

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2023

課題番号：18KK0231

研究課題名（和文）マラリア・エコゲノミクス:アルテミシニン耐性のグローバルな出現と拡散の解明

研究課題名（英文）Malaria ecogenomics: Global emergence and spread of artemisinin-resistant malaria

研究代表者

美田 敏宏 (Mita, Toshihiro)

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80318013

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,900,000円

研究成果の概要（和文）：マラリアの第1選択薬アルテミシニンによって、その死亡数は大幅に減少したが、耐性原虫がすでにメコン流域から出現・拡散しており、その拡大が懸念されている。本研究は国際共同研究によってグローバルなアルテミシニン耐性の出現と拡散を明らかにすることを目的としたものである。本研究の成果として、2021年にはin vivoでの耐性が出現していること、その原因変異がK13のA675VおよびC469Yであること、いずれの耐性変異は東南アジア起源ではなくアフリカを起源とすることを発見した。これらは2021年にNew England Journal of Medicine誌に発表している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2018年にウガンダ共和国で、マラリアが原虫レベルでアルテミシニンに耐性し始めていることを示したことに続き、2021年には臨床的な耐性が出現していることを報告した。さらに、それを簡便に早期診断できる耐性遺伝子変異としてK13のA675VとC469Yを同定することができた。これらの感度は83%、特異度は88%と極めて高く、現在これらをマーカーとした耐性の疫学スタディがアフリカ各地で行われている。本研究により、耐性の出現や拡散が血液一滴から可能となり、グローバルなマラリアコントロールに大きな貢献をもたらしている。

研究成果の概要（英文）：Malaria is one of the world's three major infectious diseases, causing 200 million infections and 600,000 deaths each year. Although the first-line drug artemisinin has greatly reduced the number of deaths, resistant parasites have already emerged and spread from the Greater Mekong sub-region. There are concerns about their spread. This study aims to clarify the emergence and spread of global artemisinin resistance through international collaboration. As a result of this study, we found that in vivo resistance emerged in 2021, that the causative mutations were A675V and C469Y in K13, and that both resistance mutations originated in Africa, not Southeast Asia. This was published in the New England Journal of Medicine in 2021.

研究分野：熱帯医学

キーワード：マラリア 薬剤耐性 アルテミシニン

## 1. 研究開始当初の背景

マラリアは年間感染者数2億人、死亡者数44万人に上る三大感染症のひとつである。

アルテミシニン(ART)と他の抗マラリア薬を併用するアルテミシニン併用療法(ACT)は、現在マラリア治療の first-choice であり、その導入によりマラリア死亡者数が劇的に減少した(World malaria report 2015)。併用療法の戦略は、即効性で高い殺原虫効果を示すアルテミシニンと長い半減期を持つ併用薬を用いることによって、薬剤耐性原虫の出現を抑止することである。しかし、2008年にタイ・カンボジア国境地帯からART耐性原虫の出現が報告されて以来、耐性原虫はすでにメコン流域5か国に拡散しており、その拡大が懸念されている。とりわけサハラ以南のアフリカはマラリアの9割以上が集中しており、本地域へのアルテミシニン耐性熱帯熱マラリアの出現は大きな公衆衛生上の問題となるとともに、経済発展への障壁となる。

近年、アルテミシニン耐性はヒト体内における発育ステージの一部である ring-stage にのみ起こっていることが明らかになった。この特徴を活かした *in vitro* アルテミシニン耐性検査法(Ring-stage Survival Assay: RSA)が、Witkowskiらによって開発された。RSAはマラリア原虫の ring-stage 期にのみ高濃度のアルテミシニンを暴露させて培養する方法である。申請者はRSAをいち早く、ウガンダ共和国でのマラリア耐性の継続調査に取り入れた。その結果、アルテミシニン耐性原虫が2%の頻度で存在することを発見した(Emerg Infect Dis, 2018)。これは、世界で初めてのアフリカにおけるアルテミシニン耐性原虫の発見である。さらに、これらの耐性原虫はこれまでの知見を翻す以下の特徴を有していた。

- (1) メコン流域で拡散しているアルテミシニン耐性原虫の責任遺伝子 K13 変異に変異は見られなかった。
- (2) 耐性の起源はメコン流域とは異なっている可能性が高い。

