

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2138 号

Evaluation of the fitness of sulfadoxine-resistant *Plasmodium berghei* during the whole life cycle

全生活環におけるサルファドキシシン耐性ネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* の適応度の評価

山内 祐人 (やまうち まさと)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、抗マラリア薬サルファドキシシン軽度耐性熱帯熱マラリア原虫が野生型マラリア原虫と比較して、宿主への適応度が低下しないことを、マラリア原虫の全生活環のモデルを作成して明らかにした感染症学的に意義ある論文である。

本研究では、全生活環を網羅して実験できるマウスマラリアのモデルを作製し、マウスと媒介蚊内におけるサルファドキシシン軽度耐性原虫の適応度を評価した。サルファドキシシン軽度耐性は *dhps* 遺伝子の SNP によって起こり、437 番目のアラニンがグリシンに置換されると軽度耐性を起こす事が知られている。著者らは、ネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* の *dhps* に相同する置換を導入した原虫 (PbdhpsA394G) を作製した。この作製した原虫を直接感染させたマウスでは、サルファドキシシン耐性を示したので、これを用いてネズミおよび蚊体内での適応度を評価した。その結果、サルファドキシシン非存在下においては、作成した耐性原虫はマウス体内で野生型マラリア原虫と同等の増殖速度を示した。蚊体内においては作成したサルファドキシシン耐性原虫は、オーシスト及びスポロゾイトをそれぞれ野生型と同等の効率で産生した。以上の結果から、熱帯熱マラリア原虫においてアラニン 437 グリシンのアミノ酸置換を引き起こす *dhps* の単変異は、サルファドキシシン軽度耐性を起こすが、宿主及び蚊体内における適応度の低下を引き起こさないことが示唆された。

一定期間、完全休薬すると当該薬剤への耐性原虫が減少し、感受性原虫に置き換わっていく現象が多く、流行国で観察されているが、サルファドキシシン耐性ではこのような報告は少ない。本研究は、その原因としてサルファドキシシン耐性原虫の適応度が感受性原虫と同様であることを、世界で初めてマラリア全生活環において示した臨床的にも価値の高い研究である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。