

抗感染症薬の開発 —マラリアなど抗寄生虫薬を例として—

北 潔

Development of Medicines for Infectious Diseases –Malaria

Kiyoshi Kita

School of Tropical Medicine and Global Health, Nagasaki University; 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan.

(Received December 4, 2019)

In developed countries, it is said that “threats of infectious diseases are already thought as things of the past”. However, as you can see in the case of Ebola hemorrhagic fever that occurred in West Africa, this is a big mistake. Among infectious diseases, only smallpox has been successfully eradicated worldwide. In addition to the three major infectious diseases of HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria, there is another group called emerging and reemerging infectious diseases. Recently, neglected tropical diseases (NTDs) have been listed as threats by the WHO, as have drug-resistant bacteria. The spread of these pathogens is increasing due to an increase in global travel. Malaria and more than half of the NTDs are parasitic diseases, such as trypanosomiasis and soil-borne helminthiasis. These are caused by parasites, with eukaryotes similar to their host mammals. In the case of these NTDs, protective immune responses induced by differences between a pathogen and host do not work well, and there is no vaccine against parasites. As for drugs developed to treat these diseases, because the properties of enzymes and target receptors are very similar, and effective drugs simultaneously show efficacy against both the disease and the host, severe side effects often occur. Therefore, the search for targets specifically present in parasites, and screening for drugs that inhibit their physiological functions, is extremely important. Here, as an example of the development of antiparasitic drugs, I will introduce a study on malaria.

Key words—neglected tropical disease; malaria; Ebola

はじめに

先進国では、「感染症の脅威は既に過去のものと考えられている」と言われている。しかし、西アフリカで発生したエボラウイルス熱の場合を見るとわかるように、これは大きな間違いである。感染症の中で天然痘のみが根絶されているだけである。HIV/AIDS、結核、マラリアの3つの主要な感染症に加えて、新興及び再興感染症と呼ばれるグループがある。そして最近、薬剤耐性菌の脅威に加え、「顧みられない熱帯病 (neglected tropical diseases; NTDs) が解決すべき重要課題として、WHOによって取り上げられている。これらの病原体の広がり、地球規模の輸送の拡大と人々のより活発な国際交流により増加している。

マラリアとNTDsの半分以上は、トリパノソ

マ症や土壌媒介蠕虫病などの寄生虫感染症であり、それらは宿主哺乳類と同様に真核生物である寄生虫によって引き起こされる。宿主と寄生虫が似ているため、病原体と宿主の違いによって誘導される防御免疫応答は機能せず、現在寄生虫症に対する有効なワクチンはない。薬物に関しては、酵素など標的の性質が両者で非常に類似しており、効果的な薬物は同時に宿主に対しても効果を示すため、重篤な副作用がしばしば発生する。したがって、寄生虫に特異的に存在する標的を探索し、その生理学的機能を阻害する薬物をスクリーニングすることが非常に重要になる。本稿では、抗寄生虫薬の開発の例として、マラリアに関する研究を中心に紹介する。

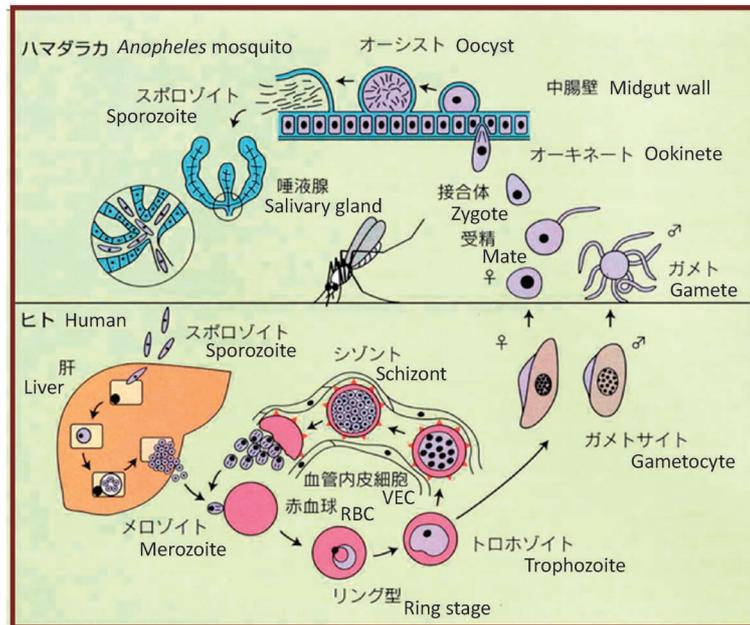
1. マラリアとは

マラリアは真核単細胞の原虫 (*Plasmodium* 属) によって引き起こされる寄生虫感染症である。マラリアは疾患名であり語源は「mala aria」で「悪い空気」という意味である。水溜りから発生する「悪い空気」が原因と考えられていたとも言われるが、媒介する蚊の発生から考えるとなかなか鋭い視点で