以上の結果は、現在メコン流域に拡散しているアルテミシニン耐性原虫とは異なったメカニズムを持つアルテミシニン耐性原虫がアフリカに出現している可能性を示唆している。しかし、どのようなメカニズムによって耐性化しているのか？耐性関連遺伝は何なのか？耐性の起源はアフリカなのか？すでにアフリカに耐性が広がっているのか？などの問いについては、まだほとんど分かっていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者らが発見したアフリカで初めてのアルテミシニン耐性原虫の起源と拡散、耐性メカニズムを解明し、アフリカでの耐性を適切に検出することができる遺伝マーカーを開発することである。これによって、アフリカでの耐性の迅速検出と広域サーベイランスを可能にする。最終ゴールは、流行地での実用化によるアルテミシニン耐性原虫の封じ込めへの貢献である

## 3. 研究の方法

- (1) 海外調査(ウガンダ): アルテミシニン治療効果の評価と解析に用いる検体の収集

2013年から調査を継続しているウガンダのLacor病院において、アルテミシニン治療効果の評価する。アルテミシニン治療後、6時間毎の採血により赤血球の原虫感染率を評価し、体内の原虫が半減するまでの時間を決定する。検体は-80度で凍結保存し培養株を樹立する他、濾紙に採取し遺伝的解析の試料とする。

- (2) アフリカのアルテミシニン耐性原虫を検出する遺伝マーカーの開発

K13 を始めとした薬剤耐性関連遺伝子変異を決定する。さらに、全ゲノム解析を実施し、治療後の原虫消失率を従属変数とした GWAS をおこなう。さらに、耐性を示すサンプル群で、アリル頻度が高く特に連鎖不平衡が遠方にまでおよぶゲノム領域 (SNP) を同定する。

### (3) ウガンダのアルテミシニン耐性原虫の地理的起源と拡散様式の解明

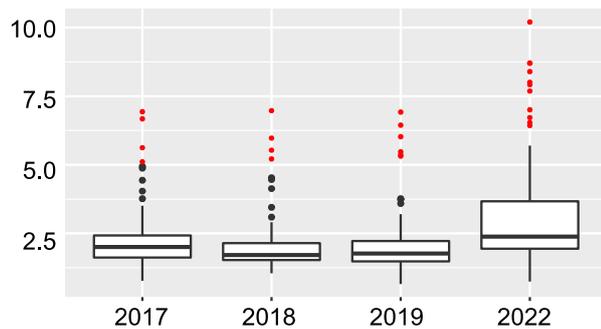
現地調査で得た検体の全ゲノムを決定し、すでに全ゲノム解析が終了しているグローバルなマラリアゲノム情報 (オックスフォード大学が保持) とともに新規集団ゲノム学的解析を実施、アフリカの耐性原虫に共通する染色体領域を決定し、耐性の地理的起源、拡散経路を解明する。

## 4. 研究成果

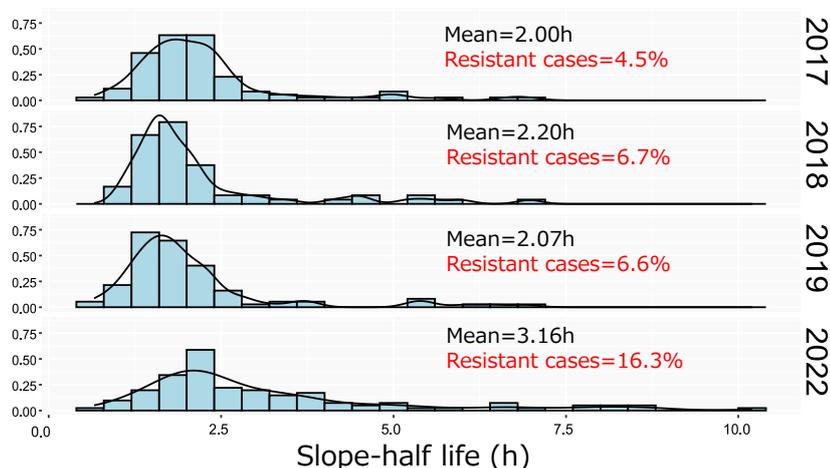
### (1) アルテミシニン治療効果の評価

2017 年から実施したすべての調査結果をあわせると 2022 年までに 342 例の熱帯熱マラリア患者において、アルテミシニン治療後の原虫半減時間 (slope-half life, SHL) を決定した。平均 2.47 時間、中央値は 2.0 時間であった。これが 5 時間を越える場合に WHO のアルテミシニン耐性基準を満たす。29 例がアルテミシニン耐性原虫とされ、その頻度は 8.5% であった。

