

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

マラリアの感染予防及び治療に関する研究

(H15―新興―22)

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 狩野繁之

平成18(2006)年 3月

目 次

I. 総合研究報告書	
マラリアの感染予防及び治療に関する研究	4
狩野 繁之	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	24
III. 研究成果の刊行物・別刷	33

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総合研究報告書

マラリアの感染予防及び治療に関する研究

主任研究者 狩野 繁之 国立国際医療センター研究所 部長

研究要旨 本研究の目的は、マラリアの感染予防及び治療のために、グローバルスタンダードに照らした最良な医療サービスの提供をわが国で如何に効果的に行えるかを学際的に研究し、国民の保健・医療・福祉の向上に具体的に貢献することである。3年間に亘り9人の分担研究者が連携し合い、以下の研究成果を得た。

「発生動向調査」

- (1) 1999年4月～2006年12月まで（本研究期間の3年間を最後に含む）の国内輸入マラリア届出症例748例の発生動向解析をおこない、推定感染地の危険度、国籍、年齢、性別などの統計解析を行った。近年では特に、小児のマラリア感染や Visiting Friends and Relatives のマラリアの問題が顕在化していることが判明した。これらの研究成果を、国立国際医療センター渡航者外来での医療（渡航相談等）に還元している。

「診断・治療開発」

- (2) 東大医科研病院で、血液標本顕微鏡検査、簡易診断キット、PCR診断の精度を比較検証し、簡易診断キットの有用性を提唱した。（本キットは、いまだ厚生労働省から診断法として認可されていない）
- (3) 新規抗マラリア薬マラロンやアーテミスイン誘導体の Combination Therapy (ACT) の臨床研究を慈恵医大で行い、その有用性を例証した。（マラロンは国内使用が厚生労働省から認められていないオーファンドラッグである）
- (4) サルを用いた重症化モデルで MRP/14 の脾腫への関与を示し、人での重症化指標として有用性を示した。今後モデル動物の開発研究は、総薬・ワクチン開発のために一層必要となると考えられる。
- (5) マラリア治療ガイドラインは「マラリア治療ハンドブック」として、典型的な症例報告を中心とした治療ガイドにした。今後の活用が期待される。

「予防・防疫」

- (6) 「マラリア予防ガイドライン」を刊行し、およそ4,000部を無料頒布した。マラリア予防・治療の実地医家から良い評判を得ている。おもな送付先は下記の通り：世界各国日本大使館診療室、国内全ナショナルセンター・国立病院機構病院、全国空港・港湾検疫所、防衛庁陸上幕僚衛生部、防衛医科大学校、JICA 健康管理室、日本赤十字者国際医療救済部、海外勤務健康管理センター提携全企業海外医務室等、日本熱帯医学会全会員
- (7) 国立国際医療センター渡航者健康管理室・渡航外来や東大医科研外来で、予防ガイドラインに則った予防相談を実践し、その効果を評価した

「防蚊・流行対策」

- (8) 常温揮発性ピレスロイド練り込み蚊帳による、吸血回避効果の評価実験成果を得た。新しい製品としての開発が望まれる。
- (9) アジアの主要な媒介蚊 *An. dirus*, *An. minimus*, *An. stephensi* の発育零点は、9.4度、9.3度、5.7度で、長崎近隣に定着する可能性は否定された。しかし、石垣島では厳寒期も3種の定着は十分に可能で、温暖化によるマラリア流行に注意が必要である。

「創薬・ワクチン開発」

- (10) クロロキン・キニーネの耐性を解除する作用に優れる新規ピペラジン誘導体を7種類得た。薬剤耐性マラリア治療薬開発のための重要な基礎的な知見と考えられる。
- (11) 既存の抗生物質等（ファンギゾン、グリオトキシン）の抗マラリア効果を初めて立証し、それら臨床応用を提唱した。薬剤耐性マラリア治療のための具体的代替法として評価できると考える。
- (12) 徐放性マラリアワクチン開発のための材料（ナノパーティクル）合成に成功した。本材料の抗原のワクチン候補抗原としての解析も進み、合剤の特許も開示できた。一層の研究開発の必要性を感じている。

分担研究者

木村幹男 国立感染症研究所感染症情報センター室長
岩本愛吉 東京大学医科学研究所教授
吉田正樹 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部講師
建野正毅 国立国際医療センター医療協力局課長
竹内 勤 慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室教授
奥 浩之 群馬大学工学部材料工学科助教授
松本芳嗣 東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
高木正洋 長崎大学熱帯医学研究所教授

A. 研究目的

わが国における輸入感染症の制御という課題は、地球規模での新興・再興感染症の猖獗の状況に鑑みて、厚生労働行政上の重要な懸案である。なかでもエイズ、結核と並んで世界最大の感染症であるマラリアは、その疾病の経過や重篤性という意味で、他のあらゆる感染症に増して、感染の予防や治療に重大な関心が払われてしかるべきである。本研究の背景は以下の通りである。

- 1) 世界の熱帯・亜熱帯を中心に、新たな薬剤耐性マラリアの分布が拡散している
- 2) わが国からの同マラリア流行地域への海外渡航者数が再び増加し始めている（H16年度、1,683万人）
- 3) 渡航者の日本国内（帰国後）や海外（渡航中）でのマラリア発症例数（特に後者）の増加が報告されている。
- 4) 現在わが国では、マラリアの治療に用いることができる薬剤が限られている（薬価収載・保険適用になっているのは、ファンシダール、メフロキン、キニーネの3種のみ）
- 5) さらに予防薬として国内で処方できるのはメフロキンのみである。
- 6) 国内症例で、熱帯熱マラリアで重症化する例が目立っている（死亡例も最近報告された）
- 7) 上記それぞれの課題を国内で克服するために、マラリアの感染予防及び治療に関するきめの細かい政策医療研究が必要である。
- 8) 研究成果の開示と還元をもって、国民への医療サービスの向上をはかる喫緊の必要性がある。
したがって、当該申請研究の目的は、マラリアの感染予防及び治療のために、グローバルスタンダー

ドに照らした最良な医療サービスの提供をわが国で如何に効果的に行えるかを学際的に研究し、国民の保健・医療・福祉の向上に具体的に貢献することである。

B. 研究方法

「情報収集」国内外のマラリアの疫学・臨床研究に関する徹底した情報の収集をおこなうと共に、わが国で優先されるべき独自の予防及び治療に関する技術開発を行う。

「成果還元」収集したデータを基盤として、その情報の開示と啓蒙活動を行うことで、薬や診断法へのアクセスルートを確保する。すなわち、1) わが国のマラリアの感染予防ガイドラインを頒布し、その有用性に関する臨床研究を行う。また、2) マラリア治療ガイドラインの作成を行う。

「高位到達目標」当該研究の成果が医療の現場に効果的に反映されることで、1) わが国から海外に渡航する国民のマラリア感染の不安を取り除く。さらには、2) わが国のマラリア患者数（死亡数）を着実に減少させる。

これらの流れを確保するために原資となる分担研究課題は3年間一貫して下記のテーマを踏襲した。

- (1) 国内におけるマラリア発生动向調査
(分担研究者：木村)
- (2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究
(分担研究者：岩本)
- (3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究
(分担研究者：吉田)
- (4) 国外におけるマラリア流行調査
(分担研究者：建野)
- (5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究
(分担研究者：狩野)
- (6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究
(分担研究者：竹内)
- (7) マラリア予防・治療の効果判定に係る研究
(分担研究者：奥)
- (8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究
(分担研究者：松本)
- (9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究
(分担研究者：高木)

(倫理面への配慮)

研究全般を通しては、原則的にはヘルシンキ宣言における臨床研究の基準を遵守した。

臨床検体を利用した研究者は、患者に対する事前の十分なインフォームドコンセントを書面で取るとはもちろんのこと、各主任・分担研究者が所属する研究機関の「倫理委員会」等の承認を得た。また、外国における臨床研究や検体の採取にあたっては、同様にカウンターパートとなる病院や研究機関の倫理委員会等の承諾を得た後に行った。

疫学研究に関わる研究遂行にあたっては、我が国の文部科学省、厚生労働省が共同で作製した「疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日)(平成16年12月28日全部改正)(平成17年6月29日一部改正)」に従い、流行地における疫学調査研究にも同様にあてはめた。それぞれの国・地域における対象となる住民や患者の不利益になることの無いように最大限の配慮をおこなったことは当然である。なお、マラリア患者からの問診やアンケート調査は、原則として匿名化し、研究の成果の中にあつて本人の特定ができないように細心の注意を払った。また患者個人に帰結するような遺伝学的な背景に関する研究も行わなかった。すなわち、研究対象者に対する不利益や危険性を伴うような状況は想定されず、よって倫理面での問題が起きる可能性は少ないと判断された。

動物実験も行ったが、これに関しては「実験動物の飼養及び保管等に関する基準(昭和55年総理府告示第6号)」に則り、動物実験を行う施設毎の「動物実験に関する基本方針」、「動物実験施設管理運営規程」等を十分に遵守して研究を遂行した。

C. 研究結果

(1) 国内におけるマラリア発生動向調査

1) 感染症発生動向調査

1999年4月～2005年12月末の期間に、感染症発生動向調査の元で報告された症例を解析対象とした。ただし、2005年については確定データでなく、2006年1月末現在の暫定データである。「日本人」の定義は、備考欄に特に記載のない場合は、「最近数年間の主な居住地が日本国内となっている者」とした。感染症発生動向調査では該当する疾患の発生を迅速に届け出ることが目的であり、転帰を報告することは一義的目的ではないが、届け出時点での死

