

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22406008

研究課題名(和文)メラネシア島嶼乳児におけるマラリア初感染の研究

研究課題名(英文)First malaria infection in infants on islands in Melanesia

研究代表者

金子 明 (Kaneko, Akira)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60169563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：マラリア撲滅後の再感染が問題となる。媒介蚊対策と9週間週一回の集団薬剤投与が1991年にヴァヌアツ・アネイチウム島全人口(718)に対して実施され、熱帯熱マラリアは消滅し三日熱マラリア(Pv)も1996年以降なくなった。伝播遮断は2002年1月にPv再燃が報告されるまで持続した。この流行時に年齢群別マラリア感染率に注目して検討した。さらに最南端のアネイチウム島では1991年以来20年間にわたりマラリア伝播がない状態が維持されていることが確認された。北西部のアンバエでは低度の流行が続いていた。これらの結果はアネイチウム島における長期間撲滅維持、そのメカニズムとして住民主導の役割を示す。

研究成果の概要(英文)：Aneityum, the southernmost island in Vanuatu, is located at the south-east edge of the malaria extension in the Pacific. To examine the feasibility of malaria elimination, an integrated program, combining mass drug administration (MDA) and vector control, was initiated on Aneityum in 1991. Microscopy showed *Plasmodium falciparum* immediately disappeared whereas *P. vivax* disappeared from 1996 onward. Since 1991 community-based surveillance and vector control measures were continuously maintained. Eight years later, it was concluded that malaria can be eliminated from isolated islands if there is a high degree of community commitment. An epidemic of *P. vivax* on Aneityum in 2002 provided us with an opportunity to investigate resurgence. Adults born before elimination had considerably fewer episodes of parasitemia than children born after elimination, indicating that protective immunity against *P. vivax* infections persists for a long time after the initiation of malaria elimination.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・寄生虫学

キーワード：島嶼マラリア 三日熱マラリア マラリア撲滅 防御免疫 年齢特異性 PCR診断 ヴァヌアツ

1. 研究開始当初の背景

(1) メラネシア島嶼乳児におけるマラリア初感染

島嶼は複雑な生物学的なプロセスに対して自然の実験モデルを提供する。我々の研究対象地域はメラネシアのパプアニューギニア(PNG)およびヴァヌアツである。PNGはアフリカ以外で唯一の超高度(holoendemic)マラリア伝播地域である。これらメラネシア島嶼では熱帯熱マラリア(*Plasmodium falciparum*)および三日熱マラリア(*P. vivax*)両種原虫の伝播が続くのに対して、サハラ以南のアフリカでは三日熱マラリア伝播は概ねない。これまでの疫学的および臨床寄生虫学観察は、熱帯熱マラリアによる病態重症度は地域によって異なることを指摘する。すなわち、ヴァヌアツ<PNG<アフリカの順で重症となる。この背景として我々は以下の仮説を提示する：(a)より高度の宿主内熱帯熱マラリア原虫クローン間の干渉(clonal multiplicity)はより重症な病態を引き起こす、ex.アフリカ。(b)高度の孤立と低度の伝播がもたらす原虫抗原の低い多様性は、防御免疫のより迅速な確立と病態の軽症化に寄与する、ex.ヴァヌアツ。(c)三日熱マラリア感染は重症熱帯熱マラリア病態を防御する自然のワクチンとして機能する(inter-species interaction)、ex.PNGおよびヴァヌアツ。

例えば、年齢、原虫種特異的薬剤・ワクチン投与といったようなマラリア排除にむけた地域特異的な対策戦略確立を究極の到達目標として、以下の研究目的を提案する。

流行地に生まれた乳児において、いつ最初の熱帯熱マラリアおよび三日熱マラリア感染は成立するか？それらの臨床的、寄生虫学および遺伝学的特徴はいかなるものか？また熱帯熱マラリアおよび三日熱マラリアの両種間でなんらかの干渉はあるか？

