー T細胞も、細胞性免疫の重要メンバーです。更に、これらの細胞の暴走を抑え、過剰反応や自己組織の破壊を防ぐ、調節性T細胞・抑制性T細胞と呼ばれる一群の細胞も同時に分化します。COVID-19におけるサイトカインストームは、この調節性T細胞の機能が十分に働かないために起こっている可能性も示唆されています<sup>5,6)</sup>。

これらの様々な機能を持つ免疫細胞により、病原体の排除や腫瘍化した細胞の除去といった生体防御機能が発揮されます。しかし、一方で、過剰反応によるアレルギーや自己免疫疾患の病気をおこす原因ともなります。さらには異物の排除という免疫の使命としては当然であるものの、我々にとっては有難迷惑な移植臓器の拒絶にも働いています。

#### (d) 獲得免疫機構の特徴

獲得免疫には、よほど小さな分子や特殊な構造をした分子以外は、あらゆる分子に対して反応できる「多様性」と、ある物質に対する反応は他の物質には向けられないという「特異性」、一度病気にかかると、同じ病気には罹らないか、罹っても軽く済むという「記憶」という三つの特徴があります (表5)。

「特異性」と「多様性」は、獲得免疫の主役を担うT細胞とB細胞が抗原を認識する際に用いる抗原受容体と抗体が、抗原を認識する抗原結合部位によって決まっています (図6)。詳細は述べませんが、これらの抗原結合部位は、それぞれの遺伝子にある、V領域、D領域、J領域に複数ある遺伝子が、それぞれの領域から一つずつ選ばれ、それが組み合わせあって作られる遺伝子再構成というメカニズムによって作られます。これにより、何と $10^{14} \sim 10^{18}$ 種類の抗原を認識することができるという、事実上、無限の違った構造を持つ抗原結合部位が形成され、それにより微生物などが作り出す分子に対し、鍵と鍵穴の関係を作り出すことができ、それが、獲得免疫系に抗原認識における「多様性」を与えているのです。このシステムのおかげで、いかに病原体側が突然変異により抗体やリンパ球の標的になっている構造 (エピトープ) を変えても、いずれ、新たなエピトープを認識して攻撃する抗体やリンパ球を作り出し、排除に乗り出すというわけです。2009年に現れパンデミックにより世界で30万人~50万人の犠牲者を出した新型インフルエンザも、翌年にはほぼ収束し季節性インフルエンザの一つになった事からも、短い期間で多くの人が新たなウイルスに対して反応性を獲得するという、獲得免疫の柔軟性が示されたものと言えます。

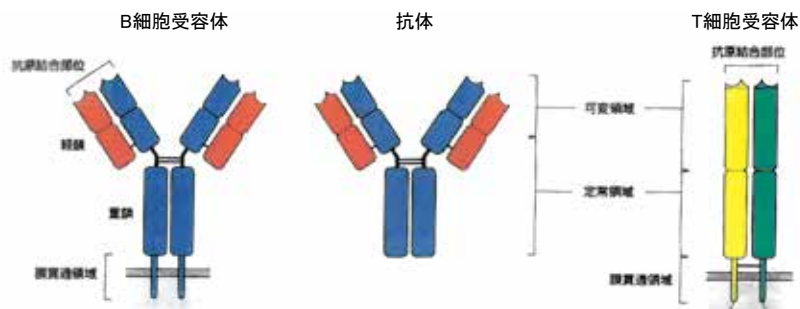
このような抗原結合部位の構造は、もう一つの特徴である「特異性」をも生み出します。自然免疫とは違って、インフルエンザウイルスに対する抗体は、同じRNAウイルスであるコロナウイルスに対してであっても、何の役にも立たないということになります。また、季節性インフルエンザに対して、前年度受けたワクチンが、翌年度は効かない場合があるという理由の一つに、インフルエンザウイルスの突然変異による免疫からの回避が挙げられています。獲得免疫の「特異性」という特徴は、一見、病原体の攻撃に対する生体防御機能にとっては不利に思われますが、強力な獲得免疫反応が自己の成分に向かないための重要な機能であると考えられています。

第三の特徴である「記憶 (免疫記憶)」により、多くの人が感染することによって感染の拡大が抑えられる「集団免疫」や、ワクチンによる予防接種が有効となります。

図7にB細胞による抗体における免疫記憶の形成過程を示してあります。抗原Aを持つ病原体が感染すると、抗原Aに対して反応するB細胞の数が増えると同時に、抗原Aに対して親和性を上げ (抗A一次免疫応答)、病原体に対する攻撃力の高い抗体を作るように変化していきます。これを抗体の親和性成熟と呼びます。病原体が除去されると、抗A抗体を産生する細胞の殆どは消失しますが、そのうちいくつかは記憶細胞として残ります。その後、

(表5) 獲得免疫系の特徴

<b>多様性</b>	あらゆる物質に反応できる
<b>特異性</b>	ある物質に対する反応は他の物質には向けられない。
<b>記憶</b>	一度病気に罹ると同じ病気に罹らない



獲得免疫の抗原特異性はリンパ球の表面にある抗原受容体により決定される

(図6) 抗体、B細胞とT細胞の抗原特異的受容体

同じ病原体が感染すると、残った記憶細胞が直ちに強力な抗A抗体を大量に作り（抗A二次免疫応答）、短時間で病原体を撃退することで、発症しないか、発症しても軽症で治療することになるのです。

一方、T細胞は、一度、抗原提示細胞から抗原提示を受け増殖、分化すると、B細胞と同様、一部が記憶T細胞として生体内に残り、病原体の再感染等により、同じ抗原が体内に入ると素早く、かつ、強力な免疫反応の誘導を担います。

(e) 獲得免疫反応

再び、図5をご覧ください。

獲得免疫には、Th1やTh17、キラーT細胞、マクロファージなどの生きた細胞が主体となる細胞性免疫と、Th2やTfhと呼ばれるヘルパーT細胞から産生されるサイトカインによって、B細胞より分化したプラズマ（形質）細胞が分泌する抗体によって起こされる液性免疫があります。

細胞性免疫では、リンパ節で樹状細胞から抗原提示を受けて増殖、分化したTh1細胞が、感染局所でIFN- $\gamma$ 等のサイトカインを分泌してマクロファージの貪食能や細胞内での病原体の消化を助けることで病原体除去に努めます。Th17細胞が産生するIL-17は、好中球を誘導し病原体の貪食を促進します。キラーT細胞は上皮細胞や臓器の実質細胞などの組織細胞に侵入した病原体を細胞ごと破壊します。これらのサイトカインが過剰になるCOVID-19は、必要以上の組織破壊を引き起こし、ARDSなどの重症化につながると考えられています<sup>5,6)</sup>。

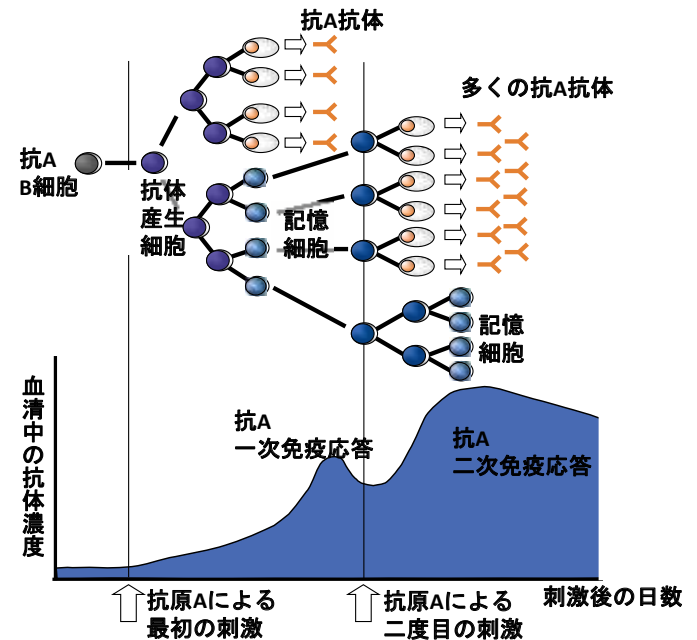
一方、液性免疫では、抗体産生を担うB細胞がリンパ節において、標的となる病原体の情報を共有するTh2細胞からのIL4等のサイトカインにより分裂、増殖し、リンパ節内に胚中心という構造を作ります(図8)。B細胞はこの胚中心で、上述した親和性成熟と、感染後、4～5日で最初に現れるIgM抗体から、様々な液性免疫機能に働くIgG抗体へのクラススイッチを起こし、抗体を産生するプラズマ細胞に分化、骨髄内に移行し、そこで病原体に特異的な抗体を産生します(図9)。抗体は、血流に乗り、感染部位でウイルスの受容体への結合や細菌毒素の標的への結合(中和反応)、病原体への結合によりマクロファージの貪食の促進(オプソニン化)、補体を活性化させ病原菌細胞膜の破壊等により病原体の除去を行います。これらの一連の反応により、免疫系は強力な生体防御機構としての役割を担っています。

3. よく受ける質問と、それに関する現時点での知見と私の見解

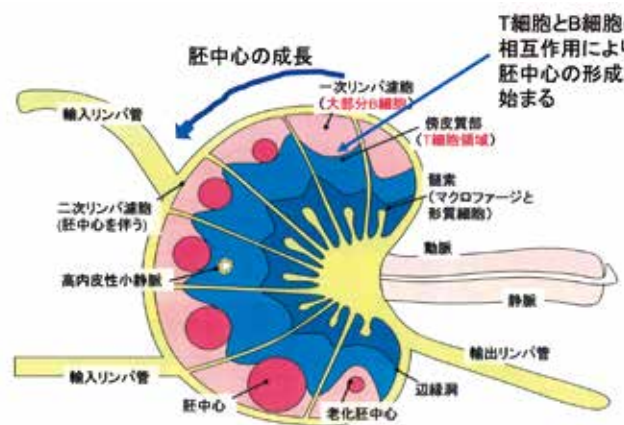
これまで、COVID-19の病態や免疫機構に関するお話をしてきましたが、これらを基に、COVID-19に関して、よく受ける質問のうちのいくつかを取り上げて、それに対する私の見解をお話しして本稿を閉じたいと思います。

まず、ウイルスに対する質問です。

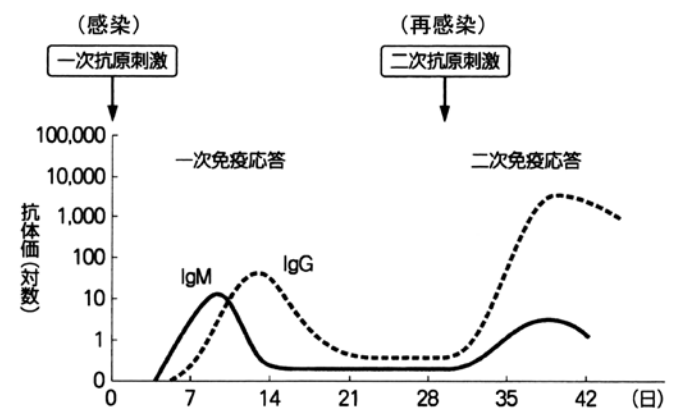
突然変異により更に強毒化したウイルスが出現する可能性はあるのか



(図7) 免疫記憶の形成 一次および二次免疫応答とB細胞クローンの拡大



(図8) リンパ節での胚中心の形成



(図9) 一次免疫応答と二次免疫応答における抗体産生

5,000万人以上の犠牲者が出たと言われるインフルエンザウイルスによるスペイン風邪では、第1波に比べ数倍の犠牲者を出した第2波が、ウイルスが突然変異により強毒化したためと言われています。コロナウイルスはウイルスの性質上、変異の頻度はインフルエンザより少ないと思われませんが、現在、日本も含め、世界中で流行しているSARS-CoV2は、ヨーロッパでの流行中にオリジナルの武漢ウイルスのゲノムに変異が入り現れたヨーロッパ型のものです。更に、今でも、世界各地で新たな変異株が検出され、最近、英国や南アフリカで見つかった変異株は、従来のものよりも感染力が1.5倍強いとも言われています<sup>7)</sup>。これらの変異株が感染した場合の重症化リスク（毒性）については、現時点では結論は出ていません。また、現在、世界中で接種が予定されているワクチンの有効性についても、現在、調査が進められています。