亡の記載がなされることもあるので、それによる死亡例の把握を行なった。

診断から届け出までの期間については、1999年4月～2003年11月(診断後7日以内の届け出)、2003年12月～2004年、および2005年(いずれも診断後直ちに届け出)の3期に分けて比べた。また、同じ3期に分けて、発病から初診までの期間(patient's delay)、初診から診断までの期間(doctor's delay)についても比較した。

マラリア全体としては2000年のピーク以降、減少傾向がみられた。型別では、熱帯熱マラリア、三日熱マラリアともに2000年にピークを示したが、その後減少傾向を示した。しかし最近3年間でみると、三日熱マラリアは年々減少を続けたのに対して、熱帯熱マラリアは漸増を示した。また、「日本人」以外の報告が30～36%と多くみられた。

推定感染地域としてはアフリカ、アジア、オセアニア、南米の順に多かった。アフリカでは熱帯熱マラリアが75%を占めたが、アジアでは三日熱マラリアが70～75%を占めた。オセアニアでも三日熱マラリアが60～70%と多くみられた。卵形マラリアと四日熱マラリアは少なかった。平均年齢は33歳で男女間に差はなく、20～39歳が68%と多くを占めた。ただし、10歳未満と60歳以上の者の割合は最近増加傾向がみられた。小児については、VFRsでの帯同と思われる症例がみられた。

死亡例をマラリア型別にみると、半数が熱帯熱マラリアであったが、残り半数は型別不明であった。人口動態統計では感染症発生動向調査よりも多くの死亡例が報告されていたが、やはり半数が型別不明であり、また、年齢が分かっている者の中では、3分の1が80歳以上の高齢者であった。

発病から初診までの期間は、渡航者のマラリアに関する認識を反映すると思われるが、1999年4月～2003年11月では5.9日(±9.6)、2003年12月～2004年では4.5日(±4.6)、2005年では3.0日(±2.3)と短縮傾向がみられた。しかし、医療従事者の認識を反映すると思われる初診から診断までの期間については、上記の3期でみるとそれぞれ1.8日(±5.7)、2.4日(±5.9)、1.9日(±8.4)と変らない傾向であった。診断から届け出までの期間を上記の3期でみると、それぞれ3.9日、1.4日、2.3日であり、2003年11月の感染症法改正直後には短縮したが、その後は延長した。

2) 他の統計資料の利用による渡航先別罹患率等

マラリアによる死亡例をより確実に把握するため、人口動態統計（厚生労働省）の資料も用いた。

また、日本人渡航者の渡航先については、1999年4月～2000年では出入国管理統計年報（法務省統計）のデータを用いたが、2001～2005年はそれが不可能となったので、国際観光振興機構発表の資料を参考にした。

日本人の渡航先別マラリア罹患率については、分母となる国別渡航者数の把握が困難となりつつある。さらに、渡航先での滞在期間についてのデータは入手できない。そのような限界を念頭に置きつつ、算出してみると、渡航者10万人当たりアフリカでは210人、アジアでは2人、オセアニアでは430人、南米では4人と結果であった。この様に、オセアニアではアフリカよりもマラリア罹患率が高かったが、一方型別にみると、オセアニアでは三日熱マラリアが殆どを占めることから、熱帯熱マラリアの罹患率に限ると、オセアニアはアフリカと同等かそれ以下と考えられた。

3) 届け出用紙における記載項目の検討

英国でのマラリア届け出用紙（D. Bradley氏）、さらに、輸入感染症の国際的なサーベイランスネットワークである国際旅行医学会（ISTM）GeoSentinel（C. Reed氏）、ヨーロッパTropNetEurop（T. Jelinek氏）の届け出用紙を入手し、検討した。

（2）抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

東京大学医科学研究所附属病院の豊富なマラリア診療経験を生かし、1) H15年度はマラリア予防に関する追跡調査、2) H16年度は電子メールによる旅行医学相談の開始、3) H17年度はマラリアの診断方法の比較を行った。

1) 過去の診療録をもとに、マラリア予防薬を投与した旅行者の追跡調査、マラリアの診断方法の精度の解析を行い、日本におけるマラリア予防および診療の問題点を解析した。

2) また、わが国では、旅行者が気軽に健康相談ができかつ熱帯感染症専門医の対応できる医療機関が少ないという問題がある。そこで、2004年2月1日より当診療科のホームページ「輸入感染症に関する相談」上に熱帯病に関する相談窓口を設け、熱帯地域に渡航する旅行者からの電子メールによる健康相談を受け付けることを試みた。マラリア予防にメ

フロキンを処方した症例に関しては、郵送によるアンケート調査を行った。

マラリア予防のメフロキンは服薬率が不良で、その原因に同剤の副作用頻度の高さが関連していた。各種診断方法の比較を行ったところ、簡便な抗原検査キットは感染赤血球が少ない症例で陰性となることが明らかになった。電子メールを利用した輸入感染症相談に関しては、2004年21件、2005年26件の相談を受けた。そのうち、6例は当院外来を受診し、1例は入院加療となるなど、一定の成果を上げることが出来た。

3) 過去のマラリア症例で、塗抹標本の原虫感染赤血球数、簡易診断キット、PCRによる診断の精度を検討した。1997年3月から2006年1月までの期間に東京大学医科学研究所附属病院を受診し、PCR法でマラリアであることが最終的に確定した34例を対象とした。塗抹標本では、マラリア原虫の種別にかかわらず、90%以上で鏡検陽性であった。抗原検査キットでは、Pfは70%以上の陽性率であったが、それ以外は50%以下と診断率が低かった。

（3）わが国における重症マラリアの治療に関する研究

1994年から2005年に東京慈恵会医科大学附属病院で診療した輸入マラリア患者100例の中で、WHO重症マラリア基準（2000年）を1つ以上満たした重症例9例と非重症例31例の臨床像を解析し、加えて重症例9例の治療成績について検討した。また、非重症例の中で、メフロキン単独投与群6例、アーテスネート（経口）+メフロキン投与群7例、アトバコン/プログアニル合剤投与群11例の治療成績を比較し、その中で重症例に使用できる可能性を検討した。

重症例の要診断（当院受診）日数は平均10.0日で、非重症例3.0日に比べ有意に長かったが、年齢、推定感染地、予防内服などの状況に関しては両群間に有意差は認めなかった。重症例9例の内訳は脳症単独または脳症と急性腎不全等の併発6例、重症正球性貧血1例、黄疸（重症肝不全）1例、高原虫血症（5%以上）単独1例であった。感染性腸炎合併例を除いた患者の中で下痢を認めたのは重症群55.6%となり、非重症例11.1%に比べ有意に高率であった。痙攣、意識障害は重症例でそれぞれ22.2%、77.8%の患者に認められた。重症例の平均末梢血原虫寄生率は10.3%、ASTは平均79.9 IU/l、LDHは平均657.9 IU/l、総ビリルビン値は平均3.3

mg/dl で非重症例に比べ有意に高かった。重症例の血小板数は平均 $56.5 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、血清総蛋白値は平均 6.1 g/dl、血清ナトリウム値は 132.5 mmol/l で、非重症例に比べ有意に低かった。重症例の平均入院期間は 41.5 日で非重症群 10.0 日に比べ有意に長かった。重症例 9 例に対して、キニーネの点滴静注例は 7 例で、追加投与としてアーテスネート投与 1 例、アーテスネート+ミノサイクリン投与 1 例、メフロキン投与 2 例、メフロキン+ミノサイクリン投与 1 例、アトバコン/プログアニル合剤投与 2 例であった。7 例中 2 例に肝機能障害を認めた。アーテスネート投与は 2 例で、追加投与としてメフロキン投与 1 例、ミノサイクリン投与 1 例であった。2 例とも高度肝機能障害を併発し、その原因を確定できなかったが、薬剤性肝障害は否定できず、アーテスネート投与が関与した可能性も示唆される。いずれも投与においてもマラリア原虫の消失とともに軽快し、死亡例や再発例は認めなかった。非重症例の治療成績では、発熱消失時間 (FCT)、原虫消失時間 (PCT) はメフロキン単独投与例で 60.5 時間、45.7 時間、アーテスネート(経口)+メフロキン投与例では 45.6 時間、39.9 時間、アトバコン/プログアニル合剤投与例では 103.3 時間、70.0 時間であり、アーテスネート(経口)+メフロキン投与例で発熱消失時間、原虫消失時間ともに最も短かった。薬剤投与中の一時的な赤血球原虫感染率の上昇はアトバコン/プログアニル合剤投与例で 15 例中 3 例に認めた。副作用では肝機能障害が多く、メフロキン単独投与例では 6 例中 3 例、アーテスネート(経口)+メフロキン投与例では 7 例中 5 例、アトバコン/プログアニル合剤投与例では 11 例中 4 例に認めた。

(4) 国外におけるマラリア流行調査

マラリアの治療の面からの基本的対処方針は、早期診断早期治療であることは現在でも変わっていない。ベトナム、ラオス、カンボジアにおいては、各ドナーの国家マラリア対策への機材、技術訓練の面からの支援によって、全国的に公的末端医療機関の診断レベルの質的向上が認められている。さらに近年、DIPSTICK といわれているマラリア簡易診断法が普及しているため、検査技師のいない末端医療施設でも検査ができる場合が多い。また県レベルの病院でも、顕微鏡を使用した検査にあわせて行われる場合も多く、検査の質の向上に繋がっている。

邦人が一旦重症化した場合の治療、患者管理については、末端医療施設ではいまだ問題が多いといえる。ラオスやカンボジアでは県レベルでも、十分な対処がなされているとはいえない。これに対しては IMCI アプローチにマラリアを含ませるなどの試みによって改善が始まったばかりであるため、問題がある状態が続くことが予想される。

