

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：24402

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：2018～2021

課題番号：18KK0248

研究課題名（和文）熱帯アフリカのマラリア撲滅に向けたアルテミシニンとイベルメクチンによる集団投薬

研究課題名（英文）Mass drug administration of Artemisinin and Ivermectin toward malaria elimination in tropical Africa

研究代表者

金子 明（KANEKO, Akira）

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：60169563

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：我々は本研究計画において、ケニア・ヴィクトリア湖周辺地域における抗マラリア薬による集団投薬法の効果を検証し、対象地のような高度マラリア流行地に位置する地域においても集団投薬は有用であるが、伝播再興のリスクがあることを明らかにした。同時に、主要な媒介蚊対策法の一つである室内残留型殺虫剤噴霧の効果についても検証を行い、高度マラリア流行を抑制することはできるが、持続的でなく、また費用対効果に課題があることを示唆する結果を得た。これらの研究成果は、天井式蚊帳と呼ばれる新たな介入策の構築とその検証を実施する別の研究計画へとつながった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マラリアは、現生人類の進化とともに共生してきた古い原虫感染症であるが、人類にとって常に最大の健康上の課題であり続けている。いかにして世界的なマラリア撲滅を達成するかは、ポストコロナの世界において今世紀に我々が直面するグローバルヘルスの最大の課題の一つである。本研究によって得られた、集団投薬あるいは室内残留型殺虫剤噴霧といった対策法の効果についての知見は、マラリア伝播と介入策の関係性を理解し、今後のマラリア対策戦略を構築するうえで有益な情報となる。

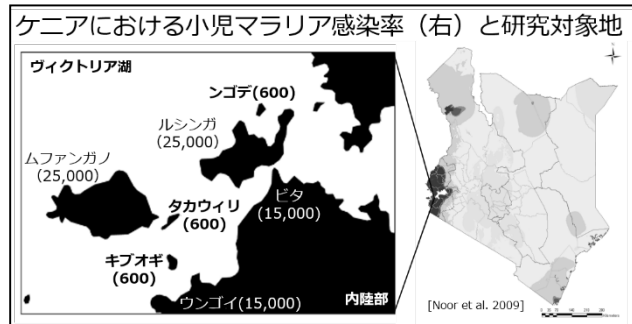
研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the effectiveness of mass drug administration (MDA) with antimalarials in the Lake Victoria region of Kenya, and found that MDA is useful even in highly malaria-endemic areas such as the target site, but still there is the risk of resurgence of transmission. At the same time, the effectiveness of indoor residual spraying (IRS), one of the main methods of vector control, was also tested, with results suggesting that while it can suppress malaria prevalence significantly, it is not sustainable and has cost-effectiveness issues. These findings led to another research plan to construct and validate a novel vector control strategy, ceiling net.

研究分野：寄生虫学

キーワード：マラリア 伝播 分子疫学 ケニア 媒介蚊対策

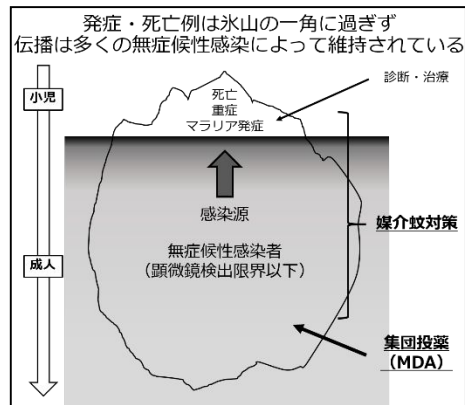
1. 研究開始当初の背景

2000～2015年のミレニアム開発目標下においてマラリア対策資金は激増し、世界のマラリア死亡者数は減少に転じた。しかし、依然年間50万弱の死亡例があり、その90%はアフリカ、特に5歳以下の小児である[WHO, 2017]。近年対策資金も頭打ちとなり、2015年から始まった持続可能な開発目標にある「2030年までのマラリア流行終焉」への道筋は見えていない。



本研究は、高度マラリア流行が続くケニア・ヴィクトリア湖畔を対象とする。ケニアにおいては今般のアルテミシニン併用療法（ACT）、長期残留殺虫剤処理蚊帳（LLIN）、迅速診断法（RDT）などの新たな対策法の展開加速が、国レベルでのマラリア感染率低下をもたらした。しかし同様な展開加速にも関わらず、ヴィクトリア湖畔では依然として高度マラリア流行が残存しており[Noor et al. 2009]、この差異に対する疑問が本研究の出発点にある。