母体から移行する免疫、乳児が獲得する免疫、先天的な抵抗性等、いかなる宿主の遺伝学的および免疫学的な要因が生後一年以内のマラリア感染、疾病を制御しているのか？

母体における侵入阻止抗体はいかに乳児における感染防御を修飾するか？

(2) 世界マラリア根絶戦略

2008年9月15日ニューヨークにおける国連ミレニアム開発計画マラリアサミットで採択された世界マラリア行動計画においては究極的にマラリアを根絶するという野心的な目標がうたわれている。マラリアの歴史は、既に達成されたものが維持されていくには継続的な努力が必須であることを示す。マラリア対策における一つの重要な点は宿主、原虫、媒介蚊の生態・疫学に関連するマラリアの複雑さ多様性である。マラリアによる死亡の80%がアフリカの子供に集中する一方で、すべてのマラリア罹患の半分以上はアフリ

カの外で起きている。熱帯熱マラリアに重点が置かれるのは当然だとしても、三日熱マラリアがもたらす弊害を見過ごすべきでなく、それは世界人口の40%に及ぶものである。我々は集団が持つ遺伝学的な特徴およびアレルの分布が地域特異的にマラリアの複雑性を規定し、それに呼応した脈絡特異的な対策戦略が必要であると仮定する。

(3) 年齢特異的なマラリアに対する防御免疫

マラリア流行地に生まれおち、幼いときにマラリアによる死亡を免れたものには防御免疫が成立するが、その形成は緩慢かつ繰り返し感染を受けた後でのみ起こる。ひとたび免疫が形成されたあとでも、妊娠は一定の明らかな免疫不全状態を引き起こす。免疫を持つ母親に生まれた子供は生後一定期間母体からの移行免疫によってマラリアから防御される[1]。臍帯血中に少数のマラリア原虫が見出されることはありうるが、通常これらの原虫は明らかな感染を子供に引き起こさない。かように子供は通常生後3ヶ月間は受動的にマラリア感染から防御される。マラリア伝播が高度である場合、この初期の期間に子供が原虫感染することがあり、発熱も時々みられるが、重症病型に進展することは非常にまれである。端的に言うと、これら生後間もない子供たちは、むしろ免疫を備えた成人のようにみえる。抗体は獲得される防御免疫の重要な要素である。マラリア重症化に対する免疫は、通常マラリアに対する感染防御が成立するより早期に獲得される。この事実は重症と軽症マラリアに対する防御ではそれぞれ別の分子が必要であるか、あるいは抗体の性質が異なることを意味する。研究協力者であるK. Persson(カロリンスカ研)は侵入阻止試験(invasion inhibition assay)を開発し、原虫増殖を阻止する抗体の主要な作用メカニズムは原虫の赤血球侵入阻止であることを見出ししている[2]。

(4) 原虫多様性と干渉

クローン間抗原多様性：我々は熱帯熱マラリア原虫メロゾイト表面蛋白1(merozoite surface protein 1, *msp-11*)の研究においてヴァヌアツ島嶼においてはその多様性が制限され長期間安定していることを見出した[3]、一方PNGにおいてはその多様性は顕著で複雑であることが報告されている[4]。高度の孤立と低度の伝播がもたらす原虫抗原多様性の制限は、防御免疫のより迅速な確立に寄与していると考えうる。

クローン内抗原多様性：熱帯熱マラリア原虫に感染した赤血球は非感染赤血球(rosetting)あるいは脳やその他の重要臓器小血管内皮細胞(sequestration)に吸着すること知られている。この過程には、感染赤血球表面に見出される可変原虫由来蛋白である熱帯熱マラリア赤血球表面蛋白1(*P.*

falciparum erythrocyte membrane protein-1, PfEMP1)が関与する。PfEMP1 は頻回に抗原変異を繰り返し、その吸着特異性がそれに応じて変化する。これらのクローン内抗原変異の仕組みは *var* 遺伝子によって制御されている [5,6]。ヴァヌアツ島嶼において観察された *msp-1* 遺伝子多様性の制限は、いかに *var* 遺伝子発現に反映されうるか？さらにこれらは防御免疫の早期成立と低いマラリア死亡に関与しうるのか？これらの疑問に対して、我々はヴァヌアツと PNG を比較することで答えを見出して行きたい。