一方、Newton らの調査 (1999-2000 年) によると、メコン圏 5 カ国の市場の 38% のアーテスネートは偽薬剤であったと報告されている。また 2003 年にはカンボジアでキニンとテトラサイクリンの合剤の偽薬剤がみついている。2002 年より WHO が中心にメコン圏 5 カ国で 36 箇所のセンチネルサイトを設定しモニターを開始し、USAID の支援によって各国独自で薬剤のモニターを行えるよう機材供与と技術支援が開始された。又各国の法整備なども検討されているが、偽薬剤の広まりは現在も深刻な状態がつづいている。近年、アーテスネートを製造している中国の製薬会社が、市場価格を下げることで、偽薬剤の広がりを食い止めると表明され期待がもたれている。

2005 年には WHO 主導のもと、アジアにおいても各国でマラリア治療の国家指針の改定が行われた。これはアーテスネイトと他薬剤の合剤を第一選択薬とするものである。しかしながら、コアテム等の合剤についてはラオスやカンボジアにおいては 3 次病院において普及に至っているとはいえない。これは一般に高価であるために、援助による配布以外には一般には使われにくい現状があるからである。WHO では 2006 年には、Private Sector との協調によって世界的に安価に入手可能な薬剤にしている。しかしながら現在マラリア流行が深刻な貧困僻地では村落の民間治療の現場では、末端医療施設では殆ど普及していないのが現状であろう。

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究

1) 薬剤耐性マラリアの疫学

まず TaqMan リアルタイム PCR 法を用いて、熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性に強く相関すると考えられている耐性関連点変異遺伝子 *pfcr* を指標として、同一サンプル中に混在する感受性型/耐性型の比率を検出するアッセイシステムの構築を行った。*pfcr* は、野生型の遺伝子は感受性型であるが、SNP により 76 番アミノ酸のリジンがスレオニンに変異すると耐性型 (K76T) の表現型を示すと

考えられている。両型の原虫の混合比をリアルタイム PCR の測定値から推定することが可能であった。

同 PCR 法を用いて、タイ・ミャンマー国境地帯の熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性 *in vitro* フェノタイプが、*pfprt* T76 および *pfmdr 1* Y86 の SNP と強い相関を示すことも解明した。同様の所見がフィリピンの流行地でも判明しつつある。

ラオスのマラリア流行地では、ピリメサミン/サルファー剤合剤の耐性原虫の拡散状況を *in vivo* 耐性試験でまず解明し、同薬による治療が耐性分布状況をかえて悪化させていることを生殖母体陽性血症の分布を指標に証明した。一方ラオスへの *in vitro* 薬剤感受性試験の技術移転を行い、高いクロロキン耐性マラリアの分布を報告した。

2) 薬剤耐性マラリアの治療学研究

新規薬剤の臨床研究としては、マヒドン大学の熱帯熱マラリア患者 180 人の open randomized study で、新規 ACT としての dehydroartemisinin と piperazine の合剤の有効性を証明し、さまざまな病態の臨床研究を通してその指針を記載した。

薬剤の開発研究では、抗真菌薬の応用で、薬剤耐性マラリアの治療に有効性を持つ治療方法を開発しようと試み、*in vitro* の培養系でその有用性を評価した。用いた薬剤は、アンホテリシン B とグリオトキシンの 2 剤である。グリオトキシンおよびアンホテリシン B は、培養系でクロロキン感受性・耐性の両株の増殖を阻害することが判明した。特にグリオトキシンは原虫プロテオソームのキモトリプシン活性を低下させることを証明し、アンホテリシン B は原虫の早期栄養体に特異的に抗原虫作用を示すことが分かった。

(6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究

ジベンゾスベリルー、ジフェニルアセチルー及びジフェニルメチルピペラジン誘導体 (DSP, DAP, DMP) を 28 化合物合成した。これらの DSP, DAP, DMP は、何れもクロロキンが有効に働かない感染状態の動物に用いた。すなわち、*Plasmodium chabaudi* (As strain : chloroquine - resistant (3CQ)) を ICR マウス (雌 4-5 週齢、20-25g) に 5×10^6 個/0.2ml のマラリア原虫感染赤血球を 0.85% 生理的食塩水にて調製しマウス尾静脈より接種し、マラリア原虫接種 72 時間後に、クロロキンを生理的食塩水にて最終濃度が 0, 3mg/kg/0.1ml になるよう調製し、0.1ml 腹腔投与した。ク

ロロキンはその後 24 時間おきに 3 回同様に投与した。試験化合物は生理的食塩水にて最終濃度が 20~50 mg/kg/0.1ml になるよう調製し、感染後 96 時間、120 時間、144 時間に経口投与した。効果判定は経時的に感染赤血球数を計数することにより行った。

グルタチオン総量の定量は DNTB 法に準じて行った。その結果グルタチオン総量は、感染状態、クロロキンの投与、耐性解除剤の投与により、影響を受けることが判った。DSP、DAP、DMP 及びクロロキンは直接的に還元型グルタチオンの生成を抑制する作用を有していた。

キニーネについては BALB/c マウスを用い、*Plasmodium chabaudi* (As strain : chloroquine - resistant 及び sensitive) で同様に検討した。クロロキン耐性株は、キニーネに対しても耐性を有しており、DSP はこの耐性も解除した。感受性株では、DSP はキニーネの増感作用を示した。ICR マウスでは感受性株感染致死モデルは構築できなかった。

(7) マラリア予防・治療の効果判定に係る研究

マラリア感染者に対する予防・治療効果の判定材料に関し研究を行い、下記の成果を得た。

1) 人工抗原ペプチドの製造方法

(a) 合成研究

Pf 患者の診断に有効な人工抗原を純粋かつ大量に化学合成する技術開発を行った。この人工抗原は 22 残基または 16 残基のポリペプチドから構成されている。患者血清を用いた ELISA 検査より、この抗原は日本人に多い急性期患者の診断に特に有効であることや病態の経過を見るのに適していることがわかった。また製造方法の徹底的な改良を行い、大量合成 (500 ミリグラム (約 1000 人分)) に必要な技術開発に成功した。

2) 人工抗原ペプチドを用いた微粒子デバイスの作成

人工抗原ペプチドのナノデバイス化を行った。(a) 生分解性ナノ微粒子、(b) 金ナノ微粒子、(c) マイクロビーズを作成した。これらは、感染診断材料、徐放性ワクチンとしての利用が可能である。

(a) 徐放性微粒子

マラリア流行地ではマラリア原虫に絶えず感染することで免疫機構を維持し、重症化を防いでいると考えられる。この環境を再現するために、人工抗原を体内で一定期間放出する徐放性人工抗原を作成した。即ち、ポリ乳酸グリコール酸共重合体とゼラチ

ンを用いた W/O/W エマルジョンにより抗原ペプチドをマイクロカプセル化することに成功した。得られたマイクロカプセルは球形で最も小さな微粒子で数百 nm、大きな微粒子で 20 μ m 程度になった。大きな微粒子の場合、1 ヶ月程度の徐放期間があると予想される。

(b) 金微粒子

人工抗原ペプチドを金ナノ微粒子に担持させることに成功した。この微粒子は Au(III) 化合物、シスチン、人工抗原ペプチド (0.0022 μ mol) を水中で混合し、還元することで得た。金ナノ粒子は水溶性のあることが特徴で、プラズモン共鳴により紫色を呈色する。高倍率な (5 万倍) 走査電子顕微鏡観察からおよそ 100 nm の粒径を持つことがわかった。しかし精製した金微粒子は水にやや溶けにくくなること、免疫反応と競合して血清成分と金微粒子が反応すること、の 2 点から実用的なデバイスとするにはまだ改良を必要としている。

(c) マイクロビーズ

本研究で開発された人工抗原配列とメタクリル酸モノマーを用いて、 γ 線を用いた放射線重合により球形のマイクロビーズを作成することができた。これは実際に 96 穴のマイクロプレート上で患者血清、健康なボランティアの血清により、反応性の異なることが明らかとなった。即ち実用的な検査デバイスの作成に成功した。

3) クロロキン耐性に関する蛋白分子

世界に於ける薬剤耐性マラリアの拡散は極めて急速である。これに対応するべく 2 種類の原因蛋白質 (PfCRT と HRP-II) について合成研究を行った。

(a) クロロキントランスポーター (PfCRT)

Pf に於けるクロロキンへの薬剤耐性には、PfCRT と呼ばれる膜蛋白質の部位突然変異が主な原因として考えられている。本研究では突然変異部位の化学合成を行った。薬剤耐性型の変位部位は結晶構造とを得ることに成功した。またこれはクロロキンと相互作用することも明らかとなった。

(b) ヒスチジンリッチプロテイン II (HRP-II)

熱帯熱マラリアの感染キットに最も多く用いられている蛋白分子、HRP-II は His-His-Ala 配列の繰り返し構造から構成され、原虫体内で発生する遊離ヘムの無毒化に作用している。クロロキンは HRP-II とヘミンの相互作用を阻害すると考えられている。この HRP-II について、合成化学的に分子改変を行

い、小分子量でも HRP-II と同様な生理活性 (ヘミンとの相互作用) を観測できた

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

本研究分担者は、リスザルが熱帯熱マラリア病態モデルやワクチン評価系モデルとして有用な実験動物であることを示した。すなわち、

1) 摘脾した感染リスザルから得られた新鮮感染赤血球 (IRBC) を大量 (5×10^7 IRBCs) に接種した感染リスザルは昏睡を来し、致死的な重症熱帯熱マラリアを発症した。

2) ヒト熱帯熱マラリアにおけると同様の臨床所見 (発熱、貧血、脾腫) に加え、脳性マラリアにおける sequestration および ring haemorrhage などの主要な病理組織学的変化を再現することができた。