研究代表者は、2012年からの当地における疫学調査により、マラリア感染率は内陸部で非常に高く、小さな島では低く、大きな島では中程度となる地理的非均一性を見出した[Idris et al. 2016]。また、原虫感染率は小児、特に学童で最も高いが、発症例は氷山の一角に過ぎず、多くの感染が無症候性かつ顕微鏡検出限界以下（感度の高いPCRのみで検出）であることが示された。特に成人において、この割合が高くなっている[Idris et al. 2016]。小児を中心とした有症患者は、RDTないし顕微鏡によってマラリアと診断されACTによる治療が行われる。



一方で頻回の感染を経て十分な免疫を獲得した成人は感染しても血中原虫濃度が低く維持されるため、発症することなく、仮に顕微鏡等で検査しても原虫は検出されず、治療されることはない。こうした感染者が媒介蚊の吸血を介して伝播に寄与し、小児の重症例、死亡例を生み出すに至る。**流行地集団でのマラリア伝播は多数の無症候性感染によって維持されており、無症候性感染への対策がマラリア撲滅の要といえる。**

この無症候性感染への対処として近年「集団投薬 (MDA)」が注目される。これは症状の有無にかかわらず対象地域集団全員に抗マラリア薬を一斉に投薬するものである。研究代表者がヴァヌアツで提示した事例などに基づき、2015年にはWHOがマラリア撲滅へのツールとして低度流行地でMDAを推奨するに至ったが、中・高度流行地への適応にはさらなるエビデンスが求められている[WHO 2015]。我々は2016年に、ヴィクトリア湖内のンゴデ島において、ACTと低用量プリマキンによるMDAの小規模介入試験を実施した。2ラウンドのMDAにより、顕微鏡での感染率はゼロに、PCRでも2%まで抑制されたが、3ヶ月後には介入前の水準まで伝播再興が認められた。その原因はヒトの移動による感染移入と、残存媒介蚊による伝播持続にあると考えられた。ヒト行動は多様であり文化的背景からも制御が難しく、**MDA後の持続的なマラリア撲滅維持のためには、媒介蚊対策の強化が必須といえる。**

しかしながら、近年の流行地におけるLLIN大量配布は、媒介蚊を *An. gambiae* から *An.*

*arabiensis* ヘシフトさせた。*An. arabiensis* が殺虫剤耐性、さらに屋外吸血性であることから、既存の媒介蚊対策法 (LLIN、室内残留噴霧) の効果が減弱させられている。こうした媒介蚊の“耐性”に対し、「マラリア制圧へのイベルメクチンによる MDA」が新たに注目される [Ōmura, Crump, 2017]。抗マラリア薬アルテミシニンとともに、イベルメクチンは大村智博士の 2015 年ノーベル生理学・医学賞対象薬剤である。熱帯医学の文脈では 1980 年台からオンコセルカ症、フィラリア症対策として広範に使われてきたが、近年ではマラリア媒介蚊に対しても効果があることが明らかとなってきた [Ouedraogo et al. 2015 他]。内服後のヒト血液を介してアノフェレス属蚊に取り込まれたイベルメクチンは、蚊に対し殺虫効果を示し、その効果は内服後数週間継続する。よって、マラリア伝播において必須である媒介蚊の吸血という現象によって、媒介蚊集団を小さくすることができると考えられる。しかし、イベルメクチンによる媒介蚊殺虫効果がマラリア伝播を抑制し、流行地住民のマラリア感染率低下につながるかは明らかでない。これが本研究の核心をなす「問い」である。

## 2. 研究の目的

本研究は、ヴィクトリア湖内の島嶼における ACT とイベルメクチンによる MDA 実施により、イベルメクチンがマラリア伝播抑制に有効であるか検証することを目的とする。先行研究から、イベルメクチン血中濃度が媒介蚊への致死量以下であっても、媒介蚊の飛翔力、妊孕性の低下、および肝内原虫殺滅といった効果が示されている。しかしこれらの複合作用がヒトのマラリア感染抑制にどの程度寄与するかは検証されていない。イベルメクチン投与は内服した個人への効果ではなく、媒介蚊殺滅を介した所属集団への効果を期待するものである。そのためマラリア原虫に効果を持つ ACT と組み合わせた MDA が最適な戦略と考えられる。集団を対象としたフィールド介入研究では、対象の予測不可能な移動に伴う効果の減弱が問題となる。本研究は地理的に隔離された島嶼を舞台にした介入対照実験であり、孤立した媒介蚊集団への効果検証が可能になり、学術的に信頼性の高い概念実証となる。さらに本研究が問題点として挙げる無症候性感染および媒介蚊殺虫剤耐性による伝播残存は、環ヴィクトリア湖としてみたウガンダ、タンザニアさらに西アフリカへ広がるマラリアベルトに共有される課題であり、本研究成果は地球規模マラリア根絶に向けた戦略展開への大きな礎となる。