原虫種間干渉：熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの干渉は、ヴァヌアツ流行地集団における両原虫の年齢特異的陽性率 [7]、および PNG 多種マラリア感染者における原虫数変異 [8]によって示唆されている。私の個人的見解では、一つの赤血球に同時に多種の原虫が感染することはない。さらにヴァヌアツにおいてマラリアによる死亡率を減ずる原因として複雑な干渉仮説が提示されている。すなわちアルファタラセミアの子供においては三日熱マラリア感染性が増し、それがその後の重症熱帯熱マラリアに対する自然のワクチンとなるかもしれない [9]。しかしこの仮説はなお検証を必要とする。集団レベルの分析では、原虫種間の干渉の相違は最も一般的な獲得ないし先天的宿主内原虫除去機構に依存し、宿主の年齢が重要である [10]。

文献

- [1] Fried M, et al. *Nature* 1998; 395:851-2.
- [2] Persson K, et al. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1665-73. [3] Tanabe K, Sakihama N, Kaneko A. *Science* 2004; 303: 493. [4] Bruce MC, et al. *Parasitology* 2000; 121:257-72.
- [5] Baruch DI, et al. *Cell* 1995; 82: 77-87.
- [6] Su XZ, et al. *Cell* 1995; 82: 89-100.
- [7] Kaneko A, et al. *Acta Trop* 1998; 70: 285-302. [8] Bruce MC, et al. *Science* 2000; 287: 845-8. [9] Williams TN, et al. *Nature* 1996; 383: 522-5. [10] Chaves L F, Kaneko A, Pascual M. *Ecology* 2009; 2414-25.

2. 研究の目的

マラリア感染・疾病の地域特異性は、今後展開される世界マラリア根絶計画成功の鍵である。メラネシア島嶼は、マラリア感染・疾病の複雑な生物学的プロセスに対して自然の実験場を提供する。我々は、以下3点を仮説として提示する：(a) 高度の原虫クローン多様性はより重症な病態を引き起こす。(b) 高度の孤立と低度の伝播がもたらす原虫抗原の低い多様性は、防御免疫のより迅速な確立に寄与する。(c) 三日熱マラリア感染は重症熱帯熱マラリア病態を防御する自然のワクチンとして機能する。これらを検証すべく、我々は乳児におけるマラリア感染制御に注目し、メラネシア島嶼にてサハラ以南アフリカとの比較において提案する。究極的には年

齢、原虫種特異的薬剤・ワクチン投与を含むマラリア排除にむけた地域特異的な対策略確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 小児マラリア感染率のフォローアップ

Study areas: ヴァヌアツでは北西部アンバエ島 (人口 9,400) およびアネイチュウム島 (人口 1,000) のマラリア流行地域において調査を行った。ケニアにおいてはビクトリア湖島嶼マラリア流行地において調査を行った。

Blood sampling: 各々の調査において、各被験者から指頭血を血液スライドおよびろ紙 (2 spots x 75 μ L) に採取する。出産時には約 10ml の臍帯血を microtainer tube に採取。invasion inhibition assay 用として、-8 (妊婦)、13 weeks および 1 年の時点で指頭血 200 μ L を採取。血液スライドはギムザ染色を施し 2 週間以内にマラリア検査。

Passive case follow-up: 被験者の追跡期間中いかなるときでも、発熱した場合は active case follow-up と同様のプロトコルで診察、採血する。それに加えてマラリア迅速診断法を用いる。マラリア陽性例は政府の推奨に従い抗マラリア剤で治療する。これらの追跡調査活動を正確かつ効果的に記録するための記録フォームをデザインする。

Malariometric surveys: 各調査地のマラリア流行状況を把握するため、計画されるコホート調査の前後で全年齢層住民を対象として横断的なマラリア調査を実施する。血液原虫検査および小児の脾種調査を含む

(2) 分子疫学的研究

DNA extraction: 原虫および人の DNA をろ紙より抽出する。上記で述べた関連する原虫および人の遺伝子多型を direct sequencing あるいは SNP-based PCR にて解析する。

Human genetics: G6PD deficiency, alpha-thalassaemia, ovalocytosis, IL-4, CTL-4 および *TNF*- promoter region.