今後、強毒化したウイルスの出現の可能性はないわけではありませんが、仮にそれが現実のものとなったとしても人類に壊滅的な事態を引き起こす可能性はそれほど高くはないと私は考えています。

その理由として、SARS-CoV2は、血管内での血栓形成を抑える機能を持つ、ACE2を受容体としているために、全身の血栓症や、DIC、サイトカインストーム等をおこすキラーウイルスになってはいますが、もともと、我々人類にとっては、カゼを引き起こす程度の弱毒ウイルスです。

ウイルスの毒性は様々な要因で決まりますが、過去のインフルエンザのパンデミックでは、「抗原非連続変異」という大掛かりなゲノムの変化が起こっています。一度起これば、何億人の死者がでると長年恐れられているA/H5やA/H7亜型などの高病原性鳥インフルエンザパンデミックも、この「抗原非連続変異」により、ニワトリでの致死率が100%という猛毒ウイルスがヒト-ヒト感染を起こすようになった場合にのみ現実化するのです。コロナウイルスではウイルスゲノムの特性上、インフルエンザウイルスのような、「抗原非連続変異」をおこす可能性はありませんので、強毒化するとすれば、別のメカニズムが必要でしょう。

東大医科研の河岡教授らによるハムスターを用いた研究から、ヨーロッパ型SARS-CoV2はオリジナルの武漢型に比べ、感染力は増加したものの、症状は変わらず、細胞を用いた詳細な実験でも、ウイルスの細胞内への侵入能は上がったものの、毒性が増加しているような事実はないようです。

もう一つ重要なことは、SARS-CoV2にとって、強毒化は何一つ得になることはないということです。

インフルエンザを例に考えてみましょう。インフルエンザウイルスの自然宿主は野鳥で、野鳥に対しては病気を起こさないで、世界中の野鳥の中で子孫を拡げています。しかし、ニワトリに感染してしまった高病原性インフルエンザウイルスは、ニワトリの細胞に対しては強毒性を持っているために、2～3日の間に感染したニワトリが死んでしまいます。そのために子孫（遺伝子）を残すことができずウイルスにとっては大失敗です。

エボラ出血熱は治療しなければほとんどの人が死んでしまいますので、ウイルスは行き場を失います。現代では、隔離や治療などにより効果的に流行が抑えられるので、強い症状を起こす強毒性のウイルスにとっては、ますます、住みにくくなっています。

SARS-CoV2の姉妹ウイルスである、SARS-CoVはSARS-CoV2と同じくACE2を受容体としてARDSを起こしていましたが、約800人の死者を出した後、隔離政策が功を奏して、翌年、終息宣言が出されました。その後、SARSの発症は報告されておらず、SARS-CoVは行方不明になってしまいました。この原因の一つとして、ACE2と結合するS蛋白に変異が入り、ACE2への結合能を失い、元の風邪コロナに戻った、つまり、弱毒化して今はぬくぬくと人間社会に共生しているのかもしれない。

SARS-CoV2は、姉さんウイルスよりも賢く、カゼウイルスであるコロナウイルスの特性を活かし、感染した時には何の症状も出さないか、あっても発熱や、のどの痛み、咳程度の症状で、ただの風邪のようなふりをして感染者を社会に泳がせ、子供たちを世界中にまき散らすことに成功しています。ただ、たまたまACE2との結合能を持っているために、高齢者や、基礎疾患のある人に感染しまうと、重症化を引き起こし、下手をすると、（不本意ながら）宿主を殺してしまう事態を招いてしまうことになりました。何にも代えがたい人命を奪うということだけではなく、人間社会に大混乱を招いてしまったために、全世界に、このウイルスに対する恐怖と怒りを呼び起こし、人類はその英知を結集し、様々な情報を集め、いろいろな分野で反撃に転じています。

その最たるものは、ワクチンです。現時点で、ファイザー/ビオンテックとモデルナが開発した2つのワクチンに95%の効果があるというニュースが世界を駆けまわっています。更に、アストラゼネカも安価で有効なワクチンの開発に成功したと発表しました。素晴らしいニュースです。特に私のような免疫学者にとっては、自分の人生をかけてきた学問が、また一つ、人類に大きな貢献ができるということは、何よりもうれしく、誇らしく思います。実際に、ワクチン接種が始まってどうなるかは、息をひそめて見守るしかありませんが、長い間、人類を苦しめてきた天然痘をワクチン接種（種痘）により絶滅に追い込んだように、再び、人類がSARS-Cov2に対して大勝利を祝う日が来ることを願ってやみません。

さて、ウイルス側に立ち戻ってみますと、出る杭は打たれるということで強毒化はウイルスにとっては良い選択ではなく、SARS-CoV2も間違った戦略をとった可能性があります。実のところ、これは、ヒトと共存している他のコロナウイルスにとっても大変な迷惑をかけることになる可能性があります。免疫反応には交叉反応性という性質があり、SARS-CoV2に対するワクチンで誘導された免疫力は、他のコロナウイルスにも有効性を示し、免

疫系による攻撃を受ける、まさに、寝た子を起こすような結果になるかも知れません。そうすると、冬の感冒の1～2割は減るかも知れません。

ワクチン関係の質問では、

仮に有効なワクチンができて、インフルエンザのような突然変異により、ワクチンがすぐに効かなくなってしまうのではないかと

というものがありますが、コロナウイルスは突然変異を抑制する機構を持っているので、インフルエンザのような頻度での変異は起こらないのではないかと思います。但し、ウイルスによってはワクチン効果が長続きしないケースがあるので、インフルエンザのように、毎年ワクチン接種を受ける必要があるかも知れません。

更に、ワクチンの安全性についての質問もよく受けます。

ワクチンには弱毒化したウイルスそのものを使う生ワクチン、ウイルスの生存に必要な部分のみを取り出して使う不活化ワクチン、ウイルスの遺伝子の一部をワクチンとして投与する核酸ワクチン、無毒化した他のワクチンの遺伝子に組み込む遺伝子組換えワクチンがありますが、最も安全と思われるものは、不活化ワクチンで、インフルエンザのワクチンもこれです。しかし、作成に時間がかかることが問題であり、先行している2つのワクチンは、ともに核酸（RNA）ワクチンで、アストロゼネカのものは、遺伝子組換えワクチンです。

なぜ、日本では欧米に比べて感染者も死亡者も少ないのか、という質問もよく受けます。

COVID-19の重症化、及び死亡と最も深い関係を示す要因は年齢です。日本でも、60代、70代、80代以上と死亡率は急激な伸びを示しています（図10）。日本は65歳以上の人口に占める割合を基にした高齢者率は28%で、第2位のイタリアの23%を抑えダントツの世界一位ですので、COVID-19では大量の犠牲者を出しても良さそうなものです。実際、100万人当たりの死者数が10人を切っているアジアやアフリカ諸国は、高齢者率が1割を切っている国が殆どです。しかし、高齢者率トップを独走する日本は、実際には、100万人当たりの死者数から見るとイタリアの78分の1、高齢者率が16%のアメリカの46分の1にすぎません。しかも、中国やヨーロッパ諸国のように強力なロックダウンのような隔離政策も採用しない中で日本の善戦は、国際的にも注目を集めています。

人種の違い、土足で家に入らないとか、日頃からマスクをつける習慣があるなど、文化や習慣の違い、更に毎冬、流行する“コロナカゼ”に対する免疫が免疫交叉反応によりSARS-CoV2に対しても何らかの抵抗力をもたらしている、など諸説ありますが、それらが複合的に作用しているのではないかとということ以外には決め手となるものはありません。しかし、現在、ただ一つ、死亡率との関係が示唆されているものがあります。それは、BCG接種です。

図11には、国別の100万人当たりの死者数とBCG接種の有無を示してあります。死亡者の多い欧米の国々の多くはBCG接種をしないか、BCG接種を廃止していることがわかります。一方、死亡者の少ない国はBCG接種国であり、そこには、人種的にも、ハグやキスなどの生活習慣でも欧米諸国と共通性のあるロシアやポーランドなどが含まれています。2020年の9月には、BCG効果について、COVID-19の重症化に影響しうる要因を統計的に処理した研究結果に関する論文が発表され、その中で筆者らは、BCG接種率が10%増えるとCOVID-19による死者が10.4%減少すると述べています。

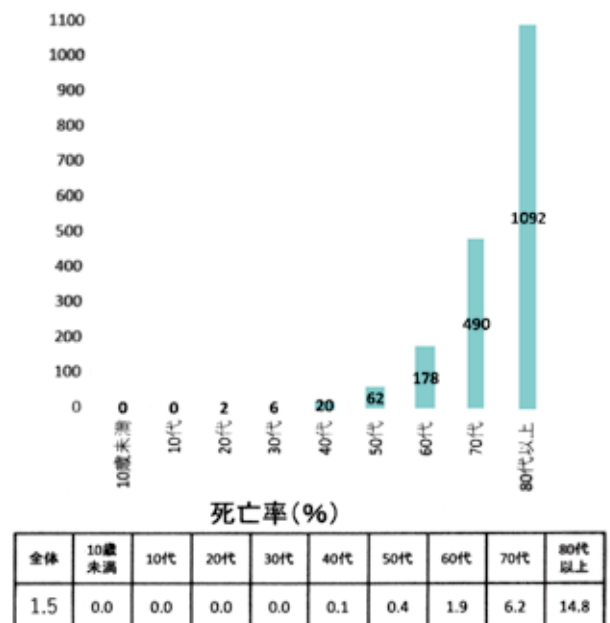
以前から、BCGには免疫力の増強能力があるということで、がんに対する非特異的免疫療法として使われてきました。現在、その効果は、「Trained Immunity: 免疫訓練」という自然免疫を強める働きとして説明されています。事実、結核の流行によりBCG接種を始めたアフリカ諸国で、他のウイルス感染症の発症が減少したという報告もあります。ワクチンに対しては、効果の継続性や、ウイルスの突然変異による影響などが問題視されている中、COVID-19対策として、改めて自然免疫の重要性に目を向ける必要があるかも知れません。