## 3. 研究の方法

ヴィクトリア湖内ゴデ島において、抗マラリア薬であるアルテミシニンとピペラキン、ならびに低用量のプリマキンによる MDA が実施された。本研究計画では、この MDA のマラリア伝播に対する効果を分子疫学的手法、ならびに原虫集団遺伝学的手法によって検証した。

また、対象地において、米国 CDC、Presidential Malaria Initiative (PMI) ならびに対象地ホマベイ郡政府の主導により、室内残留型殺虫剤噴霧 (IRS) の介入が 2018 年 3 月より年 1 回のペースで実施された。そこで我々の提案の対照となる媒介蚊対策法のひとつを評価する目的で、IRS の効果を分子疫学的に評価することとした。

## 4. 研究成果

我々は、低度流行地であるヴィクトリア湖内ゴデ島において、2016 年 1 月より 600 人の全島民を対象に集団投薬 (MDA) による介入試験を実施した。MDA は、アルテミシニン併用療法と低用量プリマキンを治療用量で 2 日間投与するプロトコルで、35 日の間隔で 2 サイクル実施された。地域住民・医療従事者との協働のもと、重篤な副作用の報告もなく、高い参加率が達成された。マラリア原虫陽性率は MDA 直後には顕微鏡検出限界以下まで低下し、短期的な

マラリア撲滅の実現可能性が示された。しかしながら半年後には MDA 実施前の水準への再興が認められ、撲滅の維持には至らなかった。疫学的解析から、ヒトの移動に伴った原虫の流入にかかわる危険因子を解析し、年齢、訪問前の出発地が寄与することを明らかにした。2016 年 1 月の MDA 実施直後から、マラリア流入のモニタリングを目的として、マラリア定期検査が住民集団によって実施されていた。この検査では、島に到着したヒトを無作為に対象として、年齢、性別などの基礎情報、どこから来たか、どのくらいの期間島に滞在する予定か、といった情報、および血液ろ紙サンプルの収集を実施しており、これらのデータ、サンプルセットを用いて、PCR によってマラリア陽性者を同定し、原虫流入の頻度と原虫を持ち込む危険集団の同定を行った。多変量解析によって、学童のなかでも 11-15 歳の年齢群、ならびに隣接する Siaya 郡からの渡航が危険因子として同定された。解析前に現地での観察に基づいた予想していた漁師や、寄宿舎から戻った学童などは有意な危険因子としては見出されなかった。漁師に関しては、夜間にハマダラカの少ない湖上で漁をしているため、感染リスクがかえって低い可能性が考えられた。

また、ケニア・ヴィクトリア湖内の Ngodhe 島における集団投薬の前後のフィールドサンプル、および集団投薬中に Ngodhe 島へ流入したサンプルを対象として、熱帯熱マラリア原虫の多型遺伝子 *pfmsp1*, *pfmsp2* による遺伝子型判定を実施した。集団投薬前後では、重複感染指数 (MOI: multiplicity of infection) には有意な変化は認めず、集団投薬および同時期に実施された殺虫剤処理蚊帳の再配布には、伝播強度抑制の効果はなかったことが示唆された。一方で、*pfmsp1* の 3 つの allele family frequency については、集団投薬前 (K1:MAD20:RO33=44:34:21) と集団投薬後 (K1:MAD20:RO33=65:13:22) の比較において有意な変化が認められた ( $p=0.004$ )。さらに、集団投薬中に外部から対象地へ訪れた集団から得られたサンプルでの *pfmsp1* の allele family frequency は、集団投薬後のサンプルの allele family frequency とほぼ同様であった。今後、MOI=1 と判定されたサンプルを中心に、マイクロサテライト等の中立的遺伝子マーカーを用いて、集団投薬後の伝播再興に、投薬後の残存原虫に由来する感染拡大と外からの感染流入がどのように寄与しているか検証を続けていく。

