

Lack of significant recovery of chloroquine sensitivity in Plasmodium falciparum parasites following discontinuance of chloroquine use in Papua New Guinea

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2018-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 関原, 誠 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002095

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1900 号

Recovery of chloroquine susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates in the mutant *pfCRT* SVMNT-haplotype prevalent region

(*pfCRT* SVMNT ハプロタイプ分布国における熱帯熱マラリア原虫クロロキン感受性の回復)

関原 誠 (せきはら まこと)

博士 (医学)

論文内容の要旨

クロロキンは耐性化によりその使用が困難となった抗マラリア薬である。耐性には原虫の食胞に存在する膜蛋白 PfCRT の置換変異が関与することが知られているが、変異によって原虫 fitness が低下する。このため、耐性型 CVIET ハプロタイプ (72-76 番アミノ酸、下線は変異を示す) が分布しているアフリカでは、その使用中止によって感受性型 (CVMNK) への転換が見られ、クロロキンへの感受性が回復してきている。一方、異なる耐性型 (SVMNT) が分布する大洋州/南米地域では、同様の事象は確認されていない。本検討の目的は、SVMNT 分布地域であるパプアニューギニアにおいてクロロキン中止後の感受性回復が起こっているかについて明らかにすることである。

2016 年と 2017 年、ウェワク地域の二つのクリニックで 3 週間の調査を実施した。熱帯熱マラリア患者血液からの原虫を用いた 72 時間培養法による ex-vivo 薬剤感受性試験、クロロキン耐性関連遺伝子のシーケンス解析、遺伝子と薬剤感受性レベルとの関連を解析した。

257 例の患者をリクルートし、その 80% で薬剤耐性試験の結果を得た。クロロキン耐性原虫の頻度は、前回の調査時 2002-2003 年の 83% から 2017 年には 25% まで低下しており、その平均 IC₅₀ (原虫 50% 増殖抑制濃度) も有意に低下していた。この変化には *pfCRT* ハプロタイプ野生型の有意な増加も伴っていた。さらに *pfCRT* 野生型では耐性型に比べ、ルメファントリンに対して感受性が低下していることも明らかにした。

アフリカ以外で最大のマラリア流行国であるパプアニューギニアでは、2010 年にクロロキンが中止、アルテメター+ルメファントリン合剤へと第一選択薬が切り替えられた。*pfCRT* の耐性型原虫のもつ高い fitness cost とルメファントリンへの高い感受性によって、その頻度が低下したことがクロロキン感受性回復の一因になったと考えられる。SVMNT 分布地域においても、クロロキンへの感受性回復が証明されたことは、クロロキン再導入という新規治療政策の導入に向けて、新たな科学的知見を与えるものであり、グローバルなマラリア対策への貢献が期待される。