3) 一方、新鮮感染赤血球の接種量を少なくすることにより (2×10^7 IRBCs)、初感染に耐過、その後の再接種に対し抵抗性を示す自然耐過モデルを作出することができた。

4) これらのリスザルモデルを用いて、感染早期におけるリスザルの脾臓の病理組織学および免疫組織化学的解析を行った。その結果、

(a) 重症モデルおよび自然耐過モデルの両方の感染リスザルで、感染早期 (5~9 日目) の赤脾髄において単核細胞の著しい集簇がみられ、免疫組織化学的解析により、これら単核細胞が MRP8/14 陽性マクロファージであることを明らかにした。

(b) MRP8/14 は soluble form として血中に放出されることから知られている。そこで、感染リスザルの血中 MRP8/14 レベルをヒト MRP8/14 ELISA kit (Buhlmann) を用いて測定したところ、重症モデルおよび自然耐過モデルの両方の感染リスザルにおいて、感染赤血球率の上昇とともに MRP8/14 レベルも増加した。

(c) 重症モデルの感染リスザルでは感染前に比べて死亡時に著しく高値を示し、自然耐過モデルの感染リスザルでは、感染赤血球率がピークに達した時に MRP8/14 も最も高値を示し、原虫の消散とともに MRP8/14 レベルは感染前と同等のレベルに減少した。

5) 以上で得られた知見をもとに、タイ人マラリア患者の血漿中の MRP8/14 濃度を ELISA 法にて測定した。コントロールとして日本人健常者の血漿を用いた。患者を熱帯熱マラリア患者と三日熱マラリア患者に分け、熱帯熱マラリア患者を WHO

の規定に基づいて重症度でグループ分けした。その結果、

(a) MRP8/14 濃度は各々 severe malaria 患者 (75.5 ± 14.8 ug/ml)、moderate severe malaria 患者 (45.7 ± 9.4 ug/ml)、mild malaria 患者 (25.1 ± 5.3 ug/ml)、vivax malaria 患者 (13.4 ± 2.1 ug/ml)、日本人健常者 (2.0 ± 0.4 ug/ml) で、マラリア患者の血漿 MRP8/14 濃度が日本人健常者に比べて高値であった。

(b) また、熱帯熱マラリア患者の MRP8/14 濃度は三日熱マラリア患者よりも高値を示した。

(c) さらに、MRP8/14 濃度は熱帯熱マラリアの重症度と相関した。

以上を要約すると、感染早期の脾臓において、MRP8/14 陽性マクロファージの著しい増加が認められ、かつ血中 MRP8/14 レベルも増加することを明らかにした。これらの成果をもとに、マラリア患者の血中 MRP8/14 濃度を測定したところ、重症度と相関することが示された。

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

1) 温暖化に伴う熱帯熱マラリア媒介蚊の日本への分布拡大リスク評価実験

初年度はアジアの主要なマラリア媒介蚊である *Anopheles dirus*, *An. minimus*, *An. stephensi* について、気温と幼虫発育速度の関係を吟味し発育零点の推定を行った。温暖化の進行に伴うこれら熱帯性疾病媒介蚊の日本への分布拡大が懸念されている点を考慮し、より現実的な成果を得るべく実験は恒温・恒湿下の室内ではなく長崎市の屋外自然条件下で実施した。3種とも4月から10月の気温条件下（長崎市）では発育を完了し成虫が羽化することが確かめられた。3種の発育零点は各々摂氏 9.4 度 (*An. dirus*)、9.3 度 (*An. stephensi*)、5.7 度 (*An. minimus*) であった。長崎市では平均気温が 10 度以下の日が冬季の 78%、5 度以下の日も 36% を占める。このことから現状で供試した3種のマラリア媒介蚊が長崎とその近隣に定着する可能性はほぼ否定された。但し、国内でも石垣島では厳寒期も 10 度以下になることがないので温度条件だけからみれば3種の定着は十分に可能で、現実には *An. minimus* は普通種として定着している。

2) マラリア媒介蚊の吸血を回避するための新しい試み、空間忌避剤の導入

第2, 3年次は、マラリア媒介蚊の吸血習性を考

慮した空間忌避剤による吸血回避効果の臨地評価実験をインドネシアロンボク島において実施した。その結果、従来から使われており何処でも入手し易い蚊取り線香では、1巻きで8時間人囀への吸血襲来を抑制出来ることが判った。但し、加熱する必要と共に火災の危険があること、匂いや毎夜更新しなければならぬ問題などが指摘された。一方、新しく開発されたピレスロイド（メトフルトリン）は、常温揮発性で加熱の必要がなく無臭なため、徐放性さえ保証出来れば空間忌避剤として有望と考えられた。そこで先ずメトフルトリン 200mg を含浸させた多層構造の濾紙を用いて予備実験を行ったところ、80%以上の吸血襲来阻止効果を得た。続いて効果の持続期間を延ばすためにいくつかの試行実験を繰り返した。これまでのところ合成樹脂製のメッシュに薬剤を練り込んだものを 2x2m 当たり 2 個吊り下げた状態で、屋外でも最長 12 週間まで有効に吸血を阻止し出来ることが確認されている。

D. 考察

(1) 国内におけるマラリア発生動向調査

最近の感染症発生動向調査の結果をみても、熱帯熱マラリアには注意が必要であり、特にアフリカへの渡航ではマラリア予防対策、とくに予防内服を勧めるべきであると考えられる。マラリア全体の罹患率としては最も高いと思われるオセアニアでは、三日熱マラリアが多くを占めるが、熱帯熱マラリアもある程度みられることから、やはり予防対策、予防内服を考慮すべきであると思われる。しかし、渡航先別マラリア罹患率を正確に算出するためには、さらなる検討が必要である。

医療従事者に対しては迅速にマラリアの診断、とくに熱帯熱マラリアの診断を付けることの重要性を啓発すべきである。高齢者では重症化・死亡の危険が高いことも認識すべきである。また、海外渡航者に対する有益なアドバイス提供のために、マラリアの届け出をより迅速に行なう必要がある。

日本人海外渡航者の変化（高齢者の渡航など）、国際的な人的移動の多様化、活発化の現状に鑑み、出生歴、居住歴、渡航歴などの詳細を把握できる様々なマラリアの発生動向調査が望まれる。

今後とも、感染症発生動向調査におけるマラリアの動向を解析し続け、問題点を把握し、海外渡航者や医療従事者への効果的な啓発、有効な公衆衛生学

的施策に結びつける必要がある。また、日本からの渡航者におけるマラリア予防対策、特に予防内服の実態につき、継続的に調査する必要がある。

(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

本邦ではマラリア予防にメフロキンが処方可能であるが、旅行者の服薬率は低く、副作用頻度が高く、より飲みやすい薬剤の導入が望まれた。

Pf に対する抗原検査キットの検出感度は NOW^R が非常に鋭敏であったが、OptiMAL^R は感染赤血球数 100/ μ l 以上でなければ陽性とならなかった。Pv に対しては、NOW^R と OptiMAL^R とも感染赤血球数 1,000/ μ l 程度と推測された。予防内服薬や受診に先行して抗マラリア薬を内服している患者では感染赤血球数が少なく、抗原検査キットの結果だけでは否定し得えず、診断に際して注意が必要であることが明らかとなった。

電子メールによる旅行相談は当院への入院に到った相談例もあり、旅行者の健康および安全の確保のために今後も継続していく必要があると考えられた。

マラリアの感染予防・治療にあたっては、適切な診断法の適用があつて初めて、適正な抗マラリア薬の選択に辿り着くことが結論付けられる。

(3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究

重症例は非重症例と比較したとき、WHO 重症マラリア基準の項目では痙攣、意識障害を高率に認め、末梢血原虫寄生率、血清ビリルビン値が高値であった。下痢、血小板数減少、血清総蛋白値低下、AST 値上昇、LDH 値上昇、血清ナトリウム値低下は WHO 重症マラリア基準にあげられていないが、日本人重症熱帯熱マラリア患者に特徴的な所見であると考えられた。また、重症例においてキニーネ点滴静注の有用性が確認された。アーテスネート(経口) + メフロキン投与例が発熱消失時間、原虫消失時間ともに短く、アーテスネートの即効性が確認され、今後、非経口療法の効果が期待されるが、肝機能障害の併発について検討が必要である。

(4) 国外におけるマラリア流行調査

上記のような状況が明らかになったため、邦人旅行者は、やみくもな自己診断と治療はさけるべきであるとあらためて示唆される。すなわち、現地における診断レベルは格段に改善されているため、発熱などのマラリア疑いの症状ができれば速やかに医療機関にて診断をして、マラリア感染が確認されれば、各国の首都の国立医療機関にアクセスすることを最

低限考慮されたい。またラオス、カンボジア、ミャンマー等であれば可能な範囲でタイの推奨されている医療機関での治療を考慮していくことが必要と考えられた。

しかしながら脳性マラリアなどの重症マラリアの場合は、むやみな患者の搬送を考えるより抗マラリア剤の早急な投与が重要と考えなければならないことも忘れてはならない。状況に応じた判断が関係者間で必要と考えられた。

邦人が、このような流行地域でマラリアを発症した場合、たとえアーテスネートと他薬剤の合剤が入手されたとしても、現状では各国 2 - 3 次医療施設以上での治療を推奨せざるをえない。なぜなら、包括的小児疾患管理 (IMCI) 等の末端医療機関での一般的治療の改善は十分でないため、マラリアの治療においても質の改善は十分に行われていない地域が多々みられるからである。しかしながら、県レベル (2 - 3 次医療施設) での改善はされつつあるため、薬が安価になり普及がみられれば、今後マラリアに関しての治療の状況は大きく変わっていくことも予想される。