長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科
(〒852-8523 長崎市坂本1丁目12番4号)

e-mail: kitak@nagasaki-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第139年会シンポジウムS54で
発表した内容を中心に記述したものである。



RBC: Red blood cells; VEC: Vascular endothelial cells

Fig. 1. Life Cycle of Malaria Parasite (*Plasmodium falciparum*)
Modifying from the original figure by late Dr. Kazuyuki Tanabe.

ある。病原体はマラリア原虫であり、これはヒトなどの霊長類ばかりでなく鳥類、爬虫類などに寄生し、例えば都会のカラスの多くがカラスマラリアに感染している。ただし宿主に対する種特異性は非常に高く、ヒトに感染する心配はない。ヒトに寄生するのは主に熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫の4種であるが、最近、東南アジアでサルのマラリア原虫がヒトに感染して重篤な症状を示す例が報告されている。本稿では、重症度が高く死をもたらす、患者数が最も多く、薬剤耐性が深刻な点から、最も臨床的に重要な熱帯熱マラリアを中心に、患者数の多い三日熱マラリアについても解説する。

マラリア原虫の生活環を Fig. 1 に示す。マラリアの伝搬には媒介昆虫（ベクター）である蚊の存在が必須であり、*Anopheles* 属のハマダラカの吸血によって感染する。蚊の唾液腺に集まったスポロゾイトと呼ばれる感染型の虫体が、吸血により宿主の体内に入る。スポロゾイトは数分で肝臓に到達し、肝細胞内で数週間かけて増殖して数万のメロゾイトになる。これが潜伏期であり、ほとんど症状はない。肝細胞で増殖し放出されたメロゾイトは血流中で赤血球に侵入し、輪状体、栄養体、分裂体などを経て10-30個のメロゾイトを形成する。この時期は無性

生殖であり、新しいメロゾイトは、感染した赤血球を破壊し、未感染の赤血球に侵入し、さらに増殖する。赤血球内の一部は雄雌の生殖母体（ガメトサイト）に分化し、これが吸血により同時に蚊の体内に入ると、蚊の中腸内で受精して接合体を形成して有性生殖を行い、中腸壁でオーシストになる。オーシスト内で作られたスポロゾイトは唾液腺に移行し、成熟スポロゾイトになって次の感染の機会を待つ。

マラリアでは高熱や貧血が特徴であるが、感染赤血球は脾臓などの網内系で破壊されるので脾臓が大きく腫れる（脾腫）場合も多い。中でも熱帯熱マラリアは感染赤血球が脳の微小血管に付着し閉塞することにより、脳マラリアや腎不全、アシドーシスなどを引き起こし、特に免疫のない日本人などは重症化した場合は治療しないと死に至る。しかし実際には、マラリアは他の感染症との区別が付き難い。流



北 潔

昭和49年東京大学薬学部卒業、薬学系研究科博士課程修了。同理学部助手、順天堂大学医学部助手、講師を経て、平成3年より東京大学医科学研究所助教授。平成10年より東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻生物医化学教室教授。平成27年より長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科教授、研究科長、現在に至る。

行地から帰国して熱のある患者が風邪などと誤診を受け、抗生物質による治療で手遅れになる場合もある。2014年の西アフリカのエボラウイルス熱の流行時もマラリア患者がエボラウイルス熱との区別がつかず、一緒に隔離されてしまう例などがあり、正確で迅速な診断が重要である。診断に関しては今でも末梢血のギムザ染色によるマラリア原虫の同定がゴールドスタンダードであるが、rapid diagnostic test (RDT) など簡便なキットも利用されるようになってきた。さらにPCR法や日本で開発され高価な機器を必要としないloop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法などを用いた分子的診断法も確立されている。¹⁾ また、フローサイトメトリーを基盤とする1検体を1分で検査できる機器なども開発され、流行地での利用が期待されている。²⁾