年毎の傾向を見ると、2017 年から 2019 年まで臨床アルテミシニン耐性を満たす頻度は有意な変化は見られなかったが、新型コロナウイルス感染症に流行により、調査が中断されていた 2 年間に挟み、2022 年には 16% が耐性となっていた。



耐性原虫頻度の情報に加え、調査集団の耐性度も徐々に進行していることが確認された。下図は SHL の分布を年毎に比較したものである。2019 年までは耐性原虫頻度や平均の SHL に差は見られなかったが、2022 年には平均 SHL がそれまでと比べ 1 時間程度増加している。これは耐性例が上昇したことが 1 つの理由だが、ヒストグラムを見ると 2022 年ではピークが右に移動している。これは耐性基準を満たさないため「感受性」と判定される原虫のアルテミシニン感受性が低下していることを示している。

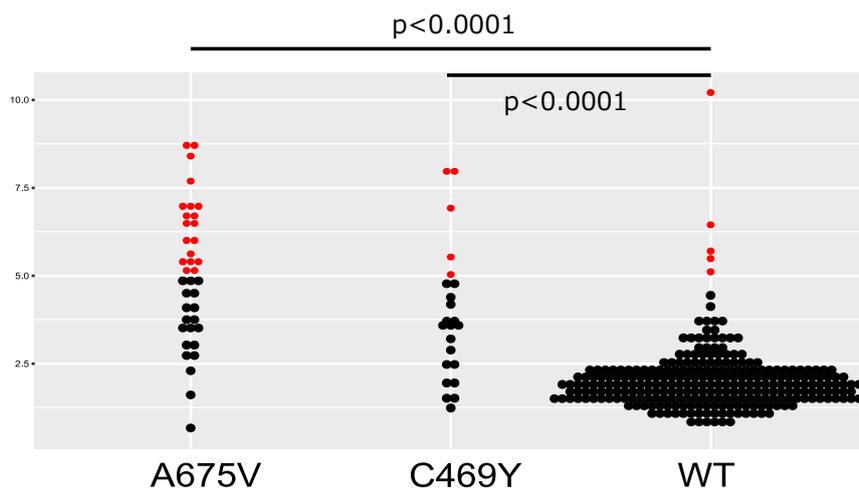


アルテミシニン耐性遺伝子 K13 の特定の変異によって耐性となることがわかっているが、SHL に影響を与える因子を探索した。リクルート時の血清 HRP 抗原量を求め、そこから sequestration している原虫量を決定した。その結果、K13 変異をもたない原虫の感染では sequestration している原虫が増えるにつれて、SHL が有意に長くなった。この傾向は K13 変異原虫では観察されなかった。

年齢や赤血球原虫感染率などとともに多変量解析を行ったところ、K13 野生型原虫では sequestration の増加が最も SHL の延長に関連した因子であることが示された (Clin Infect Dis, 2022)。

## (2) アフリカのアルテミシニン耐性原虫を検出する遺伝マーカーの開発

K13 は 7 つの SNPs が認められたが、2 つの SNPs がメジャーなタイプであった。のこりはシングルトン、あるいは数例とマイナーであった。それぞれの遺伝子型での SHL は有意な差が見られた。野生型では 5 例を除きほぼ全てがアルテミシニン感受性であったのに対し、C469Y と A675V では高い耐性頻度を示した。これらのいずれかが存在する場合に耐性と判断する診断系を作成した場合、感度 83%、特異度 88%、要請的中率 65%、陰性的中率 98% となった。これはアルテミシニン耐性の分子マーカーとしてきわめて有用であることを示している。