Parasite genetics: 調査より得られるサンプルについて診断 PCR により感染原虫種を確定する。陽性例に対して、*pvmsp1/pfmsp1* haplotypes および clonal multiplicity を阪大田邊教授らと解析する。また地域間の原虫集団の構成を比較するために、マイクロサテライトマーカーの解析も加える。

(3) 血清疫学的研究

Serum extraction: 血清をろ紙採取血液より抽出する。

Anti-malarial IgG antibodies: ELISA により次の熱帯熱マラリアおよび三日熱マラリア原虫抗原に対する IgG 抗体価を ELISA により測定する: *in vitro* の培養原虫より調整した成熟赤血球ステージ粗抗原、recombinant circumsporozoite (CS)

proteins (愛媛大坪井教授より提供を受ける). PfEMP1 に対する特異抗体のレポーターについての解析を agglutination method により試みる。

4. 研究成果

(1) マラリア撲滅 10 年後の三日熱マラリア感染に対する免疫防御

再感染はマラリア撲滅後の主要な関心事である。媒介蚊対策と組み合わせ 9 週間の週一集団薬剤投与が 1991 年にアネイチウム島全人口 (718) に対して実施された結果、熱帯熱マラリアは消滅し三日熱マラリア (Pv) も 1996 年以降なくなった。マラリア伝播遮断は 2002 年 1 月に Pv 再燃が報告されるまで持続した。我々はこの流行時に年齢群別マラリア感染率を検討した。

アネイチウム島全人口を対象としたマラリア感染率調査が当初の Pv 勃発報告から 6 および 10 ヶ月後の 2 回実施された。

2002 年 7 月、759 島民を調べ 22 人の Pv 感染が顕微鏡にて確認された：この内 20/298 は 1991 年のマラリア撲滅開始後生まれの小児、2/126 は 1991-1982 年間に生まれた 10 代であり、1982 年以前生まれの成人には感染はなかった (0/339)。高感度の PCR 診断により Pv 感染は 77 人に上がり、すべての年齢層に分布していた。年齢群別陽性率はそれぞれ、12.1%、16.7%、6.0%であった ($P < 0.001$, 若年 2 群対成人群)。2002 年 11 月、同様の年齢特異的感染率パターンが見いだされたが、顕微鏡および PCR による Pv 感染はそれぞれ 6/746 および 39/741 であった。尚すべての顕微鏡陽性例は PCR 陽性であった。Pv 原虫に対する抗体陽性率は年齢によって増加し、1991 年以降生まれの小児においては高齢者より有意に低かった。

マラリア撲滅後も持続する Pv に対する獲得免疫は撲滅以前に生まれた人々を防御すると考えられる。この免疫は感染自体を阻止しないが、赤内型原虫感染を顕微鏡検出閾値以下のレベルにまで抑制する。

(2) ミトコンドリア DNA を標的とする 4 種のヒトマラリア原虫の PCR 鑑別

我々は、18S rDNA を標的遺伝子とする nested PCR 診断法 (Parasitol. Int., 1997) を既に関発しボイリング法による DNA 抽出液を用いて原虫種を判別してきたが、末梢血をロットしたフィルタペーパーから丁寧に抽出した DNA 液に適用すると、最初の PCR でノイズが出た。一方、同じ遺伝子を標的とする Snounou の方法 (1993) は、最初の PCR (25 サイクル) では電気泳動のバンドが見えず nested PCR が必須となるため、非感染者が大多数のサンプルの場合に無駄が多い。マラリア原虫には、1 個のミトコンドリア (mt) 内に 6 kb のゲノム DNA (mtgDNA) がコンカテマー状態で複数個存在し、熱帯熱の場合で、mtgDNA は 1 原虫あたり 20-150 コピーあり