三日熱マラリアは一般に熱帯熱マラリアに比較して軽症とされているが、栄養状態の悪い小児では重篤な症状に陥ることも少なくない。また、インドなどでは成人の重症例も報告され問題になっている。³⁾ また三日熱マラリア原虫は肝臓中で分裂しない休眠体(ヒプノゾイト)の時期があり、蚊の成虫が越冬できない寒冷地でも宿主内で夏を待つことができる。日本で正式なマラリアの報告は明治時代の北海道の屯田兵とその家族であったが、これは三日熱マラリアである。また戦時中、東南アジアで三日熱マラリアに感染して帰国した兵士が発症した例も多い。三日熱マラリア原虫が赤血球に侵入するためには赤血球膜表面のダフィー抗原が受容体として必要であり、多くのアフリカの人々はダフィー抗原を持たないのでアフリカの主なマラリアは熱帯熱マラリアである。

2. マラリアの現状

1955年、WHOはマラリアの根絶(Eradication)をめざす計画を立ち上げた。それは高い治療効果があり、しかも低価格で妊産婦にも投与可能な安全性の高い抗マラリア薬クロロキンと、優れた殺虫効果を持つdichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) という武器を手にしてきたからである。しかしクロロキン耐性マラリア原虫とDDT耐性の蚊が出現し、1990年代には疾患管理強化の方向に撤退を余儀なくされた。いわゆる制圧(Control)である。ところが最近の世界の潮流として「Elimination (排除)」

をめざす動きが活発になってきた。確かに2000年から2015年にかけてマラリアによる死者数は83万9000名から43万8000名と48%減少している。2030年までに2015年に対して死者数、感染者数を90%減まで持つて行こうとの掛け声も聞こえる。しかし、事実それほど楽観できる状況ではない。死者数こそ約50%減少しているが、感染者数は18%減に留まっている。また2018年のWHOの報告では死者数は43万5000名と前年よりわずか数千名のみ減少であり、感染者数は2億1900万名と数百万名増加している。⁴⁾

効果的なワクチンが完成していない現状では抗マラリア薬による治療と予防が、その対策の中心となっているがクロロキン耐性株に効果を示すアルテミシニンの果たした役割は大きい。アルテミシニンはベトナム戦争に参加した中国人民解放軍の兵士の多くがマラリアに罹患し、その対策のために漢方薬の中から見いだされた薬剤である(化学構造：https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr_ja:D02481)。この薬剤は屠呦呦博士らが1972年にヨモギの一種であるクソニンジンの葉から発見し、青蒿素(チンハオスー)と名づけられた。アルテミシニンは非常に難容性で薬剤としての投与に問題があった。この問題を解決するため構造中の誘導体合成可能な候補の検討から、酸素原子にメチル基やコハク酸を結合させたアルテメターやアルテスネートが開発された。両者はそれぞれ長所と短所があるが、特にアルテスネートは水に溶け易く座薬として用いることが可能となり、多くの小児の命を救っている。⁵⁾

アルテスネートは優れた誘導体であるが、半減期が短く単独では再燃が起こり易い。そこでartemisinin combination therapy (ACT) と呼ばれる、他の抗マラリア薬との併用療法が推奨されている。これによって小児の死亡率は30%以上低下し、少なくとも毎年10万人以上のアフリカの小児をマラリアによる死から救っている。しかしインドシナ半島においてアルテミシニン耐性のマラリア原虫が報告され、その拡大が懸念されている。⁶⁾

3. アトバコン

このような状況で現在日本でも入手可能になった抗マラリア剤がアトバコンである。アトバコンは「マラロン」の商品名で販売されているプログアニ

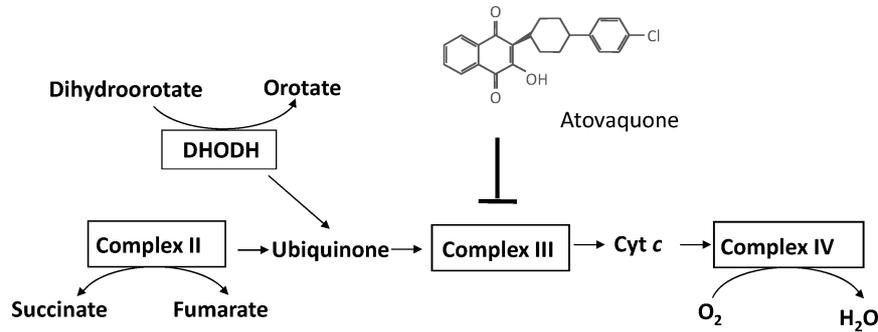


Fig. 2. Mitochondrial Respiratory Chain of Malaria Parasite

Reducing equivalents from dehydrogenases are transferred to Complex III (Ubiquinol-cytochrome c reductase) via ubiquinone, then transferred to cytochrome c. Electrons from cytochrome c are finally transferred to oxygen by Complex IV (cytochrome c oxidase). Atovaquone inhibits cytochrome *b* in Complex III. DHODH; dihydroorotate dehydrogenase, Complex II; succinate-ubiquinone reductase.

