

## マラリア撲滅計画とアフリカ

- ・ 1950年 第一回アフリカ・マラリア会議 (Kampala) : WHO and The Commission for Technical Cooperation in Africa South of the Sahara
  - ・ 論争的な状況 (特に、農村の状況をめぐって)
  - ・ 介入 (この場合、主たる手段は IRS ではあるが) が中途半端であれば、獲得免疫 (acquired immunity) を喪失させて、逆にマラリア罹患を悪化させる。
  - ・ 子供の罹患のコストは無視しえない。
  - ・ 疫病的なマラリア (特に、高地で起こりやすい) に対する介入には、異論は無かったが、'holoendemic' な地域に関して、意見の対立があった。
  - ・ 都市のマラリアに関して、IRS による介入の効果 (特に経済的效果) に異論は少なかった。

## 参考文献

- ・ 脇村孝平「アノフェレス・ファクターとヒューマン・ファクター—植民地統治下のマラリア防退:インドと台湾」見市雅俊ほか編『疾病・開発・帝国医療—アジアにおける病気と医療の歴史学』東京大学出版会、2001年。
- ・ 脇村孝平「人類史における生存基盤と熱帯—温帯熱帯・半乾燥熱帯・乾燥熱帯」杉原薫ほか編『歴史のなかの熱帯生存圏—温帯パラダイムを超えて』(講座 生存基盤論 第1巻) 京都大学学術出版会、2012年。
- ・ WHO, *Eliminating Malaria: Learning from the Past, Looking Ahead*, Progress & Impact Series, Number 8, 2011.
- ・ José A. Nájera, Matiana González-Silva and Pedro L. Alonso, 'Some Lessons for the Future from the Global Malaria Eradication Programme (1955–1969)', *PLoS MEDICINE*, Vol. 8, 1, 2011.
- ・ James L.A. Webb, Jr., 'Malaria and the Peopling of Early Tropical Africa', *Journal of World History*, Vol. 16, No. 3, 2005.
- ・ James L.A. Webb, Jr., *The Long Struggle against Malaria in Tropical Africa*, New York: Cambridge University Press, 2014.

## マラリア撲滅計画とアフリカ

- ・ 1955年 第二回アフリカ・マラリア会議 (Lagos, Nigeria)
  - ・ サブサハラ・アフリカでは、いわゆる GMPEP (Global Malaria Eradication Programme) に加わらないことを示唆。
  - ・ This conference considered that 'the physical, economic and developmental difficulties in Africa, combined with the high endemicity and prolonged transmission, justify the temporary exclusion of African south of the Sahara from the general proposals on the eradication of malaria made by the eight World Health Assembly' (*Report of the Second African Malaria Conference, 1956*)

## おわりに

- ・ 「マラリア撲滅計画」期の熱帯アフリカにおける教訓
  - ・ 垂直的アプローチの限界
    - ・ 公衆衛生の問題
    - ・ 現地社会の協力の不足
    - ・ 労働移動の影響
  - ・ 獲得免疫の問題 (アフリカ特有の問題)
    - ・ 要するに、中途半端な介入は、問題の解決にならないと考えられた。
  - ・ 薬物耐性の問題

## 分担研究報告書

西ケニアにおける熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性に関連する  
縦断的・網羅的遺伝子学的解析

分担研究者：五十棲 理恵 大阪市立大学

### 研究要旨

ビクトリア湖島嶼マラリア撲滅に向けた集団治療に関連して熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性関連遺伝子の分子疫学的研究を行っている。今回、中間報告として2012年1-2月、8月及び2013年8月に行ったフィールド調査で収集した血液濾紙サンプルを用いた *pfprt*、*pfmdr1*、*pfmrp1* 及び *K13-propeller* の多型解析の結果（一部）を示す。

### A. 研究目的

本研究の研究代表者が計画するビクトリア湖島嶼マラリア撲滅に向けた集団治療という介入研究に関連して、対象地域のマラリア原虫の薬剤耐性関連遺伝子の変遷を観察、解析することが目的である。

ケニアでは2004年から Artemisinin-based-combination therapies (ACTs) が熱帯熱マラリアを治療する際、第一選択薬として推奨されてきた。しかしながら、近年、カンボジア及び周辺の東南アジア諸国で ACTs の感受性低下を示す症例が報告されており、K-13 propeller の遺伝子変異との関連が強く示唆されている (*N Engl J Med* 2009, A. M. Dondorp et al., *Nature* 2014, F. Ariey et al.)。

### B. 研究方法

#### [研究材料]

a. 研究フィールド：ケニアのビクトリア湖島嶼及び沿岸 (Ngodhe 島、

Kibuogi 島、Takawiri 島、Mfangano 島及び沿岸の村落 Ungoye)

b. 期間：サンプル採取は2012年1-2月、8月、2013年8月、2014年3月、8月、2015年3月、8月及び2016年1-2月に行った。今後も1年に2回、継続して行う予定である。

#### [方法]

対象地域の住民にマラリア調査を行うことを周知し、参加希望者にはインフォームドコンセントを行い、同意を得て濾紙採血、G6PD Assay Kit-WST 検査を行った。

血液濾紙は後日、大阪市立大学で DNA 抽出を行った (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN)。また、マラリア原虫の有無と種の同定を行うためマラリア原虫 MtDNA の検出を PCR 法で行った。

熱帯熱マラリアの薬剤耐性に関連すると考えられる *pfprt*、*pfmdr1*、*pfmrp1*、*pfdhfr*、*pfdhps* 及び *K13-propeller* はシークエンス法を用