しかしながら、重症マラリアの治療に関しては、マラリアだけでなく他合併症の治療等、医師の患者管理が重要な要素となっているため、各国の中核病院以上での治療が依然として望まれるのはいうまでもないことは最後に付け加えなければならない。

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究

TaqMan リアルタイム PCR 法は、薬剤耐性マラリアのマーカーを指標として、その感染率、genotype を定量的に示してくれるので、本法を疫学的な調査で応用して行けば、薬剤耐性マラリアの疫学に関わる有用な情報を得られるものと考えられる。特にメコン川流域における薬剤耐性マラリアの分布は、世界のマラリアの疫学動態を占う上で極めて注目を浴びているが、われわれの研究結果として、着実なクロロキン耐性、ファンシダール耐性が証明でき、一方マラロンの耐性は現在のところ確認できないことが分かった。また、フィリピンにおける薬剤耐性の分布も、世界の耐性マラリアの拡散を考える上で貴重なデータを提示している。わが国からの渡航者への予防、治療を行う上で、薬剤の選択に重要な示唆を得るためには、アジアの流行地における薬剤耐性マラリアの疫学データの集積、国際学会等における新規治療法に関する情報収集を精力的に続

けていけないといけない。

グリオトキシンおよびアンホテリシンBは、すでに確立された抗真菌薬として使用されているので、本剤がマラリアの治療に有効であることが判明したことは、世界に再興する薬剤耐性マラリアに対する新規薬剤の開発に増して、喫緊の課題に対応するために有用であると考えられた。一方、ACTを中心とした治療法の開発が、いま世界の大きな潮流となっているが、本法のわが国への適切な導入無くして、安全で安心なマラリア患者の臨床管理は望めない。

(6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究

薬剤耐性の一因として、GSHを介した酸化ストレスのeffluxの亢進が考えられ、この為、1つの薬剤に耐性を獲得すると、同時に多剤に対しても耐性を獲得すると考えられる。DSPはキニーネ耐性も解除し、多剤耐性の解除についても期待される。DSPは感受性株に対しても抗マラリア薬増感作用を示し、感染症に汎用性があると思われる。以上まとめると、

1) マウス治療モデルで、DSP、DAP、DMPの耐性解除効果が確認され、臨床応用の可能性が支持された。又、マウス治療モデルでの耐性解除効果は、構造最適化検討の因子となることを確認した。

2) 薬剤耐性の一因に酸化ストレスのGSHを介したeffluxがあり、DSPはこのeffluxを抑制するものと考えられる。このことから、DSPは多剤耐性の解除作用が期待できる。

3) クロロキン、DSP、DAP、DMP どれも還元型グルタチオンの生成を阻害していた。

(7) マラリア予防・治療の効果判定に係る研究

開発生成した材料を用いることで、日本人に多い急性期患者の予防・診断・治療時に於ける薬剤効果の判定に役立つことが期待される。具体的に、

1) 徐放性微粒子に関しては、今後、抗原ペプチドの徐放挙動を精密に制御(持続的・間欠的)させることを計画している。

2) クロロキン耐性に関与する蛋白分子は、これらの合成ペプチドを用いることで、薬剤選択や免疫診断の実用的な分子デバイスとして用いることができると考えている。

3) クロロキントランスポーター(PfCRT)は、マラリア感染者に適した薬剤を選択するための検査デバイスとして発展が可能である。また、ヒスチジンリッチプロテインII(HRP-II)を用いて、新規な

免疫診断デバイスの作成を計画している。

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

MRP8/14は遊走阻止因子関連タンパク(MRP)8および14のヘテロダイマーで、機能は未だ不明だが、リウマチや膀胱炎やオンコセルカ症等の様々な急性の炎症に関連していることが知られている。MRP8および14はマクロファージ、好中球が産生することが知られ、MRP8/14はsoluble formとして血中に放出されることが知られている。マラリア患者で高値を示した血中MRP8/14濃度は、脾臓マクロファージが主な産生細胞であることが示唆される。これらのことから、MRP8/14が熱帯熱マラリアの重症度の指標の一つとして有用であることが示唆された。マラリアの病態形成機序の解析にリスザルモデルが有用であり、ワクチン評価系モデルとしても有用な実験動物であると考えられる。

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

3年間の調査と実験を通し、1) 温暖化に伴う熱帯熱マラリア媒介蚊の日本への浸襲リスクを評価出来た。また、2) 住民の日常生活における行動を蚊帳ほどには制限しなくてすむ、媒介蚊を殺すことが少ないために薬剤に対する抵抗性の発達をも抑制出来る可能性がある、という二つのメリットを有する感染リスク低減手法を、常温揮発性ピレスロイド含浸メッシュの導入による吸血回避空間創成という形で提案出来た。

E. 結論

3年間の研究をとおして、各分担研究者が互いに連携しあって、その成果を具体的なマラリアの診断及び治療の現場に還元できる様なアウトプットとして示すことができたと考えている。

特に班全体の成果として特記すべきことは、「マラリア予防のためのガイドライン」を作製し、頒布してその評価・研究を行ったことにある。平成17年6月までの8ヶ月間に国際医療センタートラベルクリニックに渡航相談に訪れた52人のクライアントの内、ガイドラインに沿ったマラリア予防の適用があると判断されたのは27人であった。この内7人には軽微な副作用(嘔気、耳鳴り、頭痛など)が認められた。しかしながら、予防内服グループにマラリア感染者はでなかった。一方適用が無いと判断された25人の主な根拠は、滞在の長さ、副作用への不安、基礎疾患の合併などであった。わが国から

の渡航者の旅行形態はきわめて複雑になってきており、渡航スケジュールのバラエティーに合わせたマラリア予防は、ガイドラインの遵守だけでは追いつかない例も散見された。このような臨床研究を通して、「マラリア予防ガイドライン」はその適用に関する限り、効果的な医療提供に結びつくための道筋を示していると考えている。同ガイドラインの評価研究は、タイ国で開催された国際熱帯医学会、日本感染症学会などで報告した。

マラリアの治療ガイドラインは、「マラリア治療ハンドブック」という冊子にまとめて典型的な症例の呈示を行ったが、今後も本ガイドラインの効果的な利用が望まれるところである。

今後考えられる新しい課題としては、

- 1) ガイドラインに従ったマラリアの予防効果に関する臨床研究を一層進展すること
 - 2) アーテスネートの併用療法 (ACT) の、わが国での有用性に関する臨床研究
 - 3) 薬剤耐性マラリア及び重症マラリアの治療マニュアルの作成
 - 4) 小児、妊婦等、特別なグループのマラリア予防・治療に関する研究
 - 5) 創薬・ワクチン開発にむけた重症化機序のさらなる解明
 - 6) 媒介蚊の生態等に対応したマラリア防除法の対策に関する研究
- などをあげることができる。

最後に、3年間を通じた当該研究の行政施策への貢献をまとめる。

- 1) 国内のマラリア患者感染管理対策の充実による政策医療「国際的感染症」への貢献
- 2) 日本の渡航者の、安心して安全なマラリア予防に関する医療サービスの提供〔特にマラリア流行地へ赴任する JICA 専門家、JOCV 隊員、外務省職員、自衛隊員等〕
- 3) わが国への新規抗マラリア導入 (薬価収載・保険適用) のための基礎データの集積
- 4) 重症化阻止による医療費の削減と国民の生命を守ることに直接的に貢献
- 4) 政策医療「国際医療協力」としての開発途上国のマラリア流行対策への国際貢献
- 5) 自然災害等によるマラリアの突発的流行の行政的リスク管理への貢献

以上

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizuno Y, Kawazu S, Kano S, Watanabe N, Matsuura T, Ohtomo H: In-vitro uptake of vitamin A by *Plasmodium falciparum*, *Annals Trop Med Parasitol* 97(3): 237-243, 2003
- 2) Krudsood S, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, Silachamroon U, Treeprasertsuk S, Kano S, Brittenham GM and Looareesuwan S: Comparative clinical trial of two-fixed combinations dihydroartemisinin-naphthoquine trimethoprim (DNP) and artemether-lumefantrine (Coartem/ Riamet) in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand, *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 34(2): 316-321, 2003
- 3) Hatabu T, Kawazu S, Suzuki J, Valenzuela RF, Villacorte EA, Rivera PT and Kano S: *In vitro* susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates to chloroquine and mefloquine in southeastern Mindanao Island, the Philippines, *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 34(3): 546-551, 2003
- 4) 狩野繁之、増田剛太: マラリア、病理と臨床、21 (臨時増刊号)、208-214, 2003
- 5) 狩野繁之: マラリア: 新世紀の感染症学 (上) —ゲノム・グローバル時代の感染症アップデート—、*日本臨床* 61 (Suppl 2): 598-602, 2003
- 6) 狩野繁之: 薬剤耐性マラリア、新世紀の感染症学 (下) —ゲノム・グローバル時代の感染症アップデート—、*日本臨床* 61 (Suppl 3): 214-220, 2003
- 7) Kimura M: Vaccination and malaria prophylaxis for international travelers. *Health Eval Promot* 31: 2814-2817, 2004
- 8) 日谷明裕, 木村幹男: 特集 プライマリケアのための寄生虫症および動物媒介疾患. トピックス. マラリア治療の落とし穴. *治療* 86:2814-2817, 2004
- 9) 木村幹男: 感染症の診断・治療ガイドライン