ルとの合剤の主要成分であり、その標的はマラリア原虫ミトコンドリアの呼吸鎖電子伝達系である。マラリア原虫は哺乳類宿主の赤血球内では主に解糖系でATPを産生するが、長い間ミトコンドリア呼吸鎖の機能は不明であった。2007年にPainterらはミトコンドリア呼吸鎖が核酸の合成に重要な役割を果たしていることを明らかにした (Fig. 2)。⁷⁾ すなわちピリミジン合成系の4番目の酵素であるジヒドロオロト酸脱水素酵素 (dihydroorotate dehydrogenase; DHODH) からの還元力が呼吸鎖のユビキノロンに伝達され、最終的に末端酸化酵素であるシトクロム *c* 酸化酵素で酸化され、これによってジヒドロオロト酸からオロト酸が生成し、ピリミジン合成が進行するのである。

アトバコンの標的に関しては DHODH と複合体 III (ユビキノール-シトクロム *c* 還元酵素) のシトクロム *b* が候補に挙がっていたが、明確な結論は得られていなかった。その理由は、マラリア原虫の中で唯一、通常の実験室で培養が可能な熱帯熱マラリア原虫は培養にヒト赤血球が必要であり、細胞の大量培養が困難であることから生化学的解析が難しいことによる。しかし私達はマラリア原虫の細胞を穏和に破壊することで種々の活性を保持したミトコンドリアの調製法を確立し、DHODH 活性や呼吸活性のアトバコンによる阻害を直接観察できるようになった。その結果、アトバコンは DHODH を阻害せず、ジヒドロオロト酸やコハク酸など脱水素酵素の基質からシトクロム *c* への電子伝達を阻害することが明らかになった。⁸⁾ そこでさらにネズミマラリア原虫を用いてアトバコン耐性株を作製し、ミトコンドリア DNA 上にコードされるシトクロム *b* 遺

伝子の塩基配列を調べた。その結果すべてのアトバコン耐性変異株はシトクロム *b* に変異が見い出され、しかも還元型ユビキノロンを酸化する Qo 部位に集中していた。また実際にこれらの変異株のミトコンドリアを調製してその呼吸活性に対するアトバコンの阻害を調べるとすべて 1000 倍前後感受性が低下していた。以上の結果から、アトバコンの標的は複合体 III のシトクロム *b* であることが明確になったが (Fig. 2)、抗マラリア剤としてのアトバコンには大きい問題が残っていた。それは上述の実験でもわかるように容易に耐性変異株が出現することであった。実際にフィールドにおいても、アトバコン単独投与で耐性変異株が複数報告されている。⁹⁾ しかし私達はアトバコン耐性変異株は流行地において拡散しないと考えていた。

私達がアトバコン耐性変異株が拡散しないと考えた理由はマラリア原虫の生活環におけるエネルギー代謝のダイナミックな変動を明らかにしたことに基づいている。それはマラリア原虫が哺乳類の赤血球内では解糖系でATPを産生しているが、ベクターである蚊の中ではわれわれ哺乳類同様に酸化的リン酸化でATPを合成していることを明らかにしたことによる。¹⁰⁾ ミトコンドリアのマーカ酵素でTCA回路のメンバーでもあり、TCA回路と呼吸鎖を直接結んでいる複合体 II (コハク酸-ユビキノロン還元酵素) の遺伝子を破壊するとマラリア原虫は蚊の体内で増殖できないのである。すなわち複合体 II 同様に呼吸鎖の主要成分である野生型の正常な複合体 III のシトクロム *b* もマラリア原虫の蚊の中での増殖に必要と考えられた。そして実験結果は見事にそれを証明した。アトバコン耐性のネズミマラ