免疫に関連する質問に移ります。

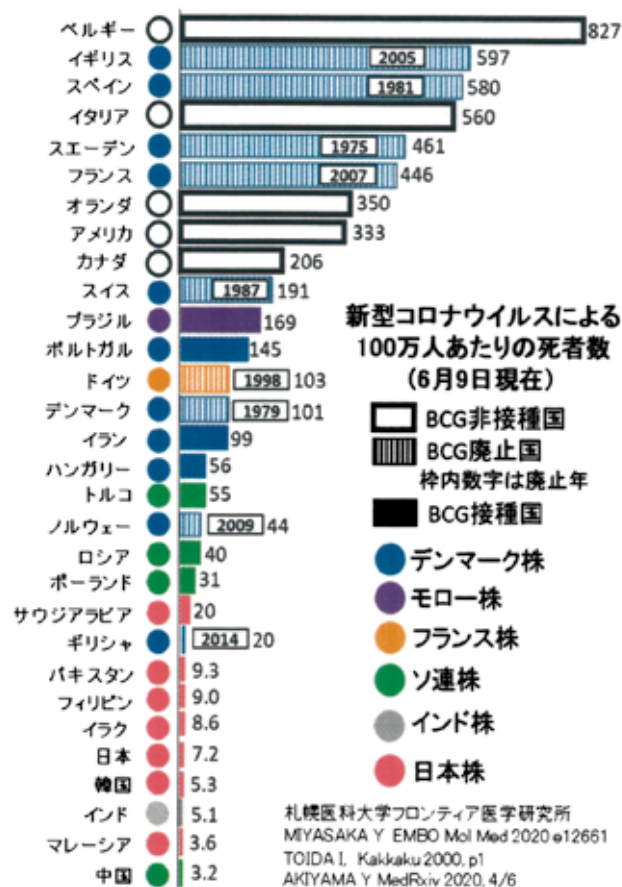
COVID-19では、感染してもSARS-CoV2抗体があまり上がらず、更に、短い期間のうちに下がってしまうことや、感染して回復し、PCRも陰性になって退院した後に、再びPCRが陽性になったり、症状が再び出現し、再感染が疑われる症例が報告されていることから、SARS-CoV2に対して、免疫はあまり有効に働いていないのではないかと

という質問です。

確かに、武漢での最初の流行の研究から、患者の4割が退



（図10）年代別死亡者数と死亡率 2020年11月18日時点



(図 11) BCG接種とCOVID-19における死者数の関係<sup>9)</sup>

院後、約 8 週で抗体が陰性になったという報告がありました。それを裏づけるように、COVID-19では、上述した抗体の親和性成熟や、クラススイッチに異常が認められるという論文が発表されました。その原因として、SARS-CoV2が「獲得免疫反応」の項でお話した、抗体の親和性成熟やクラススイッチを起こす場所であるリンパ節での胚中心の形成(図 8)を阻害し、免疫からの攻撃を回避しているという可能性が示唆されています<sup>9)</sup>。しかし、一方で、抗体が消失するのは無症状か軽症者に多く、重症者は高い抗体価を示し、また、抗体も長く持続しているという事実もあります。この事実を考慮に入れると、私は、SARS-CoV2がもともと風邪を起こす程度の毒力しか持たないコロナウイルスであるがために、重症化しない限りは、自然免疫の段階で排除され、本格的な液性免疫の形成などには至らないケースがあるのではないかと考えています。

更に、結核に罹患すると強力な細胞性免疫が誘導されますが、液性免疫機構は殆ど誘導できません。従って、結核菌に対する免疫成立の有無は、抗体価ではなく細胞性免疫誘導の指標であるツベルクリン反応で確かめられます。更に、IgG抗体の半減期は15~26日ですが、たとえ抗体が検出限界以下になっていても、記憶B細胞が残っていれば、次にウイルスが入ってきたときには素早く抗体を産生してくれます(図 7、図 9)。ですので、抗体価のみでCOVID-19に対する免疫力を判定するのは正しくありません<sup>10)</sup>。

PCR検査で一度陰性になっても、再び陽性になるケースのあることを例に挙げ、ウイルスの感染に対して、免疫系がウイルスを生体から完全に排除するという能力がないのではないかと心配されている方もいるようですが、PCR検査は感度が高いと言ってもウイルスの検出には限界があり、検査自体も熟練度や使用機器の性能などで、1割程度の偽陰性、擬陽性が出るのは避けられません。更に、PCRはウイルスの有無を遺伝子の一部を増幅して判定する検査なので、PCR陽性であっても、それだけではウイルスの遺伝子があるというだけであって、感染力のある機能的なウイルスが体の中にいるという確証にはなりません。事実、これまで、PCR陰性化後に再び陽性になった方の濃厚接触者に感染が起ったという症例は、今のところ報告されていないと思います。

一方で、臨床的に再発が強く疑われる症例が報告されているのは事実です。他のウイルス感染症には再感染や再発を起こすものが知られています。その典型は、免疫細胞が記憶した抗原エピトープを頻回に変化させる(抗原ドリフト)A型インフルエンザウイルスです。その他にも、B型肝炎のような持続感染、単純ヘルペスのような潜伏感染があります。現在のところ、明らかな再発の症例は極めてまれではありますが、今後、十分な検討は必要であると思われます。

これに関連した質問で、感染者で抗体が上がらずに、免疫が十分に働かない可能性があるとすると、ワクチンができて、効果は一時的なもので、集団免疫形成による感染の抑止にはつながらないのではないかと心配な方がおられます。これについても、もし、抗体価が十分に上がらないのが感染による獲得免疫誘導を阻害する機能をSARS-CoV2が持っているか、あるいは、自然免疫で効果的に排除されてしまうからであれば、獲得免疫を直接刺激するワクチン接種では、液性免疫の誘導が自然免疫とは無関係に起こるので問題はないはずです。事実、ワクチンの治験の結果は、接種者の殆どで強い抗体価の上昇が認められています。

抗体検査の意義と他の検査との使い分け、についてもよく聞かれます。

抗体は感染後、数日たってからまずIgM抗体が、その後IgG抗体が血中に検出されるようになります(図9)。症状が回復し、ウイルスが消失すると抗体価は下がりますが、体の中に長期生存形質細胞(long-lived plasma cell)が残り、一定量のウイルスに対する抗体を産生し続けるので、SARS-CoV2に特異的な抗体を調べることにより感染したことがあるかどうか分かります。また、再感染に際しても、2次免疫応答によりウイルスは除去され発症が抑えられます。更に重要なことは、SARS-CoV2に対するIgG抗体が検出されていれば、人にうつす可能性も下がります。抗体検査は検査結果も短期間でわかるので、便宜性に優れた検査なのですが、一方で、上述したようにインフルエンザなどに比べて抗体の値は低い傾向にあり、早期に検出限界値以下に低下してしまうことも報告されており、抗体陽性例の2~3倍、実際の感染者がいると考えられています。従って、正確に感染したかどうかを判定するためには、IgMとIgGのみではなく、呼吸器感染症の時に産生されるIgA抗体の測定や、結核の際に使われる皮内反応やIFN- $\gamma$ 産生試験など、細胞免疫の検査も行う必要があります。また、当然のことですが、感染後、すぐに抗体が産生されるわけではないので、抗体検査で陰性であっても、現在ウイルスに感染していないということではないことは知っておく必要があります。

PCR検査は感度が高く、感染早期に検出できるので、発熱や咳嗽、強い倦怠感などの症状がCOVID-19のためなのか、今後、症状が出てくる可能性があるのか、更に他の人にうつす可能性があるかを知るためには最も適した検査です。特に、重症化リスクの高い方への感染予防、あるいは院内感染、施設内感染によるクラスターの発生を抑える決め手として重要な検査法です。しかし、PCR検査の結果はあくまで検査を受けた時点での感染の有無を示しているのであって、陰性だから大丈夫と行って、飲み会に出かけてしまえば、検査は何の意味もなくなります。その点、上述したように、抗体検査は自分や他人への感染の可能性を知ることができる点で優れています。更に、PCRの場合、一定数の偽陰性、擬陽性が付いて回ることは注意が必要です。

一方、抗原検査は、感度や精度が格段に進歩し、インフルエンザの検査キットに近づいてきたという話も聞こえてきます。特に冬季のインフルエンザ流行期には、インフルエンザウイルスの抗原検査と組み合わせて使用されることが増えると思われまます。

## 終わりに当たり

世界中の臨床医をはじめとする医療スタッフ、研究者、技術者の努力の結果、多くの知見が蓄積され、抗ウイルス薬、サイトカインストームに対する治療薬の使用や、血栓症対策の結果、発生直後に比べ、重症化は格段に抑えられ致死率も低下してきています。そして、ついにワクチンの登場により、いよいよ人類のSARS-CoV2に対する本格的な反撃が始まろうとしています。

ワクチンの開発は、これまで早くても数年を要していたので、今回のファイザーとモデルナ、アストラゼネカの発表には、免疫学者である私自身も正直なところ大変驚きました。しかも、有効率が90%以上というのは、インフルエンザワクチンに比べても、驚異的な数字です。これらはRNAワクチンや遺伝子組換えワクチンという今までにないワクチンであり、分子生物学や免疫学の最先端の研究が即座に臨床に活かされた、まさにTranslational Research(橋渡し研究)の成果であり、「ベンチからベッドサイド」の距離が、一段と近づいたと言えます。現在、ワクチンについては、我が国を含め、世界中で50に近い数の治験が走っているとされており、今後、更にワクチン開発のニュースが続くと思われまます。すでに欧米ではワクチン接種が始まっており、5月ごろにはその効果も表れ始めているのではないかと思います。それが、期待通りのものであれば、COVID-19パンデミックの状況は大きく好転し、社会も落ち着きを取り戻すでしょう。それを切に祈りつつ、本稿を閉じることにいたします。

## 参考文献

1. Lan, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* **581**, 215-220 (2020)
2. Hofmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* **181**, 271-280.e8 (2020)

3. Teuwen, L.A., Geldhof, V., Pasut, A. & Carmeliet, P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0> (2020)
4. Connors, J. M. & Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* **135**, 2033-2040 (2020)
5. Merad, M. & Martin, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 355-362 (2020)
6. Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine-storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* **395**, 1033-1034 (2020)
7. "Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom" Threat Assessment Brief. European Centre for Disease Prevention and Control 2020-12-20
8. 久留米大学医学部免疫学講座ホームページより, <http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/immun>
9. Kaneko N, Kuo HH, Boucau J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Piechocka-Trocha A, Lefteri K, Osborn M, Bals J, Bartsch YC, Bonheur N, Caradonna TM, Chevalier J, Chowdhury F, Diefenbach TJ, Einkauf K, Fallon J, Feldman J, Finn KK, Garcia-Broncano P, Hartana CA, Hauser BM, Jiang C, Kaplonek P, Karpell M, Koscher EC, Lian X, Liu H, Liu J, Ly NL, Michell AR, Rassadkina Y, Seiger K, Sessa L, Shin S, Singh N, Sun W, Sun X, Ticheli HJ, Waring MT, Zhu AL, Alter G, Li JZ, Lingwood D, Schmidt AG, Lichterfeld M, Walker BD, Yu XG, Padera RF Jr, Pillai S. Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper, Cells and Germinal Centers in COVID-19. *Cell*. **183** (1): 143-157 (2020)
10. Chen. Z, Wherry E.J. T cell responses in patients with COVID-19, *Nat. Rev.* **20** (9), 529-536 (2020)

## TOPICS

### VCRC Investigators Meeting was held by Zoom Video System

November 1, 2020

VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING  
 Sunday, November 1, 2020: 9:00 PM – 2:00 PM Eastern USA Time  
 Virtual Meeting



VASCULITIS CLINICAL RESEARCH CONSORTIUM  
 SPONSORED BY THE VASCULITIS CLINICAL RESEARCH CONSORTIUM  
 CHAIR: PETER A. MERKEL, MD, MPH (写真上段左)

2020年度のVasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) Investigators Meetingは、COVID-19の影響でZoom会議にて開催されました。

現地は朝でしたが、日本は夜中であり、日本からの参加者の皆さんは大変のようでした。日本からの演題は、厚労省「難治性疾患政策研究事業：難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班」の概要を、研究代表者針谷正祥先生（東京女子医科大学膠原病リウマチ内科）が、VCRC国際プロジェクト「ARAMIS」は、川上民裕先生（東北医薬大皮膚科）が、ビデオ発表されました。厚労省班・国際担当の猪原登志子先生（京都府立医科大学、写真上段中央）が、パネラーとして質疑応答に加わりました。その時のSteering MemberのWeb会議の様態を写真に収めました。



