

(第6号様式)

学位論文審査の結果の要旨

氏名	BALIKAGALA BETTY
審査委員	主査 坪井 敬文 副査 林 秀則 副査 澤崎 達也

論文名

Clinical and molecular evaluation of the therapeutic efficacy of the antimalarial drug artemether-lumefantrine

審査結果の要旨

マラリアは、熱帯・亜熱帯地域に分布し、マラリア原虫の感染によって引き起こされハマダラカによって媒介される疾患である。2016年現在、年間2億人以上が罹患し約43万人が死亡している。世界保健機関は、1950年代からマラリア治療薬および殺虫剤を用いて世界規模でマラリア対策を進めてきた。しかし、特効薬クロロキンに対する耐性熱帯熱マラリア原虫や殺虫剤耐性のハマダラカが蔓延したため、1970年代以降マラリア死亡者数は増加に転じた。その後、薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫にも有効な新薬アルテミシニンが実用化され、2005年以降再びマラリアによる死亡者数は減少に転じた。しかしその頃から、カンボジアにおいてアルテミシニン耐性熱帯熱マラリア患者が報告され、その後現在までに近隣の4ヶ国からも報告される事態となっている。また、アルテミシニン耐性原虫から、Pfkelch13 (K13) と呼ばれる原虫遺伝子の多型が同定された。さらに、耐性に関連するその他6種類の原虫遺伝子多型として、*ferredoxin (fd)* の D193Y、*multidrug resistance protein 2 (mdr2)* の T484I、*apicoplast ribosomal protein S10 (arps10)* の V127M、*chloroquine-resistance transporter (crt)* の I356T、*protein phosphatase (pph)* の V1157L、*phosphoinositide-binding protein (pibp)* の C1484F が報告された。しかし、治療中の患者体内における上記遺伝子多型の変化と臨床的耐性の関連性を解析した研究はこれまで無い。また、現在までアフリカにおけるアルテミシニン耐性熱帯熱マラリアの報告は無いが、これまでの薬剤耐性熱帯熱マラリアの分布拡大の歴史から、アフリカにおけるアルテミシニン耐性熱帯熱マラリアの出現は予断を許さない状況と考えられている。そこで申請者は、アフリカにおけるアルテミシニン耐性熱帯熱マラリアの現状と、耐性に関連する原虫遺伝子多型の変化を把握し、アフリカにおける今後のマラリア対策に資することを目的に本研究を実施した。

研究方法は、ウガンダ共和国北部の高度マラリア流行地であるグルにおいて、2014年5月および10月からそれぞれ1ヶ月間の患者追跡研究として実施した。同地域の中核病院であるラチヨー病院において、熱帯熱マラリアと診断された患者の中でインフォームドコンセントが得られた146名を対象とした。その内61名に対しては、ウガンダ共和国で使用が許可されているアル

テモシニン合剤 artemether-lumefantrine (AL) を用いた治療前、治療後 3、7 及び 28 日目に治療効果判定および薬剤耐性遺伝子マーカーの検査に用いるため、少量の血液試料を採取した。残りの 85 名は、薬剤耐性遺伝子マーカーの検査に用いる血液試料を AL 投与前にのみ採取した。また熱帯熱マラリア原虫の感染の診断は、顕微鏡観察および Polymerase Chain Reaction (PCR) により行った。

AL に対する治療後 3 日目でも顕微鏡観察により熱帯熱マラリア原虫が残存していた患者は、61 名中 1 名 (1.6%) のみであり、WHO の耐性マラリア出現基準である 10% に達していなかった。また顕微鏡観察より高感度の PCR 診断を用いても、AL の治療効果は 95.2% と非常に高かった。次に、本研究で得られた熱帯熱マラリア原虫フィールド分離株中の治療前のアルテモシニン耐性関連遺伝子の多型を解析した。その結果、Pfk13 ならびに *fd*、*mdr2*、*arps10*、*crt*、*pph*、*piBP* のいずれも、98.6% は野生型の遺伝子型であり、アルテモシニン耐性と関連する遺伝子型は認められなかった。さらに、61 名の治療後の上記遺伝子型の変化を追跡したが、いずれも治療期間中の患者体内での遺伝子型の変化は認められなかった。したがって、ウガンダ共和国においては AL 治療の臨床的有効性が再確認され、またアルテモシニン耐性に関与する原虫遺伝子型は未だ存在しておらず、治療期間中にも変化していないことが明らかとなった。これらの結果は、今後も継続的に AL の有効性と遺伝子マーカーを流行地でモニターすることが、アルテモシニン耐性熱帯熱マラリア原虫の出現を早期に発見し、その拡散の防止に有用であることを示している。

以上のように、本研究は流行地におけるマラリア対策に資するのみならず、分子生物学、生命科学においても高い学術的価値があると考えられる。従って、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分価値があると判定した。