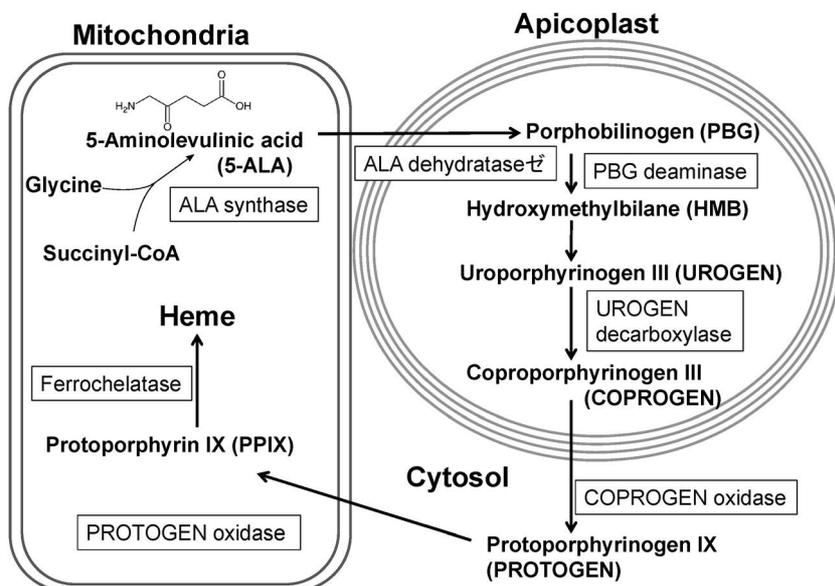


Fig. 3. 5-ALA and Heme Biosynthesis in Malaria Parasite

リア原虫は蚊の中で増殖できず、感染サイクルは成立しなかった。つまり、アトバコン耐性マラリア原虫が出現してもベクターである蚊の中では増殖できず、その結果耐性株が流行地で蔓延する可能性は極めて少ないのである。またアトバコンは他の寄生虫ミトコンドリアの複合体 III も阻害する。最近、筆者らはアトバコンがげっ歯類を中間宿主とし、キタキツネを終宿主とするエキノコックスのミトコンドリアの複合体 III を阻害し、マウスでも効果があることを見出した。¹¹⁾ 現在エキノコックス症に用いられているアルベンダゾールはエキノコックスの増殖を抑制するのみで殺滅することはできず、肝障害などの副作用で投薬を中止すると直ちに再発してくる。アトバコンを高い効果を示す抗エキノコックス薬として開発する研究を進めている。

4. 5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid; 5-ALA)

実際にアトバコンを主成分とするマラロンはクロロロキンのように耐性株が世界中に拡散することもなく、また副作用が少ない点から例えばマラリア流行地で天然ガスを採掘している欧米の企業では従業員に毎日欠かさず服用を義務付けている場合などもある。しかし地球規模でマラリアの elimination をめざすとき、解決すべき問題点が残っている。それはその価格である。先進国の旅行者が予防のためや、また治療に使う目的には問題はない。しかし、

死者数の大半を占めるアフリカの子供達をマラリアから救うには現在の価格では難しい。何か別の手段はないのか？ そこで筆者らが試みているのがサプリメントを用いた戦略である。

5-ALA はアミノ酸の一種でヘム生合成のはじめの段階の中間体である (Fig. 3)。農業領域では肥料として、また化粧品や血糖値降下をねらったサプリメントとして市販されている。医療用としてもがんの光力学療法やがん組織の検出に利用されている。¹²⁾ 私達はこの 5-ALA がマラリア原虫の増殖を抑制することを見出した。¹³⁾ ヘムは細胞内の様々な重要な反応に係わる機能タンパク質の補欠分子族として重要な役割を果たしている。例えば、ミトコンドリアの電子伝達系のシトクロムや肝臓の解毒酵素、また酸素の運搬 (ヘモグロビン) と貯蔵 (ミオグロビン)、などに利用されている。

光合成を行わない動物などの真核生物ではヘムはサクシニル-CoA とグリシンから 5-アミノレブリン酸合成酵素 (aminolevulinic acid synthase; ALAS) により 5-ALA が生成する Shemin 経路で生合成される。¹⁴⁾ 動物細胞では ALA は細胞質に輸送され、4つの酵素群である ALA デヒドラーゼ (ALA dehydratase; ALAD)、ポルフォビリノーゲンデカルボキシラーゼ (porphobilinogen decarboxylase; PBGD)、ウロポルフィリノーゲン III 合成酵素 (uroporphyrinogen III synthetase; UROS)、ウロポルフィリ

ノーゲン III デカルボキシラーゼ (uroporphyrinogen III decarboxylase; UROD) で最終的にコプロポルフィリノーゲン III (coproporphyrinogen III; COPROGEN) が生成する。そして、COPROGEN はミトコンドリアに輸送され、2つの酵素であるコプロポルフィリノーゲン III オキシダーゼ (coproporphyrinogen III oxidase; CPO) とプロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ (protoporphyrinogen IX oxidase; PPO) によりプロトポルフィリン IX (protoporphyrin IX; PPIX) となる。そして最後にミトコンドリア内でフェロケラターゼ (ferrochelatase; FC) により PPIX に鉄が挿入され最終的にヘムが合成される。