### EUVAS Annual Meeting, 2020

November 2, 2020

一方、European Vasculitis Society (EUVAS) 会議は、翌日オーストリア・ザルツブルクで、Zoom会議にて開催されました。日本からも多数参加しました。



EUROPEAN VASCULITIS SOCIETY - ANNUAL MEETING

Monday November 2, 2020

Salzburg, Austria, and by Zoom

Chair: Prof. David Jayne, UK

(記：鈴木和男)



# 私が死んでもいいとおもった場所 — 貧困と医療のない村で —

釈尾会 代表 仏画師 安井 妙洋

The Place I was greatly influenced  
— In the Village with No Poverty and Medical Care —

Buddhist Painter Myoyo Yasui



「バイオプロジェクト」の共同研究をしていたADC研 鈴木和男所長と主人が、インドの感染症の話題になり、ザンスカールの話になったそうです。ザンスカールの暮らし、およびザンスカールの医療について、書いてはどうかと勧められ、この度執筆することに致しました。

ザンスカールを書こうと思っただけで、すがすがしい気持ちになる。

死というものが、なにかかわってくる。

死の恐怖、怖さ、恐れというよりも、なにか死が心をよわせるような、死の先に自由がある感覚になる。私という個人のよろいがすーと抜けて、私という個体が自然の中に、それはそれはごく自然と一緒にされる。

全てが山も川も空気も、人もやさしく無条件で自分を包みこんでくれるようだ。なにか死と現実とが一緒にいるようで・・・

そして、ザンスカールは心がよく洗われる場所だ。実に心が洗われる、それも洗濯機などではなく、洗濯板で、ゴシゴシ、ゴシゴシとそりゃあすっきりきれい、さっぱりと洗われる。

洗剤はラマ（僧侶）で洗濯板はザンスカールの山々、そして何万年もの前の氷河の水がさらに体にしみいってなおさら、きれいに、こざっぱりとしてくれる。

このような気持ちにさせるのは、やはりザンスカールの壮大な山々。こちらのほうでは山々は5,000m以上のことを山といい、5,000m以下は山ではないと。そして5,000m以上の山にだけ名前がつけられる。

その山たるもの、壮大というよりも、高さの割には、親しみを感じて、さらに美しく、いうにいわれぬおだやかな曲線をもっている。

高地で木が育ってないせいか、山の稜線がもろに目の前に現われ、山の崩れていく様が手にとるように見える。

その崩れが人生の流れと重なって、一日一日さらさら、さらさらと休む間もなく崩れていく山の稜線を見ると自分の人生とも重なり合っ、ふと考えてしまう。私の時間もさらさらと流れていく。

マンダラの中の仏が時間の喰い物は人の命だと言うが、まさしくそれを切に感じる。

初めにざくっとザンスカールの説明をしたいと思う。調べればすぐにわかる事ではあるが、ザンスカールはカルギル地方（インド西部のジャム・カシミール州の一部）にある高地の地名。標高は、3,500m～7,000mに及ぶ高地で、約7,000平方キロメートルの面積がある。

ザンスカールへのアクセスは難しい。なんせ谷を幾つも越えなければならぬ。1979年にこのルートに唯一初めての自動車道ができた。自動車道といっても、ただ岩をくり抜いて断崖絶壁、すれすれの所を通るだけだ。

そしてパキスタンや中国との国境紛争の為、1974年迄、外国人は立ち入り禁止であった。

また地形がヒマラヤ山脈の北にある高地の為に、夏には乾燥してとても快適だが（ただ標高が高い為に紫外線は強い）冬はとてつもない寒さだ。山に降り積もった雪が氷河になり、氷河が夏にとけて、これがザンスカールに暮らす人々の重要な水資源となっている。

そして人口は10,000人程度、今はもうちょっとおおいかな。



主なる宗教はチベット仏教だがシャーマニズムも強く残っている。なおかつイスラム教のシーア派の少数民族も住んでいる。といっても最近ではイスラム派が大分多くなった。理由は簡単、子供を多く生む。またイスラム系は商いがうまく、上手に観光客を招き入れお金をザクザクと儲けている。ザンスカールに行く手前の拠点レーの町は、最近では観光客が相当に増えたせいで、レストランやお土産やホテルが数多く増えてきたが、このほとんどがイスラムが経営している店で、持ち前の人なつっこい笑顔で、まるで数十年も前から知っているように話しかけてくる。私なども最初はおもわず乗ってしまい、気がついたらショールを買ったりしている。

このレーの人達はラダック人で、ザンスカールに住む人々はザンスカール人だ。このラダック人とザンスカール人の差も、微妙にある。

主なる仕事は、家畜と耕作だ。その耕作地ができる場所、面積はとても不十分だ。

もっとも4,000m以上の高地には、ほとんど耕地はない。主な作物は大麦で、畑に野菜はあまり出来ない。こんな状態もあり、少し前のザンスカールには、兄弟で妻を共有する一妻多夫制があり、これが効率的産児制限のシステムとなった。

また乳児の死亡率もだんとつに高い。5年位前にザンスカールのカルシャの僧院に行った時、高僧のママー（ミイラ）がまつられていると聞いたので見に行った。入口の所で地元の女性達が数十人正装をして並んでいた。後から行った自分達も加わって行こうとすると、1人のおばあさんから、赤ん坊を抱いてくれと頼まれた。

ちょっと抱かせてもらおうつもりで抱いたが、あまりの軽さに、その小ささに唾然としてしまった。何これ？と思った。片手に乗るくらいの軽さである。

すでにもう顔つきは4～5ヶ月位であったが、余りの軽さにあっけにとられてしまった。そして戻そうとすると、いっせいに女性達が日本へつれてってくれと言うではないか。中には手を合わせている人もいる。あまりの懇願にただ茫然としてしまった。あの軽さは今でも手に残っている。日本で育った方が倅せだと、倅せになると、さかんに皆んなが言っていたようだ。

ここでは単純に「貧富の差」などという言葉で言い表せない現象がある。

「貧富の差」などより「運」や「生命力」がなければ生きていられないのだ。「運」と「生命力」がなければ、この過酷なザンスカールの地では生きていられない。

医療というもの、現代、私達がうけている医療等々がほど遠いのである。

まず、先程、乳児の死亡率がだんとつ高いとのべたが、高所のせいか生まれながらにして心臓に欠陥を持っている子が多い。

でも心臓など診られる医者はなく、もちろんここザンスカールには病院すらない。

我々の、人工的にでも心臓を動かし続けて「生命依存」を続けられる世界など、彼らには想像もできない。

また、先程言ったザンスカールへの入り口のレーという町には病院はいくつかあるが、病院も、犬も猫も出入り自由だ。ベッドの下や横で犬がくるまって寝たりしている。

また、男女一緒の所もあるし、大人も子供も一緒、ぜーんぶ一緒なのである。

もちろん外科も内科もわかれてはいない。ここで白人の医師に診てもらうのは大変だ。お金がちがうのである。だから、夏の間にはアジア系の医者が来て、村人達を診てくれる。

私も風土病だか雑菌にやられたのか、病にたおれた時があったが、その時もフィリッピンかマレーシアのお医者様が診てくれた。体はつらかったが部屋の子窓から見える景色に、毎朝、毎朝、村中からヤギと羊が集まり、村人の中の数人が交代で、このすごい数のヤギと羊を放牧しに行くのだ。

毎朝二頭のヤギが、ちょっと広めの石台にのり、頭というか角をぶつけてケンカしている。同じ事を毎日くり返している。そして夕方に、ゆっくりと戻り、各々の家の者が迎えに来て帰るのだ。

ただそれだけの景色なのに、妙に心が落ち着いて、あ～ここで死んでもいいなあ～と、魂が、すーっと昇天していくような、そんな気持ちになった。体は高熱と激しい下痢でつらいが、何故か力がぬけて不思議な感覚になる。

足下でラマがお経をあげてくれる。その読経のリズムもきっとそういう気持ちにさせたのだと思う。

そんな訳で、なかなか一般人が病院に行くという事はない。医者も少ないし病院のあるレーの町まで行くのも、とまりがけだ。

そんな村人達をささえて、助けて治療してきた人達がいる。アムチだ！

チベット仏教が信仰の中心をなしているこの地域における病気治療の一役は、その体系から、薬師如来に頼っているとされる。チベット医学を実践するアムチによって担われてきたのだ。

アムチはチベット医博の経典「四部医典」を基本として学ぶ。このラダック、ザンスカール地方では、アムチとい



ザンスカール村 標高4,200m (Zangskar)



ザンスカール村の大麦耕作地



標高4,500mのカルシャ尼僧院

う職業は世襲であるのを基本としてきた。

アムチの修行は先輩のアムチ（父であることが多い）のもとで、まずはチベット語を習得することから始まり、医学書の暗記・脈診、薬草の採取と調合などを学ぶ。

アムチの資格をとるのはむずかしい。先輩アムチによる試験を経て、村人全員の承認と祝福のもとに与えられることになっており、その後、村のアムチとして役目を果たすことになっている。

病の診断は問診、望診、脈診からなるが、脈診が最も一般的となっている。

漢方医学と似ている所もあって、「熱い病気」と「冷たい病気」に区別されている。

脈診の中でもアムチは12種類の脈を識別するという。脈は人間の身体状態の中心であり、脈を正確に判定する事がアムチの医療の中心となるという。

また、ラダックのアムチは、薬物を常に保管している。アムチによっては、150種以上の薬物、薬草を保管している人もいる。すごいものだ。

もちろん、人格的にもすぐれていて、病気はもちろんだが精神的にも頼れる。

患者をとりまく環境を把握し、その人のくせや習慣をみて、総合的に判断するのである。その、くせや習慣をみるには、病人とのコンタクトが必要だ。総合的に、常に病人と寄り添っているという事になる。

今の我々の医学とは全然ちがうのである。よって、このアムチによって助からないのは、自分の天命が尽きる時だと思っている。そして、アムチも全身全霊をかけて治療にあたる。

このアムチに対する信頼感というか尊敬というか、それは絶大なものだ。

変ないい方だが、治療に無理がないのである。私が病に倒れた時も、薬はたったの3～4日分で、一種類。日本だったら、さぞかし、下痢止め、解熱剤、抗菌剤とか最低でもそれくらいはでるだろうが、脈をとっただけ。それだけだ。これで治らなかつたら貴女の寿命はそこまでです、というか、これで治るはずといった感じだ。

確かに治ってスッキリした。また、ベッドの足下で僧侶がお経をととなえてくれたのも、やけに安心して、この読経のトーンが、なんともいえずに体の緊張をやわらげてくれた。病気と戦う、体がコチコチになっている時に、スーッとほぐれていったのだ。

しかしながら、もう少し先進国の現代医学が入ってもいいのではないかと思う。内科的な事はともかく、たとえば目の病気等、高地のせいで紫外線が強いため、白内障の人がすごく多い。また、幼児の白内障も多い。白内障など手術をすればかんたんに治るのに、結構、目がにごりきっている人が多い。

なんとかしてあげたくて、日本のアイ・キャンプ等に相談してみたが、なにせ場所が秘境というか、そのザンスカールにたどりつくまでが日数もかかるし、高地という事もあって、そこに行く医者がない。日数も要するし、また、インド側からは治療しに来るのに人体実験をするのか、とまで言われてしまう。

医療技術もとぼしいし、医療器具もない。何とか先進国の医師と、インド人の医師がチームを組んで習得して治療にあたってもらいたいのであるが.....

