

現在WHOは“Roll Back Malaria”プロジェクトを推進しているが、多くの地域では必ずしも成果が上がっていない。当研究グループはこの現状を打破すべく、太平洋島嶼マラリア地帯をフィールドとし、その地域特性に立脚した化学療法および対策戦略を構築することを目的とする。

B. 研究方法

ヴァヌアツは Remote Oceania 西端に位置するマラリア地帯で、オーストロネシア語を話すメラネシア人が 80 の島嶼に生活する。上記仮説を検証する上で重要かつユニークな場所と言えよう。このような背景のもと我々は当地フィールドにおいてマラリア化学療法と対策に関して以下の研究を行ってきた。

1. ヲァヌアツマラクラ島において合併症のない熱帯熱マラリア *P. falciparum* (Pf) ないし三日熱マラリア *P. vivax* (Pv) 患者 100 名に PG 300 mg/day、3 日間経口投与し、臨床寄生虫学的治療効果を 28 日間観察した。指頭血を濾紙に採取したサンプルより、CYP2C19 遺伝子型を PCR および制限酵素法にて、および PG とその代謝産物濃度の経時的变化（最初と最後の PG 投与の 3 および 24 時間後）を HPLC 法にて⁹⁾、更に原虫 DHFR 遺伝子型を DNA シークエンス法にて決定し、治療効果との関係を解析した。

2. この臨床的調査とは別に分子疫学的調査としてヴァヌアツ主要島嶼における、人間側 CYP2C19 変異遺伝子分布の全体像を明らかにした。

3. 更にアネイチウム島にて集団治療によるマラリア根絶を実施可能性について検証した。

(倫理面への配慮)

研究実施に際しては各研究者が所属する施設の倫理委員会等の承認を得る。またフィールド調査に際しては当事国の保健省等から許可を得る。

C. 研究結果

1. Chytochrome P450 の重要な isozyme の一つである CYP2C19 に関する poor metabolizer(PM)の割合は白人およびアフリカ人では 3-6%、アジア人では 13-23%と報告されていたが、我々はヴァヌアツのメラネシア人集団においては PM の割合が 70%と極めて高いことを見出した(Kaneko et al. *Lancet* 1997)。更に太平洋島嶼住民集団における mt-DNA 変異と併せて検討した結果、CYP2C19-PM 遺伝子型はポリネシアにおいても広く分布し、ニューギニアなどの西部メラネシアにおいてはより高い頻度かもしれないことを予測した(Kaneko et al. *Pharmacogenetics* 1999a)。

2. Proguanil (PG)は 1940 年代に開発された薬剤であるが、atovaquone との合剤(Malarone)がクロロキン等の薬剤耐性マラリアに対する薬剤として注目されている(Radloff et al. *Lancet* 1996)。この PG は prodrug であり、CYP2C19 による代謝産物 cycloguanil の原虫 DHFR に対する作用が PG 治療効果の本命とされ「人間側 CYP2C19 および原虫側 DHFR の遺伝的変異はそれぞれ負の PG 治療効果に起因する。」というのが従来の仮説であった。我々は PG 治療後マラリア患者の PG 代謝の程度は CYP2C19 に関する遺伝子型と強く相関することを示した(Kaneko et al. *Pharmacogenetics* 1999b)。しかし従来の仮説に反して、治療効果は CYP2C19 遺伝子型とも原虫 DHFR 遺伝子型とも相関しなかった。この結果より我々は PG 自体にも固有の抗マラリア作用があるとの対立仮説を提唱した(Kaneko et al. *J Infect Dis* 1999)。

3. 我々は 1991 年アネイチウム島の全島民 700 人を対象に、雨季直前の 9 週間に限定した抗マラリア剤 proguanil, chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine (Fansidar)を組み合わせた集団投薬を実施した。この処方により蚊

体内ステージ原虫を一定期間排除できれば蚊の寿命が5週以内であることからマラリア伝播を断ち得ると考えた。更に、ペルメスリン処理蚊帳の島民への配布および年1回の再処理、媒介蚊である *Anopheles farauti* の生息場所への幼虫嗜好性魚の導入を行った。その後9年間にわたる住民マラリア罹患率の定期的調査より、住民参加が効果的に組織されれば、孤立した島嶼におけるマラリア伝播はこれらの組み合わせ戦略で継続的に抑制され根絶に至らしめることが可能であることを示した(Kaneko et al. Lancet 2000; 356: 1560-64)。