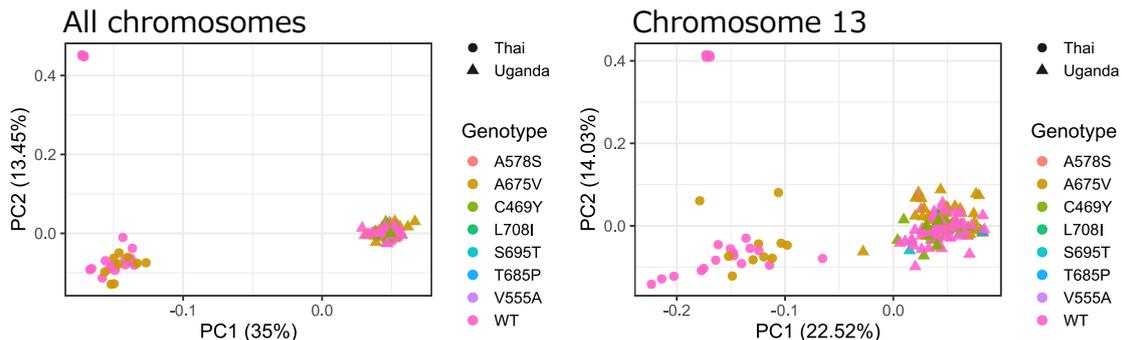
Sensitivity	Susceptibility	PPV	NPV
83%	88%	65%	98%

現在全ゲノム解析の終了している検体 83 例を用いて GWAS を実施した。耐性と関連する SNPs として、K13 が有意となった。その他にも有意な関連を示す SNPs が同定されたが、多重検定を考慮するといずれも有意とならなかった。また、東南アジアでアルテミシニン耐性と有意な相関が見られた SNPs は相関が見られない、もしくはその SNPs が存在しなかった。

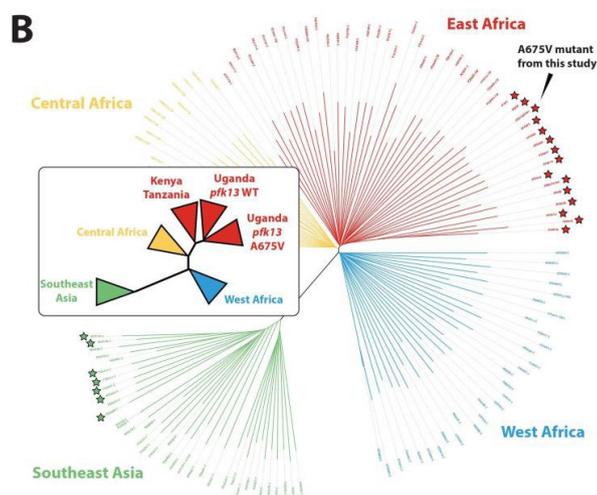
## (3) ウガンダのアルテミシニン耐性原虫の地理的起源と拡散様式の解明

ウガンダ 136 例、タイ 20 例の全ゲノムデータを用いて集団遺伝学的解析を実施した。タイのデータは公共データベースからダウンロードした。A675V はいずれのゲノムデータにも存在した。PCA を実施したところ、全染色体を用いた解析ではアフリカとアジアがきれいに分離された。さらに、13 番染色体のみを用いて PCA を実施したと

ころ、第一成分でアジアとアフリカが分離され、A675V はそれぞれの地域クラスターに分離された。



同様の検討を共同研究者のパリ大学 Jerome 博士と実施した。その結果、ウガンダのグル以外の地域から出現した A675V と北ウガンダの A675V は同様のノードに位置し、PCA で得られた結果を支持する結果となった (Clin Infect Dis 2022)。