18SrDNA の 4-8 コピーと比べ多い。そこで mtgDNA を原虫種判別の標的遺伝子にして、これらを改善しようと試みた。mtgDNA の SNP の割合は、3 日熱 (285 配列) で 0.9%、熱帯熱 (98) で 0.5%、4 日熱 (6) で 0.4% と小さく、種間でも良く保存され、原虫ミトコンドリア DNA を共通に増幅するプライマーは容易である一方、原虫種を区別できる配列領域は限られている。最終的に Cox3 遺伝子付近で 5 つのフルネストプライマーセット (4 種の判別用及び陽性判定用) を作成した。バヌアツとアフリカのサンプルで Snounou 法と比較し、それよりやや高い検出感度が得られ、また、マラリア陰性は容易に判別できた。

(3) マラリア撲滅プログラムにおける G6PD 欠損症スクリーニング法改良の試み

マラリア撲滅プログラムにおいて、抗三日熱マラリア肝休眠体薬あるいは抗熱帯熱マラリア生殖母体薬としてのプリマキンが見直されている。しかしプリマキン投与がグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠損症者において血管内溶血を誘発するリスクが問題となる。G6PD 欠損症者の地理的分布はマラリア流行地と重なり (マラリア仮説)、世界で 4 億人以上存在する。流行地現場において安全なプリマキン投与のための迅速、正確、かつ安価な G6PD 欠損症スクリーニング法が現在模索されている。G6PD は NADPH の産生を介して細胞に還元力を供給し、酸化ストレスに対抗する。成熟赤血球での NADPH の産生は G6PD の反応に由来するのみであり、この酵素の欠損は酸化ストレスによる溶血につながる。従来、川本らの開発による G6PD Assay Kit-WST (Dojindo) が流行地で実施可能な方法として使用されてきた。しかし血液のヘモグロビンの色と WST の発色が似通っていることから、肉眼観察による陰性の確実な判定には誤診のリスクが存在した。また女性ヘテロザイゴートにおける中間値判定も問題となった。今回、上記キットに対して簡易型光電比色計とドライバスを用いて、反応開始時と終了時の 2 回吸光度を測定して酵素反応量を WST の吸光度変化量として表す事で、1) 確実な反応陰性者判定、2) 15 分での迅速判定、3) 50% 付近の活性値判定を可能とする改良を行った。

(4) ビクトリア湖島嶼における変動するマラリア感染および G6PD 欠損症

熱帯アフリカのマラリア撲滅は残された課題である。今般の対策法スケールアップにも関わらずケニア・ビクトリア湖周辺では激しいマラリア伝播が続く。現地島嶼マラリア撲滅計画の干渉前調査をスバ地区人口約 2 万 5 千人の Mfangano 島、各々約千人の Ngodhe、Takawiri、Kibuogi の 3 小島および内陸側 Ungoi 村で、2012 年乾季の 1-2 月および雨季 7-8 月の 2 回行った。後者では G6PD 欠損症調査を加えた。乾季感染率は計 2586 名中、顕

微鏡法 19%、迅速診断法(RDT)37%であった。前者陽性481例は *P. falciparum* (Pf) 462, *P. malariae* 10, *P. ovale* 1, mixed 8 で、*P. vivax* はなかった。Pf50例は生殖母体を有していた。脾腫率は小児1676名中36%であった。RDT-Pf感染率はU49 M49 K25 N17 T15%で、地域毎に同様な年齢特異的変動を認め、U6-10歳は70%と最高値だった。雨季感染率は計2670名中顕微鏡15、RDT32%で、後者はU53 N37 T26 M25 K13%であった。脾腫率は1554名中45%であった。G6PD欠損症率は男性10.6%(78/735)女性2.4%(18/750)で、前者はU14.3 K13.6 M10.0 T8.1 N6.6%であった。内陸部では乾季、雨季を通じて感染率が安定して高く、G6PD欠損症率も高値を示した。島嶼部では島毎に感染率の変動がみられた。これを媒介蚊生態疫学と関連させて議論したい。またPf抗生殖母体薬としてのプリマキンを含む集団治療による島嶼マラリア伝播阻止計画の基盤となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計19件)