ザンスカールの人々はそれなりに、みんなとても明るく温かく、幸せそうに生活している。彼らは実によく話をする。言葉をかけあう。そして力を出しあい、あわせて生きていく。

また、衛生面にしても私が力を入れているのはトイレだ。高地で乾燥しているので、すぐ乾いて蒸発するので、別段むずかしいトイレは必要ないのだが。ただ、このトイレ、崖や急斜面に小屋をせりだしてつくってあり、その真中に丸い穴があけてあるだけだ。

一般家庭では、トイレの穴の周りに牛フンをおいてあって、用が終わると、その後に牛フンをかける。またトイレット・ペーパーは棄ててはだめで、別のかごの中に放り込むのだ。

しかし、私が支援しているカルシャの尼僧院には3歳～13歳の子供が22人程いる。特に幼児は穴におちたら大変だ。もちろん灯りはない。また、床がヌメヌメしてすべる。つかもうにも手すりはないし、年寄りにはしゃがめないし、また立ち上がれない。私など、クワを借りて、クワをささえにして立ったり座ったりした。

トイレの改善はTOTOやINAXや仏教大学等にもあたったが、僻地という事で相手にしてくれない。

そして、このカルシャの子供達の栄養状態も考える。主食は大麦だが、成長期の子供達には足りないに決まっている。これもグリコやヤクルト、森永、明治などに補助食品をあたったが、提供してくれる所はどこもなかった。

耕作地ができる場所が十分ないので、また貴重な動物のヤクはお客様用に出すのだ。子供たちがあまりにも小さいのは見ても辛い。せめてもう少し骨格がしっかりするようなものを食べてもらいたいのだが。

今迄は閉ざされていたから、他の土地からの出入りもほとんどなく、変



ザンスカールのカルシャ尼僧院達



寄付修理した村のチョルテン



カルシャ尼僧院の子供達

な病気も入ってこなかったが、今こうして観光業が盛んになり、観光業を主職としてやっていると世界中から人々がやってくる。ましてゴンパ（寺院）は拝観料をとらないので出入りが自由だ。

その事によって今迄なかった病気が増えていく事も懸念される。医者がいない、医療体制が無いここでは、せめてもう少し栄養価のあるものを食べて免疫力をアップしてもらいたい。それも持続的にしてほしい。

どうかこれを読んでくださった皆様が、今すぐでなくてもいいから、将来的に手をさしのべて下さったらどんなにかうれしい事だと思います。

こうして今迄もずっと多方面にわたりザンスカールの現状を伝えてきました。

私としても、伝えたいのに伝わらないのは、伝わるだけの回数を伝えていないからなのか、もしくは伝わる仕方で伝えていないのか、伝えきれない自分の方に問題があるのかと自問自答しています。

誰かがやるだろうということは、誰もやらないという事を知りなさいと言われ、だからあなたがやりなさいと……。今でもずっと頭の中でその言葉がぐるぐるまわっています。

知識を口にする事は容易でも、実践は容易ではありません。実践するには、志と勇気と気概が必要です。

先進国にもひとつの貧しさがあります。お互い同士が心を許しあえないのです。

どうかこのザンスカールに、具体的に関心をかたむけて下さい。そして興味を持って下さい。

現地の人の支えになって下さい。

そして、もし機会があったなら、まずは、知るという事で、現地へ行く行動をして下さい。

そして、その行動を続けて下さい。忘れないように。

聞かないよりは聞く方がいい。ただ聞くより見た方がいい。ただ見るより、分かる方がいい。ただ分かるより実践する方がいいと。

助けを受ける側も助ける側も幸せになれます！！

ザンスカールは待ってます。あなたの力を待ってます。

END

Whenever I imagine writing about Zanskar, I feel like I'm breathing fresh air.

What death is meant to me somehow changes.

Death turns into something mesmerizing that makes me feel finding liberation beyond it, setting me free from fear, rather than the fear that we usually find when thinking about death. As if I, as an individual, disappear into the nature so naturally and smoothly, just like my soul melt in a part of it.

Mountains, rivers, air and people over there seem to cuddle me unconditionally. Death and life seem to exist simultaneously.

Zanskar is the place where our soul is refreshed. It's like being washed, not by a washing machine but by a washboard, again and again, to scrub everything totally cleaned up.

Lamas (monks) are detergent while mountains of Zanskar are washboard, and the crystal chilled water from iceberg millennia ago penetrates through my body, which refreshed me more perfectly spick-and-span.

These magic feeling are all made, of course, by magnificent mountains of Zanskar. People there define mountains as "mountains" only when they are above 5,000 meters high. Below this threshold, they are never called as "mountains", and only those over 5,000 meters are privileged to be given names.

These mountains can be described magnificent, but at the same time, despite their overwhelming heights, they are affable and graceful with their gentle, beautiful curves beyond expression.

Because not even a single tree grows due to the high altitude, ridge lines of mountains are so clearly recognisable with no hidden part. Collapse of mountains can be seen so vividly.

Mountains and human lives are similar in terms of their collapse that happens in a steady stream day by day. I find my own life in these streams. My lifetime babbles in a stream, too.

A priest in Mandala says "Time eats human lives", and I find it true.

First of all, let me tell you a quick introduction to Zanskar, all can be googled though. "Zanskar" is the name of upland area in Kargil district. The altitude ranges from 3,500 meters to 7,000 meters high, having an area of about 7,000 square kilometers.

Zanskar is the place hard to approach. We have to cross valley after valley. The first motorway was constructed through Zanskar in 1979. Motorway, in this case, was meant the simple road exposed to steep cliffs.

And due to the conflicts on borders between both Pakistan and China, there used to be the restriction of foreigners' entering this area until 1974.

Also, the landscape located up north Himalaya, makes the climate cozy dry in summer (highly exposed to strong UV light though), while the temperature falls bleeding low in winter. Icebergs consists of snow fell on mountains, which melt in summer and become the important water resource for the local people in Zanskar.

Population is approximately ten thousand, well, probably a little bit more by now.

The majority have faith in Tibetan Buddhism along with strong shamanism. Shiite Muslim also lives as minority. Muslim population seems to be increasing these days as they have got prosperous descendants. Muslim are so smart in business, treating tourists very well, which makes them earn a lot. Leh town, the major hub nearby Zanskar, is drastically gaining more and more tourists recently. The increasing number



峠頂上の経典を書いたタルチョ

of restaurants, souvenir shops and accommodations are mostly run by Muslim people. They are friendly and brilliant communicators as if they were old friends since decades ago, that made me, at the very beginning, happen to buy a shawl not really required.

People live in Leh are Ladakhi, people live in Zaskar are Zaskari. They are often considered the same but their roots is different.

The major industry in Zaskar is livestock and farming, although, the land space suitable for those works is far from satisfactory level.

Arable area is scarcely found on the highland over 4,000 meters. Barley is the major crop and fresh vegetables are rarely grown. Due to these tough background in Zaskar, the society used to have polyandry system that shares a wife amongst brothers, which enabled the efficient way of birth controlling.

Rate of infant deaths is remarkably high. I visited a monastery in Karsha about five years ago, upon hearing there was a mummy of the high priest. A several dozen of local ladies in the formal costume were queueing at the entrance. When I also joined the queue, an elderly woman asked me to hold a baby.

I accepted the offer really casually and soon after holding the baby, ceased in a shock. I couldn't understand what I was holding as the baby was too lightweight and small that could be carried in a palm.

The baby seemed to be four to five months according to its appearance but I was surprised and shocked by its unrealistic weight. Upon returning the baby, almost all ladies started to ask me to carry the baby back to Japan with me. Some even craved with their hands put together. Too stunned to utter a word. My arms still remember how light the baby was. Ladies were trying to persuade me to raise the baby in Japan upon their strong wish for the baby's better future.

Things can't be described in such a casual word of "Gap between the rich and the poor".

It's not the matter of rich or poor but they can't really survive without "A luck" and "Vital force". The land of Zaskar is so tough to live without these two keys.

The level of medical care and the healthcare is far below from what outsiders in the modernised world can imagine.

The said high rate of infant deaths is somehow resulted from the cardiac defect, assumingly caused by the high altitude. However, there is no doctors that can treat such heart symptom, not to mention, there is no general hospitals in Zaskar. People there will never imagine the world that the medical care could artificially enable the heart to work and maintain the vital life.

There are some hospitals in Leh town I mentioned earlier, where every wild dog and cat also stay. Dogs are sometimes found beneath or beside the patient's bed. Male and female patients, adults and children, are often laid all in the same place, mixed together.

Surgery, internal medicine, are mixed up of course. It's really hard to see the Western doctor there as the cost is unrealistic. During the summertime, some Asian doctors visit there for the treatment of local people.

Once in the past I was taken with illness probably because of an endemic disease or an infection disease. Phillipino or Malaysian doctor treated me at that time. My body suffered a lot. I saw the view outside the window every and every morning, tremendous numbers of goats and sheep gathered from all over the village, were taken out for feed by some villagers in turn.

Every morning, two goats used to fight on the big stone board, crushing each other's head. They fought again and again every day. Their masters came to pick them up in the evening to take them home.

It was nothing so special but the scenery somehow made me feel relaxed, and made me feel I could die there, by the feeling of my soul was taken to somewhere cozy. Even though I really suffered from the high fever and diarrhea, I felt all the forces were taken away and gained enigmatic comfort.

A lama, a Buddhist priest, was chanting by my side. I assume the rhythm of the chanting made me feel in that way.

As described so far, ordinal people scarcely have an access to hospitals. The number of doctors are limited and the journey to the hospitals in Leh town needs overnight.

There have been an existence helping such villagers. Those who are called "Amchi".

A major part of medical care in this area where Tibetan Buddhism is mainly believed, is said to rely on Bhaisajyaguru, the medicine Buddha. Amchi have been taken the role of the practitioner of the Tibetan medicine.

Amchi's study is based on "Tibetan Medical Thangka of the Four Medical Tantras", the medical scripture. Within Zaskar in Ladakh, Amchi is the occupation that have basically been taken over by heredity.

Amchi starts their study under the experienced senior Amchi (mostly their father), from learning Tibetan language to memorise the scripture, pulse diagnosis, harvesting medical plants and blending them.

It is not an easy job to be qualified as an Amchi. A candidate needs the authorisation from the senior Amchi as well as the approval and blessing from all village members. Passing all these processes, the candidate can finally contribute to the society as an Amchi.

Diagnosis is made through interviews, visual observation and pulse observation. Especially pulse observation is the important part of diagnosis above all. It has some similarity to Chinese medicine, for example, diseases are divided into "Hot disease" and "Cold disease"

Amchi is said to recognise twelve different types of pulse. Pulse is said to be the key and the centre of human body status, and the Amchi's most important job is to identify what type of pulse the patients have.

Amchi in Ladakh preserves medicines at all times. Some Amchi even keep more than 150 different medicines and medical plants. Incredible. Their personality is also admirable, reliable on medical care of course and also trustworthy in spiritual way.

Amchi carefully observe the patients and their surroundings, find habits and everyday practices, and then, reach the final diagnosis in



カシミール州ザンスカールの山々

total. These process requires high level of communication with patients. It means, Amchi are always by the side of patients.

This is a totally different approach from what is believed as medical care in the modernised world. Hence, if a life is not saved by Amchi, it is believed the life is meant to be expired upon God's will.

Amchi takes every responsibilities in their medical care. People's sense of credibility and respect towards Amchi is so tremendous.

It may sounds weird but their medication involves nothing unnatural.