以上の結果は、アフリカから出現したアルテミシニン耐性原虫は東南アジアから出現したものがアフリカに移入したのではなく、アフリカから独自に出現したことが証明された。

以上の結果の一部は 2021 年 11 月にニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンから full paper として publish した (N Eng J Med, 2022, 美田は責任著者)。Science や Nature からも取材を受けている。その他の業績については、業績リストを参照。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 16件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Mita T, Fukuda N, Balikagala B	4. 巻 386
2. 論文標題 Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa. Reply.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The New England journal of medicine	6. 最初と最後の頁 1386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.14085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nundu SS, Culleton R, Simpson SV, Arima H, Chitama BA, Muyembe JJ, Ahuka S, Kaneko O, Mita T, Yamamoto T	4. 巻 88
2. 論文標題 Identification of polymorphisms in genes associated with drug resistance in Plasmodium falciparum isolates from school-age children in Kinshasa, Democratic Republic of Congo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parasitol Int	6. 最初と最後の頁 102541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2022.102541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Fukuda N, Balikagala B, Ueno T, Anywar DA, Kimura E, Palacpac NMQ, Odongo-Aginya EI, Ogwang M, Horii T, Miida T, Mita T	4. 巻 10
2. 論文標題 The impact of sequestration on artemisinin-induced parasite clearance in Plasmodium falciparum malaria in Africa.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Infect Dis	6. 最初と最後の頁 ciac944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciac944	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nundu SS, Arima H, Simpson SV, Chitama BA, Munyeku YB, Muyembe JJ, Mita T, Ahuka S, Culleton R, Yamamoto T	4. 巻 21
2. 論文標題 Low prevalence of Plasmodium falciparum parasites lacking pfhrp2/3 genes among asymptomatic and symptomatic school-age children in Kinshasa, Democratic Republic of Congo.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Malar J	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-022-04153-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Coppee R, Bailly J, Sarrasin V, Vianou B, Zinsou BE, Mazars E, Georges H, Hamane S, Lavergne RA, Dannaoui E, Balikagala B, Fukuda N, Odongo-Aginya EI, Mita T, Houze S, Clain J.	4. 巻 75
2. 論文標題 Circulation of an Artemisinin-Resistant Malaria Lineage in a Traveler Returning from East Africa to France.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Infect Dis	6. 最初と最後の頁 1242-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciac162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Simpson SV, Nundu SS, Arima H, Kaneko O, Mita T, Culleton R, Yamamoto T	4. 巻 20;22(1)
2. 論文標題 The diversity of Plasmodium falciparum isolates from asymptomatic and symptomatic school-age children in Kinshasa province, Democratic Republic of Congo.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Malar J	6. 最初と最後の頁 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-023-04528-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, Katuro OT, Tachibana SI, Yamauchi M, Opio W, Emoto S, Anywar DA, Kimura E, Palacpac NMQ, Odongo-Aginya EI, Ogwang M, Horii T, Mita T.	4. 巻 385
2. 論文標題 Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 N Engl J Med.	6. 最初と最後の頁 1163-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2101746	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshida N, Yamauchi M, Morikawa R, Hombhanje F, Mita T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Increase in the proportion of Plasmodium falciparum with kelch13 C580Y mutation and decline in pfcrt and pfmdr1 mutant alleles in Papua New Guinea.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Malar J.	6. 最初と最後の頁 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-021-03933-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ikeda M, Hirai M, Tachibana SI, Mori T, Mita T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Isolation of Mutants With Reduced Susceptibility to Piperaquine From a Mutator of the Rodent Malaria Parasite Plasmodium berghei.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.672691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi M, Hirai M, Tachibana SI, Mori T, Mita T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fitness of sulfadoxine-resistant Plasmodium berghei harboring a single mutation in dihydropteroate synthase (dhps).