- 2004]. 四類感染症. マラリア. 日本医師会雑誌 132 卷 (臨時増刊 No. 12) :164-169, 2004
- 10) 木村幹男, 中村哲也, 名和行文: 特集 国際化時代の感染症対策—海外渡航者の感染症. [診断・治療の実際] 研究班の薬剤保管体制と熱帯病・寄生虫薬物治療の動向. クリニカルプラクティス 23:1050-1053, 2004
 - 11) 吉川晃司, 大友弘土ほか: 熱帯熱マラリアに対するアトバコン/プログアニル合剤 (マラロン®) の使用経験. 日本臨床寄生虫学会雑誌 15: 84-86, 2004
 - 12) Thongthien P *et al.*: Malaria; Manual for Arrangement of Learning Activities Primary School Grade 4-6. OBEC, Ministry of Education and ACIPAC, Mahidol University, Thailand, 2003 (ISBN 974-91575-2-4)
 - 13) Thongthien P *et al.*: Malaria; Additional Textbook for Primary School Students. OBEC, Ministry of Education and ACIPAC, Mahidol University, Thailand, 2003 (ISBN 974-91662-5-6)
 - 14) Kobayashi J *et al.*: The effectiveness of impregnated bed net in malaria control in Laos. *Acta Trop* 89(3), 299-308, 2004
 - 15) Kano S and Kimura K: Trends in malaria cases in Japan, *Acta Tropica* 89(3): 271-278, 2004
 - 16) Taguchi N, Hatabu T, Yamaguchi H, Suzuki M, Sato K, Kano S: *Plasmodium falciparum*: Selenium-induced cytotoxicity to *Plasmodium falciparum*, *Exp Parasitol*, 106, 50-55, 2004
 - 17) Na-Bangchang K, Krudsood S, Silachamroon U, Molunto P, Tasanor O, Chalermrut K, Tangpukdee N, Matangkasombut O, Kano S, Looareesuwan S: The pharmacokinetics of oral dihydroartemisinin and artesunate in healthy Thai volunteers, *Southeast Asian J Tropical Med Pub Health* 35(3), 575-582, 2004
 - 18) Katakai Y, Chiabchalard R, Komaki-Yasuda K, Kawazu S, Singhasivanon P, Krudsood S, Looareesuwan S, Kano S: Application of real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis for detection and discrimination of malaria parasite species in Thai patients, *Southeast Asian J Tropical Med Pub Health* 35 (supple 2): 10-14, 2004
 - 19) Hatabu T, Kawazu S, Kojima S, Singhasivanon P, Krudsood S, Looareesuwan S, Kano S: A pilot field trial of an *in vitro* drug susceptibility test using the AnaeroPack malaria culture system on the Thai-Myanmar border, *Trop Med Health* 32(4): 335-337, 2004
 - 20) 畑生俊光, 田口直, M. Kaiissar Mannoor, 渡辺久実, 當眞弘, 狩野繁之: 野外調査地における熱帯熱マラリア *in vitro* 薬剤感受性試験の応用—ラオス人民民主共和国におけるマラリア疫学調査—, 熱帯, 221-225, 2004
 - 21) 田沼順子, 大塚一美, 井上康子, 鳴戸弘, 岡慎一, 木村哲, 狩野繁之: シンポジウム「わが国の海外政策と臨床寄生虫学」青年海外協力隊における寄生虫感染対策, *Clinical Parasitology*, 15(1), 16-18, 2004
 - 22) 狩野繁之: マラリアの現状と予防・治療法, 日本医事新報, 第4166号, 109-111, 2004
 - 23) 木村幹男, 狩野繁之: 輸入マラリアの現状と治療・予防, 感染症, 34(2), 29-39, 2004
 - 24) 木村幹男, 狩野繁之: 輸入感染症, 治療, 86(増刊号), 506-508, 2004
 - 25) 狩野繁之: 薬剤耐性マラリアの分子メカニズムと疫学, 医学のあゆみ—特集: 抗菌薬 UPDATE, 209(9), 564-568, 2004
 - 26) 狩野繁之: マラリア, 図説感染症シリーズ, 医療, 58(7), 431-433, 2004
 - 27) 狩野繁之, 木村幹男: マラリアの輸入は続く, 保健の科学, 46(8), 574-578, 2004
 - 28) 堀井俊宏, 松本芳嗣, 太田伸生: マラリア原虫のアキレス腱を標的とする SE36 マラリアワクチンの開発 (Development of SE36 malaria vaccine targeting at Achilles heel antigen of *Plasmodium falciparum*), *細胞工芸学雑誌*, 23(7): 785-790, 2004
 - 29) Nga PT, Parquet MC, Cuong VD, Ma S-P, Hasebe F, Inoue S, Makino Y, Takagi M,

- Nam VS & Morita K: Shift in Japanese encephalitis virus (JEV) genotype circulating in northern Vietnam: implications for frequent introductions of JEV from Southeast Asia to East Asia. *J General Virol* 85:1625-1631, 2004
- 30) Tuno N, Milki K, Minakawa N, Githeko A, Yan G, Takagi M: Diving ability of *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) larvae. *J Med Entomol* 41(4): 810-812, 2004
- 31) Suwonkerd W, Overgaard HJ, Tsuda Y, Chowprom S, Tuno N, Prajakwong S, M Takagi: Changes in malaria vector densities over a twenty-three year period in Mae Hong Son Province, Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 35(2): 316-324, 2004
- 32) Argueta TBO, Kawada H, Takagi M: Spatial repellency of metofluthrin-impregnated multilayer paper strip against *Aedes albopictus* under outdoor conditions, Nagasaki, Japan *Med Entomol Zool* 553: 211-216, 2004
- 33) Kawada H, Maekawa Y, Tsuda Y, Takagi M: Laboratory and field evaluation of spatial repellency with metofluthrin impregnated paper strip against mosquitoes in Lombok Island, Indonesia. *J Amer Mosq Cont Assoc* 20(3): 292-298, 2004
- 34) Kawada H, Takagi M: Photoelectric sensing device for recording mosquito host-seeking behavior in the laboratory. *J Med Entomol* 41(5): 873-881, 2004
- 35) 日谷明裕, 木村幹男. マラリア予防におけるスタンバイ治療の位置づけ. *日本醫事新報* No. 4225: 26-31, 2005
- 36) Miura T, Kimura M, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Wataya Y, Nakamura T, Iwamoto A. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. *Am J Trop Med Hyg* 73: 599-603, 2005
- 37) Kimura M, Sakamoto M., Adachi T, Sagara H: Diagnosis of febrile illnesses in returned travelers using the PC software GIDEON. *Travel Med Infect Dis* 3: 157-160, 2005
- 38) 川上桂子, 木村幹男, 橋本迪子, 青木和子, 浜田 勝, 谷畑健生: 日本人渡航者のマラリア予防対策についての状況. *厚生指標* 52(4): 23-27, 2005
- 39) Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, Hamada M.: Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. *Travel Med Infect Dis* 4: 81-85, 2006
- 40) 木村幹男, 狩野繁之. 臨床検査 Yearbook 2006. 臨床微生物 (感染症学) に関する基礎知識 - 認定臨床微生物検査技師への道しるべ -. 第 2 章 注目される感染症. 7. マラリア. 臨床病理レビュー 特集第 134 号 : 75-82, 2006
- 41) Matsumura T, Fujii T, Miura T, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Iwamoto A, Nakamura T. Questionnaire -based analysis of mefloquine chemoprophylaxis for malaria in a Japanese population. *J Infect Chemother* 11: 196-8, 2005
- 42) 吉田正樹, 吉川晃司, 他: 慈恵医大病院におけるマラリア症例の検討. *日本臨床寄生虫学会雑誌* 16(1), 2005 (in press)
- 43) 大友弘士, 野崎正勝, 他: ワクチン接種・治療の実際 - マラリア. *Progress in Medicine* 26 : 23-27, 2006
- 44) Okabayashi H, Thongthien P, Singhasvanon P, Waikagul J, Looreesuwan S, Jimba M, Kano S, Kojima S, Takeuchi T, Kobayashi J, Tateno S: Keys to success for school-based malaria control program in primary school in Thailand. *Parasitol Int*, 2006 (in press, available on line)
- 45) Petsuvan R, Phompida S, Kobayashi J: The situation of malaria and its control in Lao PDR. In: *Asian Parasitology vol.6: Malaria in Asia*, edited by Kano S, Tongol-Rivera P, FAP Journal Ltd, Chiba, 85-104, 2005
- 46) Hatabu T, Takada T, Taguchi N, Suzuki M,