Kaneko A, Chaves LF, Taleo G, Kalkoa M, Drakeley C, Björkman A, Troye-Blomberg M, Tachibana S-I, Tanabe K. Characteristic age distribution of *Plasmodium vivax* infections after malaria elimination on Aneityum Island, Vanuatu. *Infect Immun.* 2014;82:243-52. doi: 10.1128/IAI.00931-13. 査読あり

Cavaco I, Hombhanje FW, Gil JP, Kaneko A. Frequency of the functionally relevant aryl hydrocarbon receptor repressor (*AhRR*) Pro185Ala SNP in Papua New Guinea. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(6):519-21. 査読あり

Honjo K, Chaves LF, Satake A, Kaneko A, Minakawa N. When they don't bite, we smell money: understanding malaria bednet misuse. *Parasitology* 2013; 140: 580-586. 査読あり

Dancause KN, Vilar M, Wilson M, Soloway LE, DeHuff C, Chan C, Tarivonda L, Regenvanu R, Kaneko A, Lum JK, Garruto RM. Behavioral risk factors for obesity during health transition in Vanuatu, South Pacific. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:E98-E104. doi: 10.1002/oby.20082. 査読あり

Takahashi N, Tanabe K, Tsukahara T, Dzodzomenyo M, Dysoley L, Khamlome B, Sattabongkot J, Nakamura M, Sakurai M, Kobayashi J, Kaneko A, Endo H, Hombhanje F, Tsuboi T, Mita T. Large-scale survey for novel genotypes of *Plasmodium falciparum*

chloroquine-resistance gene *pfcr*t. *Malaria Journal* 2012, 11:92 doi:10.1186/1475-2875-11-92, Published: 28 March 2012. 査読あり

Awah N, Kaneko A. Iron deficiency and severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 2012; DOI: 10.1093/cid/cis020. 査読あり

Arisue N, Hashimoto T, Mitsui H, Palacpac NM, Kaneko A, Kawai S, Hasegawa M, Tanabe K, Horii T. The *Plasmodium apicoplast* genome: conserved structure and close relationship of *P. ovale* to rodent malaria parasites. *Mol Biol Evol* 2012; doi: 10.1093/molbev/mss082. 査読あり

Tanabe K, Arisue N, Palacpac NM, Yagi M, Tougan T, Honma H, Ferreira MU, Färnert A, Björkman A, Kaneko A, Nakamura M, Hirayama K, Mita T, Horii T. Geographic differentiation of polymorphism in the *Plasmodium falciparum* malaria vaccine candidate gene SERA5. *Vaccine* 2012; 30:1583-93. 査読あり

Dancause KN, Vilar M, Chan C, DeHuff C, Wilson M, Soloway LE, Tarivonda L, Regenvanu R, Kaneko A, Garruto RM, Lum JK. Patterns of childhood and adolescent overweight and obesity during health transition in Vanuatu. *Public Health Nutrition* 2012;15: 158-66. 査読あり

Ferreira PE, Veiga MI, Gil JP, Uhlen P, Kaneko A, Pedro JP. PfMDR1: mechanisms of transport modulation by functional polymorphisms. *Plos One* 2011;6(9):e23875. 査読あり

Doi M, Tanabe K, Tachibana S-I, Hamai M, Tachibana M, Mita T, Yagi M, Zeyrek FY, Ferreira MU, Ohmae H, Kaneko A, Randrianariveolojosa M, Sattabongkot J, Cao Y-M, Horii T, Torii M, Tsuboi T. Worldwide sequence conservation of transmission-blocking vaccine candidate Pvs230 in *Plasmodium vivax*. *Vaccine* 2011;29:4308-15. 査読あり

Culleton R, Coban C, Zeyrek F, Cravo P, Kaneko A, Randrianariveolojosa M, Andrianaranjaka V, Kano S, Farnert A, Arez AP, Carter R, Tanabe K. The Origins of African *Plasmodium vivax*; Insights from Mitochondrial Genome Sequencing. *Plos One* 2011; 6: e29137. 査読あり

Dancause KN, Dehuff C, Soloway LE, Vilar M, Chan C, Wilson M, Tarivonda L, Regenvanu R, Kaneko A, Garruto RM, Lum JK. Behavioral changes associated with economic development in the South