一方、植物細胞ではヘム合成は葉緑体内でグルタミル-tRNA からグルタミル-tRNA レダクターゼ (glutamyl-tRNA reductase; GluTR) とグルタメート-1-セミアルデヒド-2,1 アミノムターゼ (glutamate-1-semialdehyde-2,1 aminomutase; GSAM) によって 5-ALA が合成され、これを C₅ 経路と呼ぶ。植物では主に葉緑体でヘムまで合成されるが、ミトコンドリアに PROTOGEN が輸送されてヘムを合成する経路も存在している。¹⁵⁾

マラリア原虫におけるヘム合成の特徴はマラリア原虫が色素体と共通祖先を持つアピコプラストをオルガネラとして持つ点にある。¹⁶⁾ そのため関連する酵素群の局在が動物や植物細胞と大きく異なっている。マラリア原虫のヘム合成は動物細胞と同様に、ALAS によるサクシニル CoA とグリシンからの 5-ALA 合成で開始する。5-ALA はアピコプラストに輸送され、そこに局在する 3つの酵素 (ALAD, PBGD, UROD) が ALA を COPROGEN にまで変換する。次に COPROGEN は細胞質に輸送され CPO によって PROTOGEN となり、ミトコンドリアに輸送される。¹⁷⁾ PROTOGEN はミトコンドリアで PPO により PPIX に変換され、FC によりヘムが合成される。¹⁸⁾ このようにマラリア原虫のヘム合成はミトコンドリア、アピコプラスト、細胞質で行われる (Fig. 3)。ALAD の阻害剤であるサクシニルアセトンによりマラリア原虫の増殖が阻害されることからヘム合成は原虫にとって必須であると考えられてきた。¹⁹⁾ またマラリア原虫は宿主赤血球のヘモグロビンを分解しアミノ酸を獲得しているが、遊離したヘムを無毒化しなければならな

い。そこで、ヘム分解系を持たないマラリア原虫は、酸性小胞である食胞でヘムをヘモゾインに重合し無毒化している。抗マラリア薬クロロキンは、この重合反応を阻害し、マラリア原虫の増殖を抑制する。このようにマラリア原虫のヘム合成系と分解系は宿主であるヒトとは大きく異なるために、有望な薬剤標的として注目されてきた。

5. 5-ALA によるマラリア原虫の増殖抑制

がん細胞は培地中に添加された 5-ALA をアミノ酸として積極的に取り込むが、PPIX に鉄を挿入する FC の発現量と活性が低く、また細胞内の鉄イオンの濃度が低下しているため鉄を結合していない PPIX が過剰に蓄積する。PPIX は、白色光の照射により励起され、がん細胞に傷害を与え、死を引き起こす。また青色光の照射により赤色の蛍光を発する。この 5-ALA を利用した高濃度の PPIX の蓄積はがんの光線力学治療 (photodynamic therapy; PDT) や光線力学診断 (photodynamic diagnosis; PDD) に利用されているが、¹²⁾ この原理のマラリア原虫への応用が試みられている。²⁰⁾ Smith らは輸血によるマラリア感染を防御する目的で、200 μM 5-ALA を加えた原虫培養液を光照射し、熱帯熱マラリア原虫の増殖阻害を報告した。また、2 mM と高濃度の 5-ALA では光照射なしでも増殖は抑制された。しかし実際には、マラリア原虫は宿主体内の赤血球内に感染することから光は届かず、また 2 mM 5-ALA の投与は体重 60 kg の成人に対して 20 g の 5-ALA を投与することになり、この方法をマラリア患者への治療に応用することは難しい。

そこで私達は、光照射を行わずに 5-ALA を用いた抗マラリア剤の開発を試みた。その結果、200 μM 5-ALA とクエン酸第一鉄ナトリウム (sodium ferrous citrate: SFC) が培養系で熱帯熱マラリア原虫の増殖を阻害することを見い出した。¹³⁾ その作用機序はヘム合成中間代謝産物が輪状体ではアピコプラスト、それに続く栄養体・分裂体では食胞に異常に蓄積してマラリア原虫のオルガネラに活性酸素 (reactive oxygen species; ROS) などによる障害を与え、細胞毒性を示すことが明らかになった。蓄積しているヘム中間代謝産物は coproporphyrin I (CPI), coproporphyrin III (CPIII), PPIX であった。また少量ではあるがミトコンドリアに PPIX が蓄積していることもわかった。さらに研究を進め