When I was sick, for example, medicine was just one, only for three/four days. If it happened in Japan, I was probably given a variety of medicines, at least, antidiarrheic, antifebrile and antibiotic. What happened in Zanskar, I was just observed my pulse, that's it. If it wouldn't heal, that was considered my fate, Amchi didn't even have a single doubt in me healing in that way.

Yes, I recovered perfectly in their way. The priest's moderate tone of chanting seemed to be effective also, to make my body relaxed. My body, highly tensioned to fight against the sickness, was magically loosened.

However, I wish there could be some part of the modernised medical care. Internal medicine is probably fine with Amchi, but other part like eye diseases such as cataract and children's pterygium could be healed more easily by the modern medicine. Many people suffer from murky eyes caused by cataract in fact, due to the strong UV light showered on the highland.

I couldn't leave it and tried to solve the issue by talking to the ophthalmic association and some other institutions, whereas no one, no doctor was found. Zanskar is too far to reach, too high and too hard to travel over. India end even blamed me in doubt of me attempting human experimentation under the name of medical care.

Medical skills are not enough, medical equipment is far from satisfactory. I strongly wish both doctors from the advanced countries and the domestic doctors in India can somehow collaborate as a team and tackle with the medical issue there.

People in Zanskar seem to lead happy life. They are cheerful and warm hearted. They talk a lot. They care each other. They live together hand in hand.

I am also focusing on the hygiene level, especially on toilets. Everything is quickly dried up on highland, which means no high-tech toilets are required. However, most toilet booths are located by the cliffs or on the steep slopes, having very simple circled hole in it.

After finishing their jobs in a toilet, people covers up the hole by cow dung placed in the booth. Toilet rolls can't be disposed in the hole but goes to the rubbish bin.

There are 22 children aged from three to thirteen in the nun monastery in Karsha I support. Toilets are dangerous especially for young children. There is no light in the toilet. The floor is slippery but there is no handrail to grab. The elderly can't sit nor stand up. I need a hoe to balance myself when sit and stand.

I talked to some companies in Japan that provide toilet facilities as well as Buddhist Universities but couldn't successfully get support from them due to the location of Zanskar.

I am also concerned about the healthy nutritive status of children in Karsha nun monastery. They eat barley as their principal diet. This is of course not enough to feed children in growing up ages. I again talked to some food manufacturers in Japan but couldn't find the one to help.

Farm lands are lacking, and the yaks' protein is kept for visitors for special occasion. It's a pain for me to find children can't grow enough, wish I could feed them something more nutritious to strengthen their body.

When there was the restriction of entering from outside, Zanskar was somewhat protected from those infectious diseases. But now, tourism in Zanskar is active and people there live on tourism. Tourists come from all over the world and the monasteries are free of charge for entering.

This may cause people in Zanskar exposed to the unexperienced diseases. As there is no doctors nor medical systems over there, people need to be protected by more nutritious diet to strengthen their immune system. Not to mention, it should be continuously supplied.

I am grateful to the readers of this essay, no need to take an immediate action though, please kindly bear in mind that Zanskar needs your support.

I have been telling the background and the present situation of Zanskar repeatedly to many different audiences. If my message is not properly delivered, I may need more effort, or I may need more efficient way. I am learning myself too.

"When people say someone will do it, it means there is no such person to do it, so it is your roll to do it." This phrase pops up in my mind again and again ever since I heard it.

To tell what I know is easy, but to put what I know into the action is not that easy. For such practices to be carried out, we need a strong will, courage and guts.

So called an advanced company also suffers from poverty. Poverty in closed mind that people can't become true companies.

I would very much like to ask you to be aware of Zanskar. Please kindly pay attention to Zanskar. Please kindly support people over there. And if you have an opportunity, please visit there to know the real life there. And please keep your action not to leave them behind.

It's better to listen than not to listen. It's better to see than just listen. It's better to understand rather than just see. And it's better to take an action than just understand. This will make both sides happy, those who are supported as well as those who support.

Zanskar is awaiting for your support.

END

## Laboratory Introduction

Research Biomolecular for Infectious Disease Department  
National Children's Hospital, Hanoi, Vietnam

Phung Thi Bich Thuy, Associate Professor, Ph.D.  
Head of Research Molecular Biology for Infectious Disease Department,  
National Children's Hospital

**1. Introduction to Research Biomolecular for Infectious Disease Department**

Molecular Biology Department was established in October 2004 under the Department of Microbiology - National Children's Hospital. By June 2012, the Department of Molecular Biology Research of Infectious Diseases was established. The Department has applied new molecular biology techniques in the diagnosis of patients such as: the development of Real-time PCR, multiplex Real-time PCR tests detecting the causes of respiratory infections, gastrointestinal infections and neurological infections. Further tests are available using fluorescence techniques in antinuclear antibodies and autoimmune encephalitis. These are the first new tests implemented in the hospital sector in the country, contributing to increasing the effectiveness in diagnosis and improving the quality of life of patients. As a unit providing tests not only for clinical department in the hospital but also other hospital such as Vinmec International Hospital, Vietnam France Hospital, Bach Mai Hospital, National Tropical Hospital, Hanoi Heart Hospital ... around 40,000 to 50,000 samples per year.



In addition to early diagnosis of infectious microorganisms especially in children and research on resistance to microorganisms is also a necessary problem such as antibiotic resistance in sepsis, resistance of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, hepatitis ...

Recent Topics, we focus to analyze SARS-Cov-2 virus with real-time PCR (Photos 1-2).

**2. Associate Professor Position in 2020**

Dr. Phung Thi Bich Thuy - Head of The Department of Molecular Biology of Infectious Diseases – National Children's Hospital with the main task of establishing the application of molecular biology techniques in the diagnosis of infectious microbial agent in general and emerging diseases in hospital. She has established new techniques such as real-time PCR, multiplex realtime PCR to detect pathogens cause infectious disease such as viruses, bacteria and fungi in respiratory infection, meningitis and sepsis... her lab get ISO 15189 medical lab, MOH permit confirm H5N1 influenza, SARS-CoV2, HIV ...

she also focuses on the role of immune marker in infectious disease such as cytokine and chemokine induce in storm cytokine of influenza and other pathogens and Study on subgroup, subtype and drug resistant mutation in infectious disease pathogen which regard to clinical and epidemiology.

She gets confers the certificate of recognition for having met the standards of associate professor title in Medicine in total 30 elite educators in all medical field in Vietnam in 2020 (include 9 Professors and 21 A/Professors).

**3. Education**

Ph.D. in Medicine: 2011, Graduate School of Medicine and Pharmacy. Chiba University, Japan. Ph. D. thesis (English): Contribution of influenza virus non-structure protein and myeloperoxidase to enhanced sequential cytokine-chemokine induction.

#### 4. Prof. Kazuo Suzuki's Acknowledgements

Prof. Suzuki have been collaborating with her from 2005: 1) Infectious diseases involving influenza, severe pneumoniae, cytokine storm, and Branding Project in Teikyo University, 2) Sakura Science Plan supported by JST, and training of medical students of Teikyo University School of Medicine from 2015.

Finally, Prof. Suzuki appreciates her collaboration, and he hopes she will work actively in Vietnam and Japan as she gets the Associate Professor position in the medical field in the all Vietnam.



#### 鈴木和男よりコメント

Dr. Thuy との共同研究は、2005年から始まり、以下の共同研究を推進してきました。

- 1) インフルエンザなどの感染症の共同研究  
2005年から：重症肺炎、サイトカインストーム  
2014年から：e-ASIA プロジェクト ベトナム側リーダー  
2019年から：帝京大学ブランディング事業
- 2) さくらサイエンスプラン（JST 事業）  
2015年から5期にわたり
- 3) 帝京大学医学部5年生  
2016年から、毎年

Dr. Thuy にこれまでの共同研究推進に感謝するとともに、ベトナムの国家の准教授としての職を得て、ますますご活躍することを願っています。

## ADC LABORATORIES-1

### ADC 研 研究プロジェクト・プログレス

- ▶ 「インフルエンザウイルス感染防御にかかわる生体防御機構解析」  
鈴木章一、Ngo Thi Huong、他  
ベトナムからの留学生 Ngo Thi Huong (D2) さんは、鈴木章一准教授指導のもと、上記テーマで研究をすすめています。実験操作にも慣れ、毎日頑張っています。
- ▶ Stem Cell Transplantation 治療 Consortium (SCTC)  
「自家骨髄単核球移植療法推進へ向けた脳性麻痺 (CP) モデル動物での治療機構解明」  
吉岡 昇 (生理学)、伊藤吹夕 (ADC)、占部良介 (小児科)、他  
基礎研究を9月よりスタートしました。まずは、CPモデル動物の作製および行動学的評価法の確立をすすめています。
- ▶ 「16員環マクロライド系薬剤による抗インフルエンザ作用に関する研究」  
菅又龍一、他  
今年度も学校法人北里研究所北里大学との共同研究をおこなっております。
- ▶ 感染症関連の血管炎モデル動物での解析  
「ヒト ScFv ライブラリーを用いた血管炎症候群に対する治療標的分子の同定と解析」  
伊藤吹夕、他



Ngo Thi Huong (D2) さん



## VasSF treatment increased the number of pup deliveries per female in SCG/Kj mice

Minako Koura<sup>1</sup>, Yuko Doi<sup>1</sup>, Fukuko Kishi<sup>2</sup>, Yosuke Kameoka<sup>2</sup>, Yoshio Yamakawa<sup>2</sup>, Rora Nagasawa<sup>2</sup>, Fuyu Ito<sup>3</sup>, Yasutomo Hamano<sup>4</sup>, Kazuo Suzuki<sup>2,3</sup>, and Osamu Suzuki<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Animal Models for Human Diseases, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki city, Osaka 567-0085, JAPAN

<sup>2</sup>A-CLIP Institute, Inohana 1-8-15, Chuo-ku, Chiba city, Chiba, 260-0856, JAPAN

<sup>3</sup>Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University, Kaga 2-11-1 Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, JAPAN

<sup>4</sup>Department of Pathology and Oncology, Juntendo University School of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, JAPAN

Corresponding author (\*)

Osamu Suzuki, Laboratory of Animal Models for Human Diseases, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki city, Osaka 567-0085, JAPAN

E-mail: osuzuki@nibiohn.go.jp

Received November 19, 2020

Accepted December 24, 2020

### Abstract

**Background:** Viral infection of SARS-Cov-2 causes severe pathogenesis due to vasculitis and Kawasaki disease-like symptoms. We have demonstrated the efficacy of a drug seed VasSF, a recombinant single-chain Fv of IgG, using vasculitis model SCG/Kj mice. However, it is a problem using the SCG/Kj mice as they have low reproductive performance due to disease symptoms.

**Objective:** To improve the performance, we tested if the VasSF treatment could increase the pup production in SCG/Kj mice.

**Methods:** SCG/Kj female mice (n=7) were treated with VasSF. After the treatment, the females were caged with SCG/Kj males. Pup production of the females was compared with that of females without VasSF treatment (n=19). The effect of VasSF on the females was also assayed by the urinary protein and occult blood scores.

**Results:** VasSF increased the number of deliveries in SCG/Kj females, but not the litter size or pregnancy rate. The increase in the number of litters was slightly related to low urinary protein score, but not to urinary occult blood score.

**Conclusions:** VasSF treatment increased the number of pup deliveries per female in SCG/Kj mice, maybe due to the suppression of vasculitis/nephritis progression. With efficient reproduction by VasSF, further use of SCG/Kj mice can be expected in vasculitis/nephritis research.