- Sato K, Kano S: Potent plasmocidal activity of a heat-induced reformulation of deoxycholate-amphotericin B (Fungizone) against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 49(2): 493-6, 2005
- 47) Krudsood K, Kano S, Looareesuwan S: Malaria in Thailand. In: *Asian Parasitology* vol.6: Malaria in Asia. Kano S, Rivera PT ed., FAP Journal Ltd, Chiba, 1-84, 2005
- 48) Hatabu T, Vanisaveth V, Taguchi N, Kobayashi J, Mannoor MK, Watanabe H, Toma H, Phompida S, Kano S: A pilot field survey of in vitro drug susceptibility on *Plasmodium falciparum* in Lao PDR. *Trop Med Hlth* 33: 103-4, 2005
- 49) Omi K, Kuriyama K, Yamada K, Oku H, Kano S, Sato K, Suzuki M, Katakai R: Synthetic study of antigenic peptide having a partial sequence from *Plasmodium falciparum* enolase, In: *Peptide Science 2004*, Shimohigashi Y. ed., The Japanese Peptide Society, Osaka, pp637-40, 2005
- 50) Hatabu T, Kawazu S, Kojima S, Sato S, Singhasivanon P, Looareesuwan S, Kano S: *In vitro* susceptibility and genetic variations for chloroquine and mefloquine in *Plasmodium falciparum* isolates from Thai-Myanmar border. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 36: 73-9, 2005
- 51) Mannoor MK, Vanisaveth V, Keokhamphavanh B, Toma H, Watanabe H, Kobayashi J, Hatabu T, Taguchi N, Hongvangthong B, Phetsouvanh R, Phompida S, Kano S, Sato Y: Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 36(5): 1092-5, 2005
- 52) Tangpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet W, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, Silachamroon U, Wilairatana P, Phongtananant S, Kano S, Looareesuwan S: An open randomized clinical trial of Artekin vs artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 36(5): 1085-91, 2005
- 53) Hatabu T, Hagiwara M, Taguchi N, Kiyozawa M, Suzuki M, Kano S, Sato K. *Plasmodium falciparum*: The fungal metabolite gliotoxin inhibits proteasome proteolytic activity and exerts a plasmodicidal effect on *P. falciparum*. *Exp Parasitol* 112(3): 179-83, 2006
- 54) Susomboon P, Maneerat Y, Dekumyoy P, Kalambaheti T, Iwagami M, Komaki-Yasuda K, Kawazu SI, Tangpukdee N, Looareesuwan S, Kano S: Down-regulation of tight junction mRNAs in human endothelial cells co-cultured with *Plasmodium falciparum* -infected erythrocytes. *Parasitol Int.* 2006 (in press, available on line)
- 55) 石橋康子、狩野繁之、岡 慎一、高橋康雄、渡辺清司、広瀬英治、中野貴司、鈴木紘一：国際的寄生虫症の臨床感染制御に関する研究—国立病院機構・国立高度専門医療センター共同臨床研究—, *Clin Parasitol* 16(1), 2005 (in print)
- 56) 狩野繁之：マラリア、感染症予防必携、第2版、山崎修道、他、監修、財団法人日本公衆衛生協会、東京、371-376, 2005
- 57) 狩野繁之：原虫感染症・マラリア、疾患別最新処方、第4版、矢崎義雄、菅野健太郎監修、メジカルビュー社、東京、728-729, 2005
- 58) 狩野繁之：マラリアの新しい薬、クリニカルトピックス, *BIO Clinica*, 20(11), 83-87, 2005
- 59) 狩野繁之：マラリア予防・治療ガイドライン、感染症、35(5), 13-18, 2005
- 60) 狩野繁之：海外旅行とマラリア、化学療法の領域、21(10), 81-86, 2005
- 61) 狩野繁之、鈴木守：輸血後発熱が認められ、その後急速に傾眠傾向、意識消失をきたした症例、症例に学ぶEBM 指向輸血検査・治療、大戸斉、他編、医師薬出版株式会社、東京、pp.166-170, 2005
- 62) 小林正規、今井栄子、早川枝季、竹内勤：マラリアなどの原虫検査、検査と技術 33(11)(増

- 刊号) , 1161-1165, 2005
- 63) 竹内勤: マラリア治療薬の開発研究—人類史全般に亘って脅威を与え続けてきた疾病との戦いの最前線、Pharma VISION NEWS, NO.5, 2005
- 64) N. Emori, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis of Sequential Polydepsipeptide Microspheres as a Controlled Drug Delivery System. In: Peptide Science 2004, Y. Shimohigashi, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, 621-624, 2005
- 65) K. Shichiri, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis and properties of a thermo-responsive polydepsipeptide containing Hmb (2-hydroxy-3-methylbutanoic acid) residues. In: Peptide Science 2004, Y. Shimohigashi, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, 633-636, 2005.
- 66) H. Oku, K. Kuriyama, K. Omi, K. Yamada, and R. Katakai. N-tert-Butoxycarbonyl-O-Benzyl-L-Threonyl-L-Proline Trichloro-ethyl Ester (Boc-L-Thr (Bzl) -L-Pro-OTce). Acta Cryst., E61, o3867-o3869, 2005
- 67) T. Suda, Y. Chida, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis and Properties of Sequential Depsipeptides for Drug Delivery System. In Peptide Science 2005, T. Wakamiya, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, 2005 (in press)
- 68) T. Morota, H. Oku, K. Yamada, and R. Katakai. Synthesis and Properties of a Model Peptide Containing Mutant Transmembrane Sequences from *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistant Transporter (PfCRT). In Peptide Science 2005, T. Wakamiya, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, 2005 (in press)
- 69) M. Hanyu, K. Yamada, H. Oku, and R. Katakai. Synthetic Study of Histidine-Rich Protein II Analogs from *Plasmodium falciparum*. In Peptide Science 2005, T. Wakamiya, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, 2005 (in press)
- 70) 松本芳嗣, 三條場千寿: 環境改変による感染症流行の危機—沙漠緑化と感染症の増加—、地球環境, 10(1): 59-69, 2005
2. 学会発表
- 1) Kano S: Imported malaria cases in Japanese travelers, International Conference on Malaria - Current Status and Future Trends, Chulabhorn Research Institute, Bangkok, Thailand, February 16-19, 2003
- 2) 畑生俊光, 河津信一郎, Elena A. Villacorte, 佐藤久美子, Pilarita T. Rivera, 狩野繁之: 熱帯熱マラリア原虫フィリピン・ミンダナオ島分離株における *pfprt* および *pfmdr 1* 遺伝子の多型の解析, 第72回日本寄生虫学会大会、久留米大学御井キャンパス, 2003.3.28-30.
- 3) 鈴木守, 狩野繁之: アジアのマラリアに関する諸問題, 第26回日本医学会総会、福岡, 2003.4.4-6.
- 4) 狩野繁之: シンポジウム—若い人の旅行医学: バックパッカー, 第2回日本旅行医学会大会、府中の森芸術劇場, 2003.4.18-19.
- 5) 狩野繁之: シンポジウム「輸入感染症の臨床的アプローチ」: マラリアの新しい診断・治療法, 第14回日本臨床寄生虫学会、長崎大学医学部記念講堂, 2003.6.21.
- 6) 狩野繁之: シンポジウム「旅行時の発熱性疾患」: マラリア, 第7回海外渡航者の健康を考える会大会、大阪国際会議場, 2003.7.11.
- 7) Rivera PT, Kano S, Kawazu S, Sarol J, Villanueva CT, Mirano D, Ikenoue N, Villacorte E, Escueta A, Valenzuela R: Virulence Markers of *Plasmodium falciparum*, The Philippine Society of Parasitology Scientific Meeting, Philippine Animal Health Center, Quezon City, Philippines, 23 August, 2003
- 8) 狩野繁之: 輸入マラリアの現状と対策, ワークショップ XIII 輸入感染症の今: ポーダーレス時代に生じた新しい問題, 第52回日本感染症学会東日本地方会・第50回日本化学療法学会東日本支部会・第86回日本細菌学会関東支部会合同学術集会、横浜ベイシェラトンホテル&

- タワーズ、2003.10.30-31.
- 9) Katakai Y, Chiabchalard R, Komaki-Yasuda K, Kawazu S, Looareesuwan S, Kano S: Development of a real-time PCR assay for identification of the four human malaria parasite species in mixed infections, Joint International Tropical Medicine Meeting 2003, Siam City Hotel, Bangkok, Thailand, 2003.12.2-4.
 - 10) Kimura M, Sakamoto M, Adachi T, Sagara H: Diagnosis of febrile illnesses in returned travellers using the PC software GIDEON. 5th Asia Pacific Travel Health Conference, Kuala Lumpur, 2004
 - 11) 木村幹男: ワークショップ「わが国のマラリア予防ガイドライン作成に向けて」. スタンバイ治療. 第45回日本熱帯医学会大会 2004年
 - 12) 木村幹男, 中村哲也, 大友弘士, 名和行文: 「熱帯病治療薬研究班(略称)」の過去および今後の3年間. 第45回日本熱帯医学会大会 2004年
 - 13) 日谷明裕, 木村幹男: ドイツにおける熱帯医学の資格認定制度. 第45回日本熱帯医学会大会 2004年
 - 14) 三浦聡之, 木村幹男, 鯉淵智彦, 中村仁美, 遠藤宗臣, 小田原隆, 中村哲也, 岩本愛吉: 過去10年間の症例解析から明らかになった輸入マラリアの特徴と問題点. 第45回日本熱帯医学会大会 2004年
 - 15) 木村幹男, 中村哲也, 大友弘士, 名和行文: 熱帯病・寄生虫症の診療における「熱帯病治療薬研究班(略称)」の役割. 第74回日本感染症学会西日本地方会総会 2004年
 - 16) 三浦聡之, 木村幹男, 鯉淵智彦, 中村仁美, 遠藤宗臣, 小田原隆, 中村哲也, 岩本愛吉: 過去10年間の症例解析から明らかになった輸入マラリアの特徴と問題点. 第45回日本熱帯医学会、2004
 - 17) 吉川晃司: 旅行者感染症の現状と対応、臨床現場における対応. 第19回日本環境感染症学会総会シンポジウム(2004年2月、東京)
 - 18) 吉川晃司, 大友弘士ほか: 合併症のない日本人熱帯熱マラリア患者に対するアトバコン/プログアニル合剤とアーテスネート・メフロキ
ン併用療法の治療成績. 第78回日本感染症学会総会(2004年4月、東京)
 - 19) 吉川晃司, 大友弘士ほか: 熱帯熱マラリアに対するアトバコン/プログアニル合剤(マラロン®)の使用経験. 第15回日本臨床寄生虫学会総会(2004年6月、東京)
 - 20) 吉川晃司, 大友弘士ほか: 日本人重症熱帯熱マラリア患者の臨床的特徴. 第53回日本感染症学会東日本地方会総会(2004年10月、新潟)
 - 21) 大友弘士, 吉川晃司, 吉田正樹: 過去3年間に慈恵医大に入院したマラリア患者の治療状況. 第52回日本化学療法学会総会(2004年6月、沖縄)
 - 22) 岡林広哲, Pimpimon Thongthien, Pratap Singhasivanon, 塚本勝之, 小林潤, 狩野繁之, 小島莊明, 竹内勤: タイ国ミャンマー国境における小学校でのマラリア予防教育の効果. 第19回日本国際保健医療学会総会、2004
 - 23) 片貝祐子, Rachatawan Chiabchalard, 駒木-安田加奈子, Sornchai Looareesuwan, 河津信一郎, 狩野繁之: リアルタイムPCRを利用したマラリア原虫各種有用遺伝子検出システムの開発. 第73回日本寄生虫学会大会、群馬県民会館、2004.4.3~4.
 - 24) Tanuma J, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Kimura S, Oka S, Kano S: A retrospective study of malaria infections in International Medical Center of Japan, 5th Asia Pacific Travel Health Conference, Sunway Lagoon Resort Hotel, Malaysia, 2004.10.4-7.
 - 25) Katakai Y, Chiabchalard R, Yasuda KK, Kawazu SI, Singhasivanon P, Krudsood S, Looareesuwan S, Kano S: Correlation Between parasite densities and intensities of visible lines of the immunochromatographic test or copy numbers from a real-time PCR assay, 5th Asia Pacific Travel Health Conference, Sunway Lagoon Resort Hotel, Malaysia, 2004.10.4-7.
 - 26) Hatabu T, Kawazu S, Kojima S, Singhasivanon P, Looareesuwan S, Kano