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Trop.	6. 最初と最後の頁 106049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actatropica.2021.106049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nundu SS, Culleton R, Simpson SV, Arima H, Muyembe JJ, Mita T, Ahuka S, Yamamoto T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Malaria parasite species composition of Plasmodium infections among asymptomatic and symptomatic school-age children in rural and urban areas of Kinshasa, Democratic Republic of Congo.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Malar J.	6. 最初と最後の頁 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-021-03919-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukuda N, Tachibana SI, Ikeda M, Sakurai-Yatsushiro M, Balikagala B, Katuro OT, Yamauchi M, Emoto S, Hashimoto M, Yatsushiro S, Sekihara M, Mori T, Hirai M, Opio W, Obwoya PS, Auma MA, Anywar DA, Kataoka M, Palacpac NMQ, Odongo-Aginya EI, Kimura E, Ogwang M, Horii T, Mita T.	4. 巻 81
2. 論文標題 Ex vivo susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs in Northern Uganda.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitol Int.	6. 最初と最後の頁 102277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 美田 敏宏	4. 巻 57
2. 論文標題 徐々に明らかになってきたマラリアの第一選択薬アルテミシニンへの耐性メカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 371 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.57.5_371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Muneaki, Yokota Kazumichi, Kajimoto Kazuaki, Matsumoto Musashi, Tatsumi Atsuro, Nakajima Yoshihiro, Mita Toshihiro, Minakawa Noboru, Oka Hiroaki, Kataoka Masatoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Highly Sensitive and Rapid Quantitative Detection of Plasmodium falciparum Using an Image Cytometer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1769 ~ 1769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8111769	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miotto Olivo, Sekihara Makoto, Tachibana Shin-Ichiro, Yamauchi Masato, Pearson Richard D., Amato Roberto, Goncalves S., Mehra S., Noviyanti R., Marfurt J., Auburn S., Price RN., Mueller I., Ikeda M., Mori T., Hirai M., Tavul L., Hetzel MW., Laman M., Barry AE., Ringwald P., Ohashi J., Hombhanje F., Kwiatkowski DP., Mita T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Emergence of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum with kelch13 C580Y mutations on the island of New Guinea	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1009133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1009133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Takeki, Hashimoto Muneaki, Nagatomi Kenji, Nogami Takahiro, Sofue Yasuyuki, Hayashi Takuya, Ido Yusuke, Yatsushiro Shouki, Abe Kaori, Kajimoto Kazuaki, Tamari Noriko, Awuor Beatrice, Sonye George, Kongere James, Munga Stephen, Ohashi Jun, Oka Hiroaki, Minakawa Noboru, Kataoka Masatoshi, Mita Toshihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of a quantitative, portable, and automated fluorescent blue-ray device-based malaria diagnostic equipment with an on-disc SiO2 nanofiber filter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63615-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto Muneaki, Yokota Kazumichi, Kajimoto Kazuaki, Matsumoto Musashi, Tatsumi Atsuro, Yamamoto Kenichi, Hyodo Tomonori, Matsushita Kiichiro, Minakawa Noboru, Mita Toshihiro, Oka Hiroaki, Kataoka Masatoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Quantitative Detection of Plasmodium falciparum Using, LUNA-FL, A Fluorescent Cell Counter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1356 ~ 1356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8091356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda N., Tachibana S., Ikeda M., Sakurai-Yatsushiro M., Balikagala B., Katuru OT., Yamauchi M., Emoto S., Hashimoto M., Yatsushiro S., Sekihara M., Mori T., Hirai M., Opio W., Obwoya PS., Auma MA., Anywar DA., Kataoka M., Palacpac NM.Q., Odongo-Aginya El., Kimura E., Ogwang M., Horii T., Mita T.	4. 巻 81
2. 論文標題 Ex vivo susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs in Northern Uganda	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102277 ~ 102277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori T, Hirai M, Mita T.	4. 巻 9