**Keywords:** Vasculitis, mouse model (SCG/Kj), Reproductive performance, antibody drug (VasSF)

### Introduction

Viral infection of SARS-Cov-2 causes severe pathogenesis due to vasculitis and Kawasaki disease-like symptoms all around the world<sup>1</sup>. For elucidating the pathophysiology of such vasculitis and drug discovery for the disease, pathological models are necessary. SCG/Kj mice are essential animals as disease models for human vasculitis and crescentic glomerulonephritis<sup>2,3</sup>. With SCG/Kj mice and its congenic strain, we have determined genetic locus candidates responsible for the antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis<sup>4</sup>. We also have demonstrated the efficacy of a drug seed VasSF, a recombinant single-chain Fv of IgG<sup>5</sup>, for vasculitis/nephritis using model SCG/Kj mice<sup>6</sup>. In the study, we found that the therapeutic effect of VasSF improved serum biochemistry and histopathological pathology and enhanced general health conditions such as the life-prolonging effect. Thus, the use of this model is expected to advance the etiology analysis and drug discovery of vasculitis, such as

Covid-19. However, there are drawbacks when using SCG/Kj mice. SCG/Kj female mice are quite challenging to be reproduced and maintained since they have low reproductive performance due to deterioration of general conditions induced by vasculitis and nephritis.

In the present study, we investigated if the therapeutic effect of VasSF improves the disease symptoms and the reproductive performance of SCG/Kj mice for efficient utilization of SCG/Kj mice in analyses of the pathophysiology of vasculitis and drug discovery. Our results indicated that the administration of VasSF could be expected to improve female reproductive performance by increasing the number of litters per female.

### Materials and methods

#### 1. Animals

We used SCG/Kj mice raised in the National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition, Osaka, Japan (NIBIOHN). All animal experiments were conducted in accordance with the guidelines for animal experiments of the National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition (Authorization number: DS25-60).

#### 2. Urinalysis

Urine was collected from mice following spontaneous urination of the mice when handled. Urinary protein concentrations and occult blood were measured by urine test dipsticks (Uropaper III, Eiken, Tokyo). Values were recorded and displayed by digits (0: -, 0.5: ±, 1: +, 2: ++, 3: +++, and 4: ++++).

#### 3. Reproduction performance tests with or without VasSF treatments

When SCG/Kj female mice (n=7) became six-week-old, they were started to be intraperitoneally injected with VasSF<sup>5</sup> (Lot: 9nSU) solution at 0.1 mg/kg/day, twice a week (Monday and Thursday, or Tuesday and Friday) for three weeks. After these treatments, the mice were caged with SCG/Kj males. We monitored the body weight, urinary protein concentration, and occult blood in the treated group on Mondays and Fridays, except when the mice were nursing pups. When females became pregnant, the numbers of deliveries, pups delivered per delivery (litter size), and pups delivered per female were recorded. Reproductive parameters in SCG/Kj females of the same generation of treated females in our breeding colony were used as untreated controls (n=19). No urinary parameters were recorded in the non-treated control group.

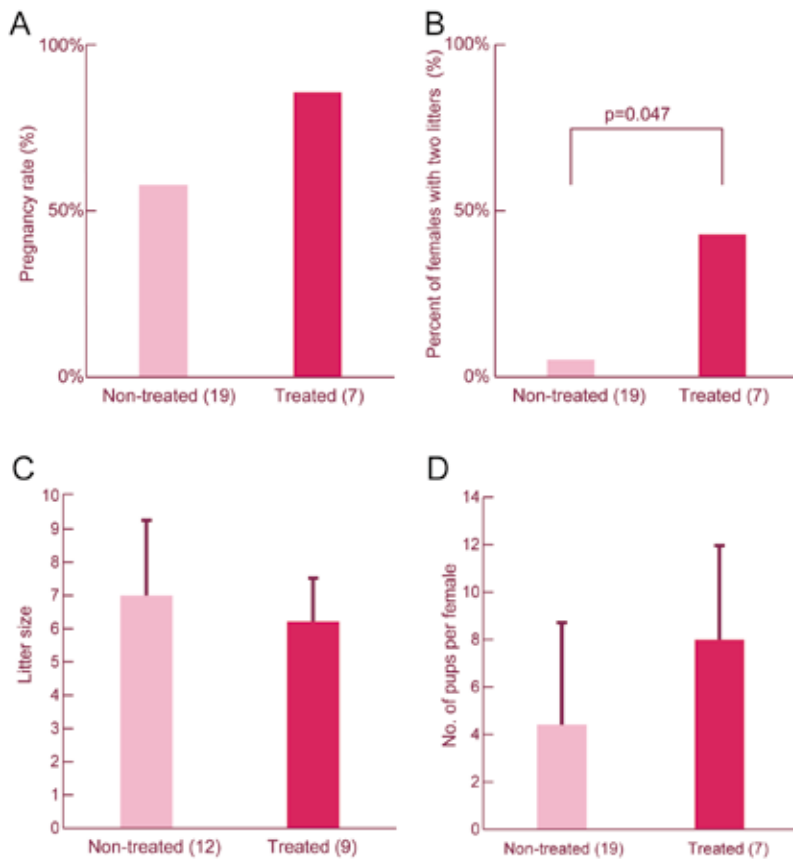
#### 4. Statistical analyses

Percentages (pregnancy rates and the percentage of females with two litters) were analyzed with Fisher exact tests. The numbers of deliveries, pups delivered per delivery (litter size), and pups delivered per female were analyzed with one-way ANOVA. The difference was considered to be significant if  $p < 0.05$ .

### Results

#### 1. Reproductive performance

There was no significant difference in the pregnancy rate



**Figure 1. Reproduction of SCG/Kj mice in groups with or without VasSF treatment**  
 A. Pregnancy rate. Pregnancy rates were not significantly different between non-treated and treated groups ( $p = 0.357$  by Fisher Exact Test). Nos. of observed females are indicated in the parentheses. B. Percentages of females with two deliveries. Percentage of females with two delivery in observed females in the treated group was significantly higher than that of the non-treated group ( $p = 0.047$  by Fisher Exact Test). Nos. of observed females are indicated in the parentheses. C. Litter sizes. Litter sizes (MEAN  $\pm$  SD) were not significantly different between non-treated and treated groups ( $p = 0.368$  by ANOVA). Nos. of observed deliveries are indicated in the parentheses. D. Nos. of pups per female. Treated females tended to produce more pups (MEAN  $\pm$  SD) than non-treated females ( $P = 0.067$  by ANOVA). Nos. of observed females are indicated in the parentheses.

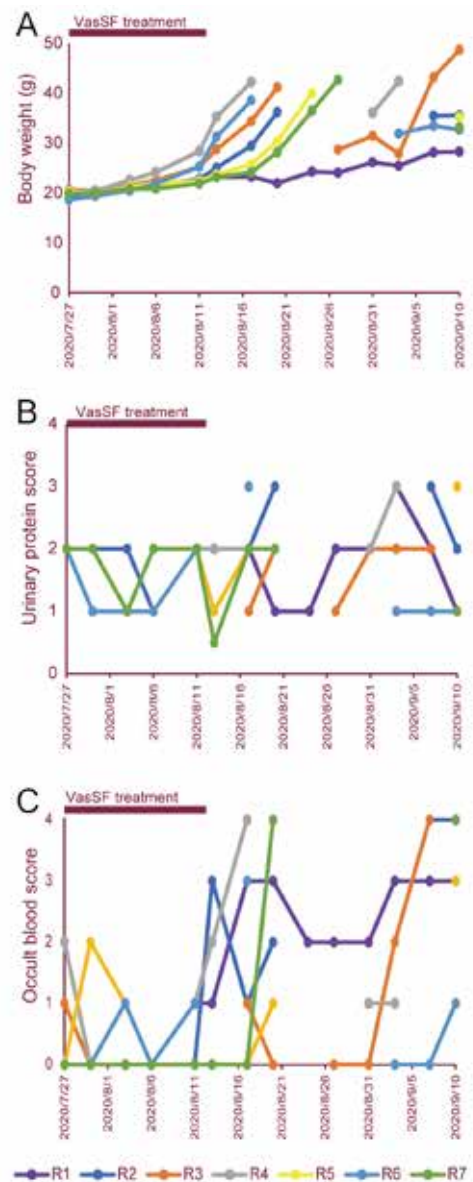
( $p = 0.357$ , Fig. 1A), but significantly more females (3/7) in the treated group had two litters than those (1/19) in the untreated group ( $p = 0.047$ , Fig. 1B). No female delivered three or more litters. Although there was no difference in litter size ( $p = 0.368$ , Fig. 1C), the number of pups born from each female tended to be higher in the treated group than in the untreated group ( $p = 0.067$ , Fig. 1D).

**2. Body weight and urinalysis in the treated group**

Body weight, urinary protein, and occult blood scores in all VasSF-treated females during the observation period are shown in Fig. 2. For females that delivered only one litter ( $n = 3$ ) and females that gave two litters ( $n = 3$ ), urinary protein and occult blood scores during the gestation period of the first birth are shown in Fig. 3. In the female without pregnancy, occult blood increased steadily, and urinary protein also tended to increase in the latter half of the observation period. Urinary protein tended not to exceed 2+ in females, which delivered pups but tended to increase in the last half of the gestation period in females, which failed to deliver the second litter. Regardless of the number of delivered litters, occult blood tended to be low and high in the first half (-21 to -10 days before delivery) and the second half (-10 to delivery days), respectively, of the gestation period.

**Discussion**

In the present study, we found that the VasSF treatment improved the reproductive performance in SCG/Kj females by making them deliver two litters in comparison with non-treated females, which can deliver only one litter. The beneficial effect of VasSF might be due to the suppression of vasculitis/nephritis progression, suggested by the observation of urinary



**Figure 2. Body weight, urinary protein concentration, and occult blood in the treated group**  
 Body weights, urinary protein, and occult blood scores in all VasSF-treated females ( $n = 7$ ) during the observation period are shown in A, B, and C, respectively. Time for VasSF treatment is indicated in the figures (horizontal bar).

proteins. Regarding occult blood, a different mechanism related to pregnancy is suggested in addition to the ones associated with vasculitis/nephritis.

VasSF was proven to enhance the reproduction of the SCG/Kj mice by increasing the number of deliveries in SCG/Kj females (Fig. 1B). So far, the low reproductive performance of SCG/Kj mice has been a problem for the proliferation and maintenance of the strain<sup>2</sup>. Non-treated SCG/Kj females became pregnant as VasSF-treated females (Fig. 1A), but only a few non-treated females delivered two litters (Fig. 1B). In the present study, VasSF treatment could significantly increase the number of females that delivered two litters if VasSF suppressed vasculitis/nephritis, which was suggested by the urinary protein score (Figs. 3A and 3C). However, vasculitis/nephritis in pregnant SCG/Kj females needs to be examined in more detail since the protein score difference was small between females with one and two litters, and no direct comparison of urinary scores between treated and untreated groups was carried out in the present study. Since VasSF did not improve pregnancy rate or litter size (Figs. 1A and 1C), vasculitis/nephritis is suggested to have a small effect on these parameters.

Urinary occult blood was suggested to be caused by pregnancy rather than vasculitis/nephritis since occult blood increased in

pregnant females as the pregnancy progressed (Figs. 3B and 3D). In humans, occult blood is possible due to compression of the ureter by the pregnant uterus, and both occult blood and urinary protein increase in the last trimester (full-term) compared to non-pregnancy<sup>7)</sup>. These suggest that elevated occult blood during pregnancy may not necessarily correlate with vasculitis or nephritis. Some reports also indicated that there is little association between occult blood and fertility<sup>8,9)</sup>. Hidaka et al.<sup>10)</sup> referred to reports showing pregnancy is an exacerbating factor for kidney diseases<sup>11,12)</sup>. They also mentioned reports showing no tight relationship between pregnancy and kidney diseases<sup>13-15)</sup>. They described a case in that pregnancy improved kidney disease<sup>10)</sup>. Thus, caution should be needed when we analyze the relationship between urinary occult blood and pregnancy.