- S: *In vitro* drug susceptibility and genetic variation of *Plasmodium falciparum* isolates from Thai-Myanmar border, Joint International Tropical Medicine Meeting 2004, Ambassador Hotel, Bangkok, Thailand, 2004.11.29.-12.1.
- 27) 田口直、畑生俊光、高田剛、狩野繁之、佐藤久美子：Amphorericin B の抗マラリア効果の検討、第73回日本寄生虫学会大会、群馬県民会館、2004.4.3~4.
- 28) 上田晃弘、吉田邦仁子、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊地嘉、狩野繁之、岡慎一、木村哲：熱帯熱マラリア“エクリプスタイプ”の一例、第78回日本感染症学会総会、東京ドームホテル、2004.4.4~7.
- 29) 田沼順子、上田晃弘、吉田邦仁子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊地嘉、岡慎一、木村哲、狩野繁之：当センターにおけるマラリア症例の検討、第78回日本感染症学会総会、東京ドームホテル、2004.4.4~7.
- 30) 片貝祐子、駒木一安田加奈子、河津信一郎、狩野繁之：リアルタイム PCR 法による熱帯熱マラリア原虫クロロキン耐性関連遺伝子 *pfcr* 耐性型/感受性型の定量的検出システムの開発と疫学応用、第19回日本国際保健医療学会総会、国際協力機構国際協力総合研究所、2004.10.9~10.
- 31) 岡林広哲、Pimpimon Thongthien, Pratap Singhasivanon, 塚本勝之、小林潤、狩野繁之、小島莊明、竹内勤：タイ国ミャンマー国境における小学校でのマラリア予防教育の効果、第19回日本国際保健医療学会総会、国際協力機構国際協力総合研究所、2004.10.9~10.
- 32) 倉辻忠彦、狩野繁之、西田美佐、松下竹次、佐藤典子、小宅泰郎、Stephen Chowdhury, Tran Tan Tram, Nguyen Trong Lan, Le Dang Ha, Pham Than Thuy, Ung Sam Anh, Soc Touch：小児マラリアの統合管理による診断、第19回日本国際保健医療学会総会、国際協力機構国際協力総合研究所、2004.10.9~10.
- 33) 狩野繁之：マラリア予防ガイドライン作成の目的、第45回日本熱帯医学会大会、北里大学薬学部、2004.10.15~16.
- 34) Osa Y, et. al., Structural Modification of Dibenzosuberanylpiperazine and Diphenylacetyl- piperazine Derivatives Mainly for Efficient Reduction of Chloroquine Resistance in *Plasmodium chabaudi*, World Conference on Dosing of Antiinfectives Dosing the Magic Bullets and the Ehrlich Symposia (2004)
- 35) 長由美子、他：芳香族ピペラジン誘導体の母核の構造変換と、マラリアの耐性解除作用の相関関係、日本熱帯医学会大会 (2004)
- 36) 宮田善之、他：ジベンゾスベラニルピペラジン誘導体のマラリアの耐性解除作用とグルタチオン量の変化、日本熱帯医学会大会 (2004)
- 37) 奥浩之、鈴木宏、山田圭一、片貝良一：Peptide Models of Trans-Membrane Sequences from *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistance Transporter Protein (PfCRT)、第73回日本寄生虫学会、前橋、2004.4.4
- 38) 石原亜矢、畑生俊光、奥浩之、鈴木守、佐藤久美子：Anti-Malarial Activity of the Components from Natural Plants、第73回日本寄生虫学会、前橋、2004.4.4
- 39) 小見和人、栗山圭祐、山田圭一、奥浩之、狩野繁之、佐藤久美子、鈴木守、片貝良一：熱帯熱マラリア原虫由来エノラーゼの部分配列を含む人工抗原ペプチドの合成研究、第41回生体関連化学シンポジウム、東京、2004.10.9
- 40) 小見和人、栗山圭祐、山田圭一、奥浩之、狩野繁之、佐藤久美子、鈴木守、片貝良一：Synthetic Study of an Antigenic Peptide Having a Partial Sequence from *Plasmodium falciparum* Enolase、第41回ペプチド討論会、福岡、2004.11.1
- 41) 江森野歩、奥浩之、山田圭一、片貝良一：Synthesis of Sequential Polydepsi-peptide Microspheres as a Controlled Drug Delivery System、第41回ペプチド討論会、福岡、2003.11.3
- 42) 七里一彰、奥浩之、山田圭一、片貝良一：Synthesis and Properties Thermo-

- Responsible Polydepsipeptide Containing Hmb (2-hydroxy-3-methyl-butanoic acid) Residues、第 41 回ペプチド討論会、福岡、2004.11.3
- 43) K. Omi, K. Kuriyama, K. Yamada, H. Oku, S. Kano, K. Sato, H. Suzuki, and R. Katakai. Solution Phase Synthesis of an Antigenic Peptide Having a Partial Sequence from *Plasmodium falciparum* Enolase. 1st Gunma International Symposium on Chemistry, Kiryu, JAPAN, 2004.11.6
- 44) K. Shichiri, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis and Thermoresponsible Properties of Elastin Model Depsipeptides. 1st Gunma International Symposium on Chemistry, Kiryu, JAPAN, 2004.11.6
- 45) 新垣奈々, Sukmawati Baski, 後藤康之, 八重樫順子, 佐伯圭一, 小野寺節, 相川正道, 松本芳嗣: *Plasmodium berghei* ANKA 株感染モデルの急性脾腫における MRP8 および MRP14 陽性マクロファージの関与、第 73 回日本寄生虫学会大会、2004 年 4 月 3~4 日、群馬
- 46) 西村祐貴子, 矢野亜紀子, 西山優子, 他. メフロキシン耐性熱帯熱マラリア原虫の耐性化機構の解析. 第 74 回日本寄生虫学会大会 2005 年
- 47) 古田隆久, 河津信一郎, 狩野繁之, 他. マラリア原虫の Peroxiredoxin による Toll-like receptor 4 の活性化. 第 74 回日本寄生虫学会大会 2005 年
- 48) Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, et al. Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. 9th Conference of the International Society of Travel Medicine. Lisbon, 2005
- 49) 吉田正樹, 大友弘士, 他: 原虫症の化学療法の進歩 - マラリア. 第 53 回日本化学療法学会総会シンポジウム、東京、2005 年 5 月
- 50) 吉田正樹, 吉川晃司, 他: 慈恵医大病院におけるマラリア症例の検討. 第 16 回日本臨床寄生虫学会総会、東京、2005 年 6 月
- 51) 吉田正樹, 大友弘士, 他: 熱帯熱マラリアにおける治療法の比較検討. 第 53 回日本感染症学会東日本地方会総会、東京、2005 年 10 月
- 52) 小林潤: アフリカで展開されるマラリア対策の展望、日本熱帯医学会総会、京都、2005
- 53) 野中大輔, 他: ラオス、ウドムサイ県モデル校における学校保健アプローチのマラリア教育の効果について 国際保健医療学会総会、東京、2006
- 54) Kano S, Kawazu S, Komaki-Yasuda K, Yano K, Looareesuwan S, Konno K, Hatabu T, Taguchi N, Sato K, Oku H, Katakai R, Suzuki M: Malaria vaccine candidate using enolase antigen of *Plasmodium falciparum*. Medicine and Health in the Tropics (XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria), Marseille, France, 11-15 September, 2005
- 55) Sanjoba C, Arakaki N, Looareesuwan S, Kano S, Matsumoto Y: MRP8/14 as a marker for severity in falciparum malaria, Medicine and Health in the Tropics (XVIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria), Marseille, France, 11-15 September, 2005
- 56) Naoshima-Ishibashi Y, Iwagami M, Kawazu S, Looareesuwan S, Kano S: Analysis of cytochrome b mutations in *Plasmodium falciparum* isolates in Thai-Myanmar border, 1st International Conference of the Journal of Travel Medicine and Infectious Disease, Royal College of Surgeons of England, London, UK, 10-11 November, 2005
- 57) Kano S: Treatment of malaria in Japanese travelers, Joint International Tropical Medicine Meeting 2005, The Grand Hotel, Bangkok, Thailand, 30 November - 2 December, 2005
- 58) Mizuno Y, Kanagawa S, Kudo K, Kano S: Chemoprophylaxis against malaria according to the guidelines for Japanese overseas travelers: current analyses at a referral hospital, The Grand Hotel, Bangkok, Thailand, 30 November - 2