

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 重雄

本研究はグローバルヘルス上重要な感染症の1つであるマラリアに対する新規治療薬の開発のため、高い安全性を持ち抗マラリア薬として期待されている5-アミノレブリン酸 (ALA) および二価鉄イオンの併用による治療と予防効果を *in vivo* で明らかにするため、マラリア動物モデルにて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 治療効果を評価する適切なマウスモデルを選定するため、使用するマウスの系統 (BALB/c および C57BL/6J マウス) およびげっ歯類マラリア原虫の種 (強毒株の *Plasmodium berghei* NK65 および *P. yoelii* 17XL) の組み合わせを検討した。そのうち、*P. yoelii* 17XL に感染した C57BL/6J マウスに対して ALA およびクエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) の併用 (ALA/SFC) で 300/100 mg/kg を 1 日 1 回経口投与した結果、穏和な原虫の増殖抑制が認められて 2/3 の感染マウスが治癒し、本薬剤の薬効評価に適切であることが示された。
2. 選定したマウスモデルを用い、ALA と SFC の単独または併用で 1 日 1 回の経口投与により治療効果を評価した結果、ALA 600 mg/kg、ALA/SFC 300/300 および 600/300 mg/kg の投与群で原虫の増殖が穏和に抑制され、それぞれ 2/5、5/10 そして 3/5 の感染マウスが治癒し、診断 PCR により原虫の排除が確認された。また、感染により一度低下した体重・体温も回復した。以上のことから、ALA/SFC の経口投与がマラリア感染マウスの治療に有効であることが示された。
3. ALA/SFC の経口投与で治癒したマウス (17 週齢および 44 週齢) に対して、初感染と同様の原虫を用いて再感染を試みた結果、全ての治癒マウスが生存した。また、顕微鏡観察および診断 PCR により原虫の存在を確認したが、一時期を除いてほとんど検出されなかった。すなわち、ALA/SFC により治癒したマウスは再感染に対して抵抗性を持ち、またその効果は長期間保持されていたことが示された。
4. 感染マウスの血液から血清およびマラリア原虫のライセートを調製し、イムノブロットによりマウスが獲得した抗体を検出した結果、*P. yoelii* 17XL 特異的な抗体が複数検出された。さらに、初感染 30 日後と再感染 1 日前 (35 週の間隔) の血清で同様の反応性が認められた。従って、マウスが獲得した抗体が長期間保持されていたことが示され

た。

5. nano LC-MS/MS により、マウスが獲得した抗体の抗原タンパク質を解析した結果、代表的なワクチン抗原候補の MSP-1 などマラリアへの感染防御に重要と報告されているタンパク質分子に対する抗体を獲得した可能性が、示された。これらの抗体により、治癒マウスは再感染を防御したと考えられる。

以上、本論文は ALA/SFC の経口投与のマラリアに対する効果に関して、動物モデルを用いて解析した結果、マラリアの治療と予防に有効であることを示した。本研究で評価した候補薬は安全性と流行地で要求される経口投与が可能という利点を持ち、マラリアの新規治療薬開発に大きく貢献すると考えられ、学位の授与に値する。