2. 論文標題 See-through observation of malaria parasite behaviors in the mosquito vector.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38529-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto T, Yatsushiro S, Hashimoto M, Kajimoto K, Ido Y, Abe K, Sofue Y, Nogami T, Hayashi T, Nagatomi K, Minakawa N, Oka H, Mita T, Kataoka M.	4. 巻 132
2. 論文標題 Development of a highly sensitive, quantitative, and rapid detection system for Plasmodium falciparum-infected red blood cells using a fluorescent blue-ray optical system.,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics.	6. 最初と最後の頁 375-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2019.02.064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto M, Bando M, Kido JI, Yokota K, Mita T, Kajimoto K, Kataoka M.	4. 巻 73
2. 論文標題 Nucleic acid purification from dried blood spot on FTA Elute Card provides template for polymerase chain reaction for highly sensitive Plasmodium detection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parasitology International.	6. 最初と最後の頁 101941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2019.101941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto T, Hashimoto M, Nagatomi K, Nogami T, Sofue Y, Hayashi T, Ido Y, Yatsushiro S, Abe K, Kajimoto K, Tamari N, Awuor B, Sonye G, Kongere J, Munga S, Ohashi J, Oka H, Minakawa N, Kataoka M, Mita T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Field evaluation of a quantitative, and rapid malaria diagnostic system using a fluorescent Blue-ray optical device.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 721076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/721076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Balikagala B, Sakurai-Yatsushiro M, Tachibana SI, Ikeda M, Yamauchi M, Katuro OT, Ntege EH, Sekihara M, Fukuda N, Takahashi N, Yatsushiro S, Mori T, Hirai M, Opio W, Obwoya PS, Anywar DA, Auma MA, Palacpac NMQ, Tsuboi T, Odongo-Aginya EI, Kimura E, Ogwang M, Horii T, Mita T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Recovery and stable persistence of chloroquine sensitivity in Plasmodium falciparum parasites after its discontinued use in Northern Uganda.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Malaria J.	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-020-03157-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Olivo Miotto, Makoto Sekihara, Shin-Ichiro Tachibana, Masato Yamauchi, Richard D Pearson, Roberto Amato, Sonia G.Mehra Somya, Rintis Noviyanti, Jutta Marfurt, Sarah Auburn, Ric N Price, Ivo Mueller, Toshihiro Mita.	4. 巻 -
2. 論文標題 Emergence of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum with kelch13 C580Y mutations on the island of New Guinea.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biorxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/621813	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sekihara M, Tachibana SI, Yamauchi M, Yatsushiro S, Tiwara S, Fukuda N, Ikeda M, Mori T, Hirai M, Hombhanje F, Mita T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Lack of significant recovery of chloroquine sensitivity in Plasmodium falciparum parasites following discontinuance of chloroquine use in Papua New Guinea.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Malar J.	6. 最初と最後の頁 17:434.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-018-2585-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 美田敏宏
2. 発表標題 ゆるやかな進化学が紐解くマラリアの薬剤耐性
3. 学会等名 藤原ナチュラルヒストリー財団 第14回シンポジウム「感染症の自然史」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Betty Balikagala
2. 発表標題 Evidence of artemisinin resistant in Uganda
3. 学会等名 PMI-supported Antimalarial Resistance Monitoring in Africa (PARMA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Betty Balikagala
2. 発表標題 Evidence of artemisinin resistance in Africa
3. 学会等名 Malaria: Research for impact in the COVID19 era, in Madrid Spain (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Betty Balikagala
2. 発表標題 Evidence for artemisinin resistance in Gulu, Northern Uganda.
3. 学会等名 in the American Society of Tropical Medicine and Hygiene Symposium 91 titled Emergence of artemisinin resistance in East Africa (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丹沢華子、美田敏宏、平井誠
2. 発表標題 マラリア原虫の適応度決定因子の探索
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早道奏喜、内田絢子、美田敏宏、平井誠
2. 発表標題 第2世代ネズミマラリアミューターから単離したピペラキン感受性低下変異体のSNPs解析
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田治亮、吉田菜穂子、山内祐人、Francis Hombhanje、美田敏宏