いて網羅的に解析した。

### C. 研究結果

薬剤耐性関連遺伝子 (*pfprt*, *pfmdr1*, *pfmrp1*) の多型解析 :

薬剤耐性関連遺伝子の多型解析は現在進行中である。表1に示す結果は解析を終えたサンプルのうち、異なる遺伝子型を持つ混合感染例を除いたものである。また、2008及び2009年のデータは研究代表者らが過去に同じ地域で熱帯熱マラリア原虫の遺伝子解析したときのものである。*pfprt* は2008-9年に比べて2012年は野生株が増えている傾向が見える。今後、解析数を増やして、統計学的優位差を確認したい。

#### K13-propeller 遺伝子の解析

近年、アルテミシンに対する耐性原虫の出現・伝播がカンボジアを中心とする東南アジアで報告されていたが、2014年にK13-propeller遺伝子とその耐性に関連していることがArieyらによって報告された。この報告によりK13-propeller遺伝子における点変異(特にC580Y, R539T及びY439H)が*in vitro*でのparasite survival rateや*in vivo*でのparasite clearance rateに相関すること明らかとなった。私達はケニアのビクトリア湖の島々(Kibuogi, Ngodhe, Takawiri及びMfangano島)及び湖畔の集落(Ungoye)で、マラリアの分子疫学調査を2012年以降継続して1年に1-2回行っており、このうち2012-2013年に収集したサンプルの一部をretrospectiveに解析した。この解析では539サンプルの

K13-propeller遺伝子の塩基配列を同定することに成功し、4種類の非同義置換と5種類の同義置換を確認することができた。これらの変異は5か所の調査地域で共有されるものは認められなかったが、Mfangano島で認められたA578S変異は同地域で半年の時間的解離を認める複数のサンプルで確認できた。今後、経時的にK13-propeller遺伝子のモニタリングを続けることはケニアでのアルテミシン耐性株の出現を早期に発見し、対策を講ずるために必要であると考えられる。

### D. 考察

マラウィでの報告によるとマラリア原虫のクロロキン耐性株はクロロキンの使用を中止し薬剤圧をなくすことにより大幅に減少し、野生株の割合が増えたとある(*J Infect Dis* 2010, M. K. Laufer et al.). 現段階での解析結果では島嶼部で得られた2時点において特にクロロキン耐性と強い関連性が指摘される*pfprt76T*及び*pfmdr186Y*の割合が大幅に低下していた。このことは、対象地域でクロロキンの消費が低下していることを示唆するものかもしれないが、季節(雨季、乾季)の違いを反映している可能性もあり、今後の継続的な解析が待たれる。

表 1

		<i>pfcr1(76 位)</i>		<i>pfmdr1(86 位)</i>		<i>pfmdr1(181 位)</i>		<i>pfmdr1(1246 位)</i>		<i>pfmrp1(876 位)</i>		<i>pfmrp1(1466 位)</i>	
		解析数	変異率(%)	解析数	変異率(%)	解析数	変異率(%)	解析数	変異率(%)	解析数	変異率(%)	解析数	変異率(%)
Kibuogi	2008.5-8	16	100	16	31.3	16	18.8	16	18.8				
	2012.1-2	18	27.8	12	8.3	11	27.3	14	21.4	22	36.4	22	54.5
	2012.8	9	11.1	8	0	8	50	8	12.5				
Ngodhe	2008.5-8	12	66.7	12	41.7	12	25	12	41.7				
	2012.1-2	10	60	10	20	9	22.2	10	20	11	18.2	11	81.8
	2012.8	14	21.4	17	11.8	17	23.5	17	23.5				
Takawiri	2008.5-8	17	76.5	14	14.3	15	40	16	25				
	2009.1	10	80	8	62.5	6	16.7	6	33.3				
	2012.1-2	17	47.1	10	10	14	35.7	14	21.4	18	33.3	17	70.6
	2012.8	7	14.3	2	0	2	50	3	33.3				
Ungoye	2008.5-8	53	52.8	52	34.6	53	37.7	52	21.2				
	2009.1	65	46.2	63	38.1	63	20.6	62	27.4				
	2012.1-2	60	30	55	9.1	54	42.6	54	11.1	37	21.6	38	65.8
Mfangano coast		73	38.4	62	8.1	57	33.3	64	15.6				
Mfangano land	2012.1-2	56	41.1	47	4.3	46	39.1	47	17				

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mita T, Culleton R, Takahashi N, Nakamura M, Tsukahara T, Hunja CW, Win ZZ, Htike WW, Marma AS, Dysoley L, Ndounga M, Dzodzomenyo M, Akhwale WS, Kobayashi J, Uemura H, Kaneko A, Hombhanje F, Ferreira MU, Björkman A, Endo H, Ohashi J.	Little polymorphism at the K13 propeller locus in worldwide Plasmodium falciparum populations prior to the introduction of artemisinin combination therapies.	Antimicrob Agents Chemother		In press	2016
Watanabe N, Kaneko A, Yamar S, Taleo G, Tanihata T, Lum JK, Larson PS. Shearer NBC.	A prescription for sustaining community engagement in malaria elimination on Aneityum Island, Vanuatu: an application of Health Empowerment Theory.	Malaria Journal	14	291	2015
Isozumi R, Fukui M, Kaneko A, Chan CW, Kawamoto F, Kimura M.	Improved detection of malaria cases in island settings of Vanuatu and Kenya by PCR that targets the Plasmodium mitochondrial cytochrome c oxidase III (cox3) gene.	Parasitology International	64(3)	304-8	2015