D. 考察

1. 本研究によるCYP2C19に関する知見は、抗マラリア剤PG代謝における意義に留まらず、大数の太平洋島嶼住民は、様々な臨床的に重要な薬剤代謝の程度が平均的な欧米人や日本人に比べて低いことを示唆し、極めて重要な医学的意義があると思われた。
2. 我々の提唱したPG治療効果に関する新たな仮説はFidock et al. (PNAS 1997)のin vitro研究によっても支持されてきている。PGの固有効果については原虫ミトコンドリアへの作用が示唆されているが、依然として分子薬理学的機序の詳細は不明である。
3. 孤立した島嶼におけるマラリア伝播は、期間を限定したMDA、殺虫剤処理蚊帳および幼虫嗜好魚の組み合わせ戦略で、住民参加を効果的に組織し実施することにより継続的に抑制されることが示された。このことはマラリア対策戦略において地域特性を考慮することの重要性を示す。

E. 結論

マラリア対策においては地域特性に立脚し

た戦略を構築することが重要である。特にマラリア化学療法においては薬剤代謝の地理的人類集団間の差異を考慮する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

(原著論文)

Sakihama N, Mitamura T, Kaneko A, Horii T, Tanabe K. Long PCR amplification of Plasmodium falciparum DNA extracted from filter paper blots. Exp Parasitol 2001; 96: In press.

Kaneko A. Malaria dichotomy in the Pacific [Comment to Terrel et al.]. Current Anthropology 2001; 42: In press.

Kaneko A, Taleo G, Kalkoa M, Yamar S, Kobayakawa T, Björkman A. Malaria eradication on islands. Lancet 2000; 356: 1560-1564.

Ishikawa H, Ishii A, Kaneko A. The prevalence of Plasmodium vivax in Vanuatu Islands: Computer simulation of malaria control trials. J Fac Environ Sci and Tech, Okayama Univ 2000; 5: 1-6.

Kaneko A, Lum JK, Yaviong J, Takahashi N, Ishizaki T, Bertilson L, Kobabayakawa T, Björkman A. High and variable frequencies of CYP2C19 mutations: medical consequences of poor drug metabolism in Vanuatu and other Pacific islands. Pharmacogenetics 1999; 9: 581-590.

Kaneko A, Bergqvist Y, Taleo G, Kobayakawa T, Ishizaki T, Björkman A. Proguanil disposition and toxicity in malaria patient from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. Pharmacogenetics 1999; 9: 317-326.

Kaneko A, Bergqvist Y, Takechi M, Kalkoa M, Kaneko O, Kobayakawa T, Ishizaki T, Björkman A. Intrinsic efficacy of proguanil against falciparum and vivax malaria independent of the metabolite cycloguanil. J Infect Dis 1999; 179: 974-979.

(総説)