2. 発表標題 パプアニューギニアにおけるサルファドキシシン・ピリメサミンによるIPTpは継続可能か？
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森川瞭介、吉田菜穂子、山内祐人、Francis Hombhanje、美田敏宏
2. 発表標題 パプアニューギニアにおける熱帯熱マラリア原虫へのクロロキン感受性回復機序の解明
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早道奏喜、内田絢子、美田敏宏、平井誠
2. 発表標題 第2世代ネズミマラリアミューテーターから単離したピペラキン感受性低下変異体のSNPs解析
3. 学会等名 第81回日本寄生虫学会東日本支部大会・日本共生生物学会第6回大会 合同大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田 直到, Balikagala B, 江本 桜子, 上野 剛, Katuro O, Palacpac N, 木村 英作, 三井田 孝, 堀井 俊宏, 美田 敏宏
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫 - 血管内皮間の接着と脂質代謝異常の関連
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田 菜穂子、山内 祐人、森川 瞭介、宋 書馨、平井 誠、美田 敏宏
2. 発表標題 パプアニューギニアにおけるKelch 13 C580Y変異熱帯熱マラリア原虫の出現と現状
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Betty Balikagala
2. 発表標題 Emergence of artemisinin resistance in Africa
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 シジルエルデネ ムンフソブド、吉田 菜穂子、千葉 結奈、Francis Hombhanje、美田 敏宏
2. 発表標題 Papua New Guinea におけるマラリア迅速検査の感度と特異度の解析
3. 学会等名 第 80 回日本寄生虫学会東日本支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田 治亮、吉田 菜穂子、山内 祐人、Francis Hombhanje、美田 敏宏
2. 発表標題 20年にわたるパプアニューギニアでのサルファドキシシ・ピリメサミンの使用は薬剤耐性をもたらしたか？
3. 学会等名 第 80 回日本寄生虫学会東日本支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井 誠、森 稔幸、美田 敏宏
2. 発表標題 アルテミシニン耐性マーカーKelch13 ネズミマラリア原虫オルソログの機能解析
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会 誌上大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田 直到, Balikagala B, 山内祐人, 牧 喜子, 江本 桜子, 落合 紗雪, Katuru O, 橘 真一郎, Anywar D, Palacpac N, 木村 英作, Odingo-Aginya E, 三井田 孝, 堀井 俊宏, 美田 敏宏
2. 発表標題 血管内皮との接着は熱帯熱マラリア原虫のアルテミシニン抵抗性を増強する
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会 誌上大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 美田敏宏
2. 発表標題 アフリカに出現したアルテミシニン耐性
3. 学会等名 日本熱帯医学会受賞記念講演 オンライン開催 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ochiai S, Maeda J, Hirai M, Mita T, Mori T.
2. 発表標題 Synthetic biotin ligase enables to label surface invasion factors of cultured human malaria parasite, Plasmodium falciparum.
3. 学会等名 68th Annual Meeting, Maryland USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miotto O, Sekihara M, Tachibana S, Yamauchi M, Pearson R, Amato R, Goncalves S, Somya M, Noviyanti R, Marfurt J, Auburn S, Price R, Mueller I, Ikeda M, Mori T, Hirai M, Tavul L, Hetzel M, Laman M, Barry A, Ringwald P, Ohashi J, Hombhanje F, Kwiatkowski D, Mita T.
2. 発表標題 Emergence of artemisinin-resistant <i>P. falciparum</i> with kelch13 C580Y mutations on the island of New Guinea.
3. 学会等名 American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mita T.
2. 発表標題 Epidemiology and evolution of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum parasites.
3. 学会等名 Asia - Pacific Scientific Workshop. National University of Singapore. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美田敏宏
2. 発表標題 マラリアの現状と薬剤耐性の最前線.
3. 学会等名 日本細胞性粘菌学会第9回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田 美恵 , 金子 恵 , 橘 真一郎 , 山内 祐人 , パリカガラ ベティ, 江本 桜子 , 福田 直到 , 牧 喜子, 森 稔幸 , 平井 誠 , 橋本 宗明 , カツロ オスベルト , アウマ マリー, アニワー デニス , バラクパック ニリアン, 片岡 正俊, アギニア エマニュエル, 木村 英作, 堀井 俊宏 , 美田 敏宏.
2. 発表標題 ウガンダ北部マラリア原虫集団におけるアルテミシニン耐性レベルの推移
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 パリカガラ ベティ, 池田 美恵 , 橘 真一郎 , 山内 祐人 , 福田 直到 , 関原 誠 , 江本 桜子 , Katuru Osbert T., Opio Walter, Auma Mary , Anywar Denis A. , 森 稔幸, 平井 誠 , 片岡 正俊 , Palacpac Nirianne M.Q. , Odongo-Aginya Emmanuel I., 木村 英作 , 堀井 俊宏 , 美田 敏宏.
2. 発表標題 In-vivo artemisinin resistance may have emerged in Uganda
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内 祐人, 平井 誠, 橘 慎一郎, 森 稔幸, 美田 敏宏.
2. 発表標題 蚊-マウスモデルにおけるサルファドキシン耐性マラリア原虫の適応度に関する研究
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 マラリア原虫の増殖抑制剤	発明者 美田 敏宏	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-040682	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森 稔幸 (Mori Toshiyuki) (00462739)	順天堂大学・医学部・助教  (32620)	
研究分担者	池田 美恵 (Ikeda Mie) (40734314)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・博士研究員  (32620)	
研究分担者	バリカガラ ベティ (Balikagara Betty) (70805895)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・博士研究員  (32620)	
研究分担者	堀井 俊宏 (Horii Toshihiro) (80142305)	大阪大学・微生物病研究所・寄附研究部門教授  (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	オックスフォード大学	サンガー研究所	ロンドン大学	
フランス	パリ大学			
タイ	マヒドン熱帯医学校			
オランダ	ラドボッド大学			
ウガンダ	ゲル大学			
英国	Big Data Institute, University of Oxford	Wellcome Sanger Institute		
パプアニューギニア	Institute of Medical Research	Divine Word University,		