高度マラリア流行が続くケニア・ヴィクトリア湖沿いのホマベイ郡では、郡政府のもと 2018 年より年に 1 度の IRS プログラムを実施している。我々は、横断的マラリア調査を通じて、その効果を評価した。2018 年の IRS は、湖内の小島を除くホマベイ郡全域で Actellic®300CS を用いて 2,3 月に実施された。2019 年以降は、湖内の大島 Mfangano 島も対象外として実施されている。横断的マラリア調査は、毎年 1 月、各地域の学童 200 人程度を対象に実施した。調査対象地は、内陸部の Ungoye、Mfangano 島の Wakula、小島 Ngodhe とし、マラリア感染率は PCR 検査に基づき算出した。2018 年から 2019 年には、Ungoye と Wakula のいずれも有意に感染率が減少したが ( $62.9\% > 24.5\%$ ,  $52.1\% > 28.0\%$ )、2020 年に Ungoye ではさらなる減少を認めたのに対し ( $11.5\%$ )、IRS が中断された Wakula では伝播が再興、IRS 実施前と同等の感染率となった ( $46.7\%$ )。Ngodhe 島において有意な感染率の増減は認めなかった。2019 年の有意な伝播抑制は IRS の強力な有用性を示す一方、Wakula における 2020 年以降の伝播再興は、その効果が中断後の短い期間で減退することを示唆している。長期的なマラリア制圧の戦略構築のうえでは、IRS の効果を持続させるツールとの組み合わせがカギとなる。

これらの研究成果を基に、我々は JICA/AMED による SATREPS プロジェクトに採択され、媒介蚊対策法をアップデートさせる天井式蚊帳と呼ばれる新たな介入策をフィールドで検証する研究計画を展開している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

|                                                                                                                        |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kagaya Wataru, Gitaka Jesse, Chan Chim W., Kongere James, Md Idris Zulkarnain, Deng Changsheng, Kaneko Akira | 4. 巻<br>9           |
| 2. 論文標題<br>Malaria resurgence after significant reduction by mass drug administration on Ngodhe Island, Kenya          | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports                                                                                           | 6. 最初と最後の頁<br>19060 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-019-55437-8                                                                  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する        |

|                                                                                                                                                                                                   |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名<br>Ashley Osborne, Emilia Manko, Mika Takeda, Akira Kaneko, Wataru Kagaya, Chim Chan, Mtakai Ngara, James Kongere, Kiyoshi Kita, Susana Campino, Osamu Kaneko, Jesse Gitaka, Taane G Clark | 4. 巻<br>11          |
| 2. 論文標題<br>Characterizing the genomic variation and population dynamics of Plasmodium falciparum malaria parasites in and around Lake Victoria, Kenya                                             | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports                                                                                                                                                                      | 6. 最初と最後の頁<br>19809 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-021-99192-1.                                                                                                                                            | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する        |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

|                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Wataru Kagaya, Aya Konishi, Kyoko Kurihara, Chim Chan, Jesse Gitaka, James Kongere, Kinya Uchihashi, Gordon Okomo, Akira Kaneko |
| 2. 発表標題<br>The impact of indoor residual spraying for malaria prevalence in Homa Bay County, Kenya: an observational study                 |
| 3. 学会等名<br>American Society of Tropical Medicine and Hygiene 68th annual meeting（国際学会）                                                     |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                                                            |

|                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Akira Kaneko                                                                                             |
| 2. 発表標題<br>An interdisciplinary approach to combat residual malaria transmission in the Lake Victoria basin, Kenya. |
| 3. 学会等名<br>The 9th KASH Conference                                                                                  |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                                     |

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中川達、仁田原彩、吉田真未、James Kongere、加賀谷渉、城戸康年、金子明 |
| 2. 発表標題<br>ケニア・ヴィクトリア湖周辺地域におけるマラリア感染率の低下             |
| 3. 学会等名<br>第88回日本寄生虫学会大会                             |
| 4. 発表年<br>2019年                                      |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                      | 備考 |
|-------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 皆川 昇<br><br>(Minakawa Noboru)<br><br>(00363432) | 長崎大学・熱帯医学研究所・教授<br><br><br>(17301)         |    |
| 研究分担者 | 城戸 康年<br><br>(Kido Yasutoshi)<br><br>(90511395) | 大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授<br><br><br>(24402)     |    |
| 研究分担者 | 加賀谷 渉<br><br>(Kagaya Wataru)<br><br>(20782577)  | 大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師<br><br><br>(24402)    |    |
| 研究分担者 | 坂本 侑子<br><br>(Sakamoto Yuko)<br><br>(50831525)  | 大阪市立大学・大学院医学研究科・前期臨床研究医<br><br><br>(24402) |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|