た結果、5-ALA と SFC によるマラリア原虫の効果は培養系のみならず強毒株のマラリア原虫 *Plasmodium yoelii* を感染させたマウスによっても示された。²¹⁾ すなわち 5-ALA を 300–600 mg/kg, SFC を 300 mg/kg で経口投与することによって 60–80% のマウスが完治したのである。しかも特筆すべきは治癒したマウスはすべて *P. yoelii* の再感染に抵抗性を示し、血中にマラリア原虫は全く観察されなかった。この結果は PCR でも確かめることができ、しかもその抵抗性は 300 日以上も継続した。つまりこれらのマウスにはマラリアに対する免疫が成立していたのである。実際にマウスの血清を調べてみると MSP-1 や HSP-70 など現在開発中のワクチン候補タンパク質や流行地で症状の軽微な患者にみられる抗原に対する抗体が産生されていた。

6. マラリアの elimination に向けて

私達のゴールはマウスの治療ではない。5-ALA はサプリメントやがん、またミトコンドリア脳筋症の治療に用いられる非常に安全な天然のアミノ酸であり、しかも微生物を用いた発酵による生産が可能な点から他の抗マラリア剤より低いコストでの生産が可能である。現在、東南アジア、インド、アフリカでヒトへの効果を検証する準備が整いつつある。

しかし読者の皆さんがご存知のように薬剤の開発は簡単ではない。WHO の Global Malaria Program の Alonso が指摘するように 1950 年代の WHO によるマラリア根絶計画が失敗したのはクロロキンと DDT に依存しすぎたために新しい武器や戦略などの「イノベーション」をおろそかにしたためと考えられる。この点でアルテミシニンの発見と ACT による治療の展開はマラリアによる死者数の減少に大きく寄与した。アルテミシニンの発見者である屠呦呦博士が 2015 年にノーベル生理学・医学賞をフィラリアの特効薬イベルメクチンを発見し開発した大村 智博士、ウィリアム・キャンベル博士とともに受賞したのもその功績による。しかし最初にも述べた通り、インドシナ半島にアルテミシニン耐性のマラリア原虫が出現し、⁶⁾ また最近アフリカで見つかったアルテミシニン耐性株は遺伝子の解析からアジアからの移入ではないことがわかった。²²⁾ つまりアフリカではアジアとは独立に耐性株が出現しているのである。アルテミシニン耐性マラリア原虫に有効な新規抗マラリア薬の開発を急ぐ必要があるが、

5-ALA はアルテミシニン耐性マラリア原虫にも効果を示すことがわかり臨床研究を急いでいる。

2. で述べたようにマラリアの elimination は簡単ではない。感染者数や死者数の減少が頭打ちになっている理由は様々であるが、その 1 つはマラリア対策や研究に対する資金調達の問題である。2000 年から 2015 年にかけて死者数が大きく減少したが、その理由は WHO やビルゲイツ財団、また日本が提唱して設立された Global Fund などによる経済的支援によるところが大きい。しかしこれらの各種国際機関や NPO などによるマラリア対策の資金がほぼ横ばい状態なのである。²³⁾ マラリアだけに限らないが、「ここまで対策が進んだから、次にもっと支援すべき疾病に支援対象を変えるべきだ」という声はステークホルダーの中に常にある。これは最も危険な発想であり、特にマラリアのように致死性が高く、ベクターによる伝播力も強い感染症の場合は「根絶をめざした徹底的な対策」が必要なのである。

マラリアの elimination に向けてもう 1 つの問題は無症状の感染者である。流行地に居住し、何度もマラリアに感染して免疫を持つようになった人々は血流中にマラリア原虫が観察されても発熱もなく、通常的生活を営んでいる。このようなグループはいわゆる保虫者として elimination を妨げる重要な因子となっている。その割合は高く、しばしば海面下の氷山に例えられる。この無症状の感染者の治療はいっそう困難である。フィラリアで成功したように、地域住民全体に薬剤を投与する mass drug administration (MDA) も提唱されているが、薬剤耐性マラリア出現の危険性から反対の声も大きい。²⁴⁾ 無症状の感染者を精度が高く迅速に診断できる方法が必要であり、多様な取り組みが必要となる。この点でわが国では「診断・予防・ワクチンも含めた創薬」の面で優れた技術開発や研究が進んでおり、まさに「イノベーション」が進行中である。このような三位一体の戦略でマラリアの elimination をめざしている。²⁵⁾