Pacific: Health transition in Vanuatu. Am J Hum Biol. 2011. doi: 10.1002/ajhb.21146. [Epub ahead of print] 査読あり

Arisue N, Kawai S, Hirai M, Palacpac NM, Jia M, Kaneko A, Tanabe K, Horii T. Clues to Evolution of the SERA Multigene Family in 18 Plasmodium Species. PLoS One 2011; 6(3):e17775. 査読あり

Chaves LF, Kaneko A. Spleen rates in children: an old and new surveillance tool for malaria elimination initiatives in islands. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2011; 105: 226-231. 査読あり

Tanabe K, Zakeri S, Palacpac NMQ, Afsharpad M, Randrianariveolosia M, Kaneko A, Marma ASP, Horii T, Mita T. Spontaneous mutations in the Plasmodium falciparum sarco/endoplasmic reticulum Ca2+-ATPase (PfATP6) gene among wide geographical parasite populations unexposed to artemisinin-based combination therapies. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(1):94-100. 査読あり

Tanabe K, Mita T, Jombart T, Palacpac N, Ranford-Cartwright L, Sawai H, Sakihama N, Horibe S, Ohmae H, Nakamura M, Ferreira MU, Escalante AA, Björkman A, Färnert A, Kaneko A, Horii T, Kishino H, Balloux F. *Plasmodium falciparum*: a stowaway in our ancestors' journey out of Africa. Current Biol 2010; 20: 1283-1289. 査読あり

Kaneko A, Wahlgren M. Foreword: Malaria research - diversity and control: A Sweden-Japan Joint Seminar. Acta Trop 2010; 114:129-130. 査読あり

Kaneko A. A community-directed strategy for sustainable malaria elimination on islands: short-term MDA integrated with ITNs and robust surveillance. Acta Trop 2010; 114:177-183. 査読あり

[学会発表](計11件)

Kaneko A. Immune protection against Plasmodium vivax infection a decade after malaria elimination. American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting, Washington DC, USA, 13-17 November 2013.

Kaneko A. Immune protection against Plasmodium vivax infection a decade after malaria elimination. Japanese

Society of Parasitology Meeting, Tokyo, Japan, 28-31 March 2013.

Kaneko A. Variable malaria prevalence and G6PD deficiency on islands in Lake Victoria Japanese Society of Parasitology Meeting, Tokyo, Japan, 28-31 March 2013.

Kaneko A. Global Health. USB seminar, Tokyo, Japan 12 September 2012.

Kaneko A. The Aneityum Project success story: Malaria eradicated since 1991. Karolinska Institutet welcomes Honorary Doctor Melinda French Gates Presentation. Stockholm, Sweden, 6 August 2012.

Kaneko A. People living on islands with malaria: from Vanuatu to Lake Victoria. Japanese Society of Travel Medicine Meeting. Tokyo, Japan, 22 July 2012.

Kaneko A. Fate of acquired immunity after malaria elimination on islands. MTC days 2012, Stockholm, Sweden, 14 May 2012.

Kaneko A. use of transmission blocking drugs. Short Course Primaquine in Africa to Interrupt Transmission. London, UK, 5 March 2012.

Kaneko A. Timelines, funding, resources and roles and responsibilities for achieving agreed priorities / action plan. Asia Pacific Malaria Elimination Network Community Engagement for Malaria Elimination Workshop. Chiang Mai, Thailand, 22-24 November, 2011.

Kaneko A. Mass drug administration for malaria elimination on islands. The annual Technical Advisory Group (TAG) meeting for the Bioko Island Malaria Control Project (BIMCP II), Paris, France, 16-17 November 2011.

Kaneko A. Community engagement. Asia Pacific Malaria Elimination Network (APNEM), Second Annual Meeting, Kandy, Sri Lanka, 16-19 February 2010

6. 研究組織

(1) 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

(2) 連携研究者

カレトン リチャード (CULLETON, Richard)

長崎大学・熱帯医学研究所・准教授
研究者番号: 10503782