Although a more detailed study is needed to elucidate the mechanism of the VasSF treatment, the present study showed that VasSF increased the number of pup deliveries in SCG/Kj mice. Better reproductive performance induced by VasSF would facilitate further use of SCG/Kj mice in vasculitis research, such as Covid-19. SCG/Kj mice are available from our mouse repository (the Laboratory Animal Resources Bank of National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, <https://animal.nibiohn.go.jp>).

## Conclusions

VasSF treatment increased the number of pup deliveries per female in SCG/Kj mice, maybe due to the suppression of vasculitis/nephritis progression. With efficient reproduction by VasSF, further use of SCG/Kj mice can be expected in vasculitis/nephritis research.

## Conflict of interest

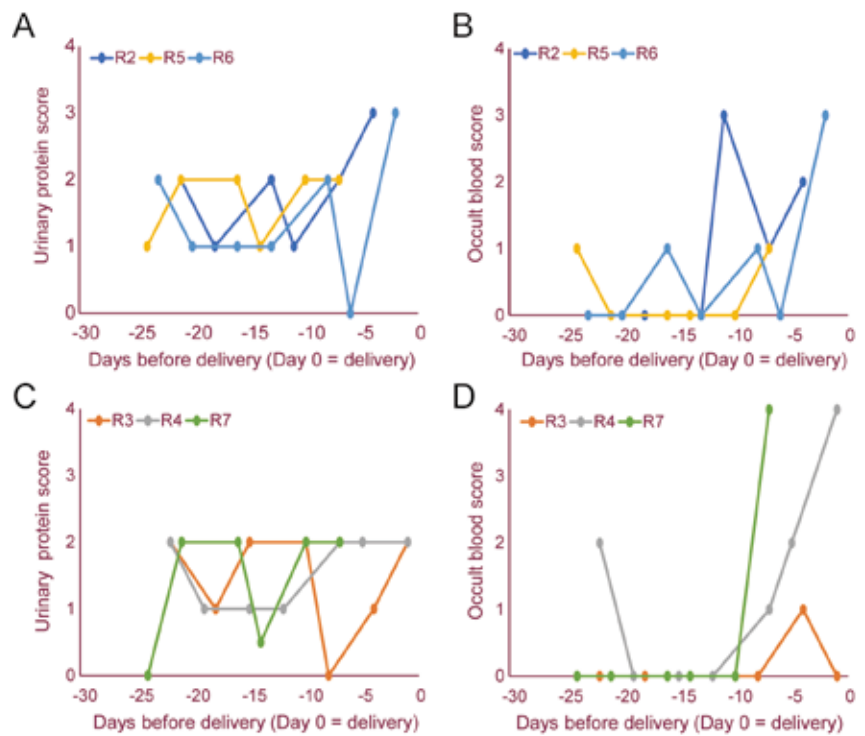
The named authors have no conflict of interest.

## Acknowledgment

This work was supported by the institutional funding of the National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition. This study was also supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (MEXT) KAKENHI Grant Numbers 18K07047 and 19K07489.

## References

- 1) Uppal NN, Kello N, Shah HH, Khanin Y, De Oleo IR, Epstein E, Sharma P, Larsen CP, Bijol V, Jhaveri KD. De novo anca-associated vasculitis with glomerulonephritis in covid-19. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 2079-2083.
- 2) Kinjoh K, Kyogoku M, Good RA. Genetic selection for crescent formation yields mouse strain with rapidly progressive glomerulonephritis and small vessel vasculitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 3413-3417.
- 3) Salama AD, Little MA. Animal models of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 1-7.
- 4) Hamano Y, Ito F, Suzuki O, Koura M, Matsuoka S, Kobayashi T, Sugitani Y, Wali N, Koyanagi A, Hino O, Suzuki S, Sugamata R, Yoshizawa H, Yumura W, Maruyama N, Kameoka Y, Noda Y, Hasegawa Y, Arai T, Suzuki K. Vasculitis and crescentic glomerulonephritis in a newly established congenic mouse strain derived from anca-associated vasculitis-prone scg/kj mice. *Autoimmunity* 2019; 52: 208-219.
- 5) Kameoka Y, Koura M, Matsuda J, Suzuki O, Ohno N, Nakayama T, Suzuki K. Establishment of a library having 204 effective clones of recombinant single chain fragment of variable region (hscfv) of igg for vasculitis treatment. *ADC Letter for Infectious Disease Control* 2017; 4: 44-47.
- 6) Kameoka Y, Kishi F, Koura M, Yamakawa Y, Nagasawa R, Ito F, Matsuda J, Suzuki O, Nakayama T, Suzuki K. Efficacy of a recombinant single-chain fragment variable region, vassf, as a new drug for vasculitis. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 555-568.
- 7) Liang H, Xie Z, Liu B, Song X, Zhao G. A routine urine test has partial predictive value in premature rupture of the membranes. *J Int Med Res* 2019; 47: 2361-2370.
- 8) Shahraki AD, Bardeh ME, Najarzadegan MR. Investigation of the relationship between idiopathic microscopic hematuria (in the first and second trimesters) and major adverse outcomes of pregnancy. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 186.
- 9) Brown MA, Holt JL, Mangos GJ, Murray N, Curtis J, Homer C. Microscopic hematuria in pregnancy: Relevance to pregnancy outcome. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 667-673.
- 10) Hidaka M, Ohi H, Ohsawa I, Endo M, Fujita T, Kanmatsuse K. [three cases of pregnancy in primary glomerulonephritis with successful outcomes in spite of severe histological findings]. *Jpn J Nephrol* 1999; 41: 454-459.
- 11) Dodds GH, Browne FJ. Chronic nephritis in pregnancy: (section of obstetrics and gynaecology). *Proc R Soc Med* 1940; 33: 737-740.
- 12) Packham DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med* 1989; 71: 537-553.
- 13) Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 1980; 18: 192-206.
- 14) Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Banfi G, Barbiano di Belgiojoso G, Brancaccio D, Minetti L, Ponticelli C. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 1984; 36: 101-105.
- 15) Jungers P, Houillier P, Forget D, Labrunie M, Skhiri H, Giatras I, Descamps-Latscha B. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995; 346: 1122-1124.



**Figure 3. Urinary protein concentration and occult blood of females with litters in the treated group during the gestation period of the first birth** Urinary protein (A and C, respectively) and occult blood (B and D, respectively) are shown for females that delivered only one litter (n = 3, Animal IDs: R2, R5, and R6) and females that gave two litters (n = 3, Animal IDs: R3, R4, and R7) during the gestation period of the first birth.

## 2020年度帝京大学医学部海外臨床実習その後

アジア国際感染症制御研究所 所長 鈴木和男

医学部6年生の海外BSC (Bedside Clerkship) は、今年で3年目となりました。平野零君と金祐三さんの経験談は、ADC Letter Vol. 7. No. 2に「帝京大学医学部海外臨床実習奨学生」として報告が掲載されています。その後、2人とも卒業試験をパスし、初期研修の病院も内定した状況報告のためADC研を訪問しました。加えて、2人が米国National Institutes of Health (NIH) でのBSC希望の際に、一緒にNIHでの実習の希望をしていた田中秀弥君も訪問しました(写真)。とてもうれしいことです。田中君は、海外BSCを米国・神経精神研究の国立精神衛生研究所 (NIH/National Institute of Mental Health (NIH/NIMH)) で希望していましたが、Main Campusではなく、Rockville Campusのため、Dr. Ozatoの紹介でNIMHの友人と話を進めてもらい、また、本学・文学部長の高田孝二先生にも知り合いの研究者を探してもらいました。しかし、受け入れ研究者が見つからず研修を断念していました。



左側から筆者、金さん、平野君、田中君、大学院生：Huongさん  
Author, Kim-San, Hirano-Kun, Tanaka-Kun, Huong-San

### Thereafter Study for Medical School Foreign Countries Bedside Clerkship 2020

Kazuo SUZUKI

Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University

Overseas BSC of sixth grader of School of Medicine is the third period in this year. Experiences of two students Rei Hirano-Kun and Usam Kim-San reported their experiences of BSC in NIH together in ADC Letter Vol. 7. No. 2. Recently, they visited ADC Institute for report that they passed graduation examination and informally determination of the initial internship hospital after graduation. It is very glad. Following them, Hideya Tanaka-Kun also hoped to BSC study in the National Institutes of Health/National Institute of Mental Health (NIH/NIMH) which locates in Rockville, not main Campus. Then, I consulted Dr. Ozato to her fellow in NIMH, and Prof. Koji Takada of Teikyo University looked for the researcher of there. However, Tanaka-Kun could not find researcher in NIH/NIMH for his request.

## INTERNATIONAL MEETING AND SYMPOSIUM

### 開催したイベント (2020.7.1~2020.12.31)

日程	イベント名	演者など	
2020年12月4日(金)	厚労省・AMED合同班会議(血管炎)	鈴木和男	都市センターホテル、オンライン
2020年12月2日(水)	第8回 Stem Cell Transplantation Consortium会議	ADC研	大学棟 会議室
2020年11月20日(金)~21日(土)	第29回 日本バイオイメーjing学会		自然科学研究機構、オンライン
2020年11月2日(月)	EUVAS Meeting	鈴木和男	Salzburg, Austria、オンライン
2020年11月1日(日)	Vasculitis Clinical Research Conference	鈴木和男	Pennsylvania, USA、オンライン
2020年10月6日(火)	板橋キャンパス危機管理委員会:学習会	北村義浩(日本医大)、法月正太郎(国立国際医療研究センター)	大学棟本館
2020年9月30日(水)~10月6日(火)	第3回 帝京大学研究交流シンポジウム	ADC研	オンライン
2020年8月28日(金)	TAVP 報告会(ベトナム感染症)	医学部5年生 8名、教員	大学棟
2020年8月17日(月)~21日(金)	TAVP Training for 8 Students (5-year)	国立小児病院、ハノイ医科大学、小児病院1、他	Hanoi & HoChiMinh, Vietnam オンライン

### 今後のイベント情報 (2021.1.1~2021.6.30) ※新型コロナウイルスの情勢により変更になる場合があります。

日程	イベント名	演者など	
2021年6月	危機管理と防災	板橋キャンパス危機管理委員会、ADC研	臨床大講堂
2021年5月	講演会「危機管理」	薬学部、ADC研	臨床大講堂
2021年4月~	医学部6年生(3名) 海外BSC		国立小児病院、Hanoi, Vietnam
2021年3月	ADC運営委員会		大学棟 会議室
2021年3月	第2回 バイオセキュリティ講習会(英語)	棚林清 感染研バイオセーフティ管理室 室長	オンライン
2021年3月8日(月)~3月17日(水)	SAKURA Science Plan 2020	Vietnamから研修生 14名	大学棟、附属病院
2021年2月	第9回 Stem Cell Transplantation Consortium会議	ADC研	大学棟 会議室
2021年2月	「新興・再興感染症」update 発行	「日本臨牀」臨時増刊	日本臨牀社
2021年1月	第1回 バイオセキュリティ講習会(日本語)	棚林清 感染研バイオセーフティ管理室 室長	オンライン

Published by Asia International Institute of Infectious Disease Control, Teikyo University