利益相反 北 潔 (ネオファーマージャパン株式会社 サイエントフィックアドバイザー及び同社からの研究助成を受領)。

REFERENCES

- 1) Eiken Genome Site: (<http://loopamp.eiken.co.jp/lamp/index.html>), cited 18 November, 2019.
- 2) Sysmex Corporation, Sysmex Press Release: (<https://www.sysmex.co.jp/news/2019/190425.html>), cited 18 November, 2019.
- 3) Kobayashi F., International Collaborative Research Program, Strategic Japanese-Indian Research Cooperative Program (India): (https://www.amed.go.jp/content/files/jp/houkoku_h28/0301036/h26_008.pdf), cited 18 November, 2019.
- 4) WHO, World Malaria Report 2018: (<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>), cited 18 November, 2019.
- 5) Kita K., *J. Clin. Exp. Med.*, **255**, 1209–1211 (2015).
- 6) Mbengue A., Bhattacharjee S., Pandharkar T., Liu H., Estiu G., Stahelin R. V., Rizk S. S., Njimoh D. L., Ryan Y., Chotivanich K., Nguon C., Ghorbal M., Lopez-Rubio J.-J., Pfrender M., Emrich S., Mohandas N., Dondorp A. M., Wiest O., Haldar K., *Nature*, **520**, 683–687 (2015).
- 7) Painter H. J., Morrisey J. M., Mather M. W., Vaidya A. B., *Nature*, **446**, 88–91 (2007).
- 8) Siregar J. E., Syafruddin D., Matsuoka H., Kita K., Marzuki S., *Parasitol. Int.*, **57**, 229–232 (2008).
- 9) Fivelman Q. L., Butcher G. A., Adagu I. S., Warhust D. C., Pasvol G., *Malaria J.*, **1**, 1–4 (2002).
- 10) Hino A., Hirai M., Tanaka Q. T., Watanabe Y., Matsuoka H., Kita K., *J. Biochem.*, **152**, 259–268 (2012).
- 11) Enkai S., Inaoka D. K., Kouguchi H., Irie T., Yagi K., Kita, K., *Parasitol. Int.*, **75**, 102004 (2020).
- 12) Gendaikagaku Zokan, Vol. 44, Tokyo Kagaku Dohjin, Tokyo, 2015.
- 13) Komatsuya K., Hata M., Balogun E. O., Hikosaka K., Suzuki S., Takahashi K., Tanaka T., Nakajima M., Ogura S., Sato S., Kita K., *J. Biochem.*, **154**, 501–504 (2013).
- 14) Shemin D., Russell C. S., Abramsky T., *J. Biol. Chem.*, **215**, 613–626 (1955).
- 15) Mochizuki N., Tanaka R., Grimm B., Masuda T., Moulin M., Smith A. G., Tanaka A., Terry M. J., *Trends Plant Sci.*, **15**, 488–498 (2010).
- 16) Sato S., Clough B., Coates L., Wilson R. J., *Protist*, **155**, 117–125 (2004).
- 17) Nagaraj V. A., Prasad D., Arumugam R., Rangarajan P. N., Padmanaban G., *Parasitol. Int.*, **59**, 121–127 (2010).
- 18) Nagaraj V. A., Prasad D., Rangarajan P. N., Padmanaban G., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **168**, 109–112 (2009).
- 19) Surolia N., Padmanaban G., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **187**, 744–750 (1992).
- 20) Smith T. G., Kain K. C., *J. Infect. Dis.*, **190**, 184–191 (2004).
- 21) Suzuki S., Hikosaka K., Balogun E. O., Komatsuya K., Niikura N., Kobayashi K., Takahashi K., Tanaka T., Nakajima M., Kita K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **59**, 6960–6967 (2015).
- 22) Ikeda M., Kaneko M., Tachibana S.-I., Balikagala B., Sakurai-Yatsushiro M., Yatsushiro S., Takahashi N., Yamauchi M., Sekihara M., Hashimoto M., Katuro O. T., Olia A., Obwoya P. S., Auma M. A., Anywar D. A., Odongo-Aginya E. I., Okello-Onen J., Hirai M., Ohashi J., Palacpac N. M. Q., Kataoka M., Tsuboi T., Kimura E., Horii T., Mita T., *Emerg. Infect. Dis.*, **24**, 718–726 (2018).
- 23) Alonso P., Keynote Speech, The 5th Nikkei Asian Conference on Communicable Diseases, Ginowan, February 2018: (<https://www.malarianomore.jp/malaria/>), cited 18 November, 2019.
- 24) Kato S., *Modern Media*, **62**, 54–67 (2016).
- 25) The 6th Nikkei Asia Africa Conference on Communicable Diseases, Statement, Yokohama, August-September 2019: (https://project.nikkeibp.co.jp/event/6thnac2019/statement2019_ja.pdf), cited 18 November, 2019.