金子明. マラリア治療に関わる人間および原

- 虫の遺伝学. 東京女子医科大学雑誌
2000: 70; 609-610.
- 金子明. 南太平洋における島嶼マラリア対策: 人類拡散と遺伝学的多様性. 熱帯
2000: 33; 45-51.
- 金子明. 見えてきた島嶼マラリア制圧戦略.
JICA フロンティア 2000: 10; 7-8.
- 金子明. タムタム (ヴァヌアツ). 熱帯 1999:
32; 288.
- (著書)
- 金子明. マラリア. 亀山正邦, 高久史磨編.
今日の診断指針, 第5版. 東京: 医学書
院 2000.
- 金子明. フィールドにおける抗マラリア剤治
療効果モニタリング: *in vitro* マイクロテ
スト. 田辺和祐ら編. マラリア学ラボマニ
ュアル. 東京: 菜根出版 2000.
- 金子明. フィールドにおける抗マラリア剤治
療効果モニタリング: *in vivo* テスト. 田辺
和祐ら編. マラリア学ラボマニュアル. 東
京: 菜根出版 2000.
- 金子明. パヌアツ共和国. 松田朗ら編. 世界
の公衆衛生体系. 東京: 日本公衆衛生協会
2000.
- Kaneko A. Malaria on islands. Human and
parasite diversities and implications for
malaria control in Vanuatu [Thesis].
Stockholm: Karolinska Institute; 1999.
- 小早川隆敏, 戸塚恭一, 金子明, 四方啓裕,
増田和茂, 岡部信彦. 改定・感染症マニ
ュアル-小早川隆敏編. 東京: マイガイア
1999.
2. 学会発表
- 金子明, George Taleo, Anders Björkman,
小早川隆敏. アネイチウム島におけ
る脾腫率の推移. 第41回日本熱帯医学
学会大会 プログラム抄録; 2000年11月
10-11日; 東京. 日本熱帯医学会雑誌
2000;28 (増刊号):275.
- 美田敏宏, 金子明, Georgia Taleo, Morris
Kalkoa, Anders Björkman, 小早川隆
敏. ヴァヌアツ島嶼熱帯熱マラリアに
対する pyrimethamine/sulfadoxine
治療効果の分子疫学的検討. 第41回日
本熱帯医学会大会 プログラム抄録;
2000年11月10-11日; 東京. 日本熱
帯医学会雑誌 2000;増刊号 28:277.
- Lum J.K, Kaneko A Kobayakawa T.
Population genetics and
epidemiology: Malaria in Vanuatu.
Program and Abstracts of the 41st
Annual Meeting of Japanese Society
of Tropical Medicine; 2000 Nov 10-
11; Tokyo, Japan. Jpn J Trop Med
Hyg 2000; 28(suppl): 278.
- Kaneko A, Taleo G, Mita T, Yamar S,
Perlmann H, Perlmann P, Ichimori K,
Kobayakawa T, Björkman A.
Eradication of malaria on an island of
Vanuatu. Work shop. Proceedings of
40th Annual Meeting of Japanese
Society of Tropical Medicine and 14th
Annual Meeting of Japanese
Association for International Health;
1999 Sep 3-5; Tokyo, Japan. Jpn J
Trop Med Hyg 2000;28:52.
- 金子明. 島嶼マラリア対策. ワークショップ.
第69回日本寄生虫学会大会; 2000年
4月4-6日; 島根. Parasitol Int 2000;
49(suppl): 25
- Kaneko A, Mita T, Takechi M, Nishiyama
A, Taleo G, Kalkoa M, Bergqvist Y,
Kobayakawa T, Björkman A.
Restricted diversity in the
Plasmodium falciparum
dihydrofolate reductase gene on
Vanuatu islands. The 69th Annual
Meeting of the Japanese Society of
Parasitology; 2000 Apr 4-6; Shimane,
Japan. Parasitol Int
2000;49(suppl):82.
- Kaneko A, Taleo G, Mita T, Yamar S,
Perlmann H, Perlmann P, Ichimori K,
Kobayakawa T, Björkman A.
Eradication of malaria on an island of
Vanuatu [Workshop]. Proceedings of
joint Conference, 40th Annual
Meeting of Japanese Society of
Tropical Medicine and 14th Annual
Meeting of Japanese Association for
International Health; 1999
September 3-5; Tokyo, Japan. Jpn J
Trop Med Hyg 2000; 28; 52.

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Akaki M. Nakano Y. Nagayasu E. Nagakura K. Kawai S. Aikawa M.	Invasive forms of <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Leishmania amazinensis</i> and <i>Trypanozoma cruzi</i> have a positive charge at their contact site with host cell.	Parasitol Res	87(3)	193-197	2001
大友弘士 早野真史	国内におけるマラリア治療と オーファンドラッグ	Prog. Med	21(2)	383-387	2000
Shiraishi S. Kanamura K. Takenaka Z.	Imaging for Uniformity of Lithium Metal Surface Using Tapping Mode- Atomic Force and Surface Potential Microscopy.	J Phys Chem B	105	123-134	2001
Sakihama N. Mitamura T. Kaneko A. Horii T. Tanabe K.	Long PCR amplification of <i>Plasmodium falciparum</i> DNA extracted from filter paper blots.	Exp Parasito	96	(in press)	2001
Kaneko A. Taleo G. Kalkoa M. Yamar S. Kobayakawa T. Börkman A.	Malaria eradication on islands.	Lancet	356	1560-1564	2000
Ishikawa H. Ishii A. Kaneko A.	The prevalence of <i>Plasmodium vivax</i> in Vanuatu Islands: Computer simulation of malaria control trials.	J Fac Environ Sci and Tech Okayama Univ	5	1-6	2000
金子明	南太平洋における島嶼マラリ ア対策：人類拡散と遺伝学的 多様性	熱帯	33	45-51	2000

研究成果の刊行物・別刷

20000529

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。