

28PB-am263

キナーゼ阻害薬の抗マラリア原虫活性

○穂苺 玲¹, 石山 亜紀^{1,2}, 岩月 正人^{1,2}, 澤 匡明³, 大村 智⁴, 乙黒 一彦¹ (¹北里大生命研 熱帯病評価セ, ²北里大院感染制御, ³カルナバイオサイエンス創薬研, ⁴北里大生命研)

【目的】 世界三大感染症の一つであるマラリアは、熱帯・亜熱帯を中心に広く流行するマラリア原虫属 (*Plasmodium*) が原因の寄生虫感染症である。ヒトに感染するマラリア原虫のうち熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*) は最も病原性が高く、重症の貧血および脳性マラリアを引き起し、感染者を死に至らせることもある。現行の治療で使用される薬剤は耐性化等が問題となっており、新規治療薬の開発が望まれている。今回我々は、臨床で用いられているキナーゼ阻害薬 (7種) について抗マラリア原虫活性の検討を行った。

【方法および結果】 *In vitro* : 熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性株 (K1 株) および薬剤感受性株 (FCR3 株) の原虫浮遊液 (ヘマトクリット値 : 2%、原虫感染赤血球率 : 0.5 - 1%) と各薬剤を混和した後、混合ガス (O₂ : 3%、CO₂ : 4%、N₂ : 93%) 下で 72 時間培養を行い、原虫の乳酸脱水素酵素 (p-LDH) を比色定量することで抗マラリア原虫活性を判定した。その結果、nilotinib が K1 株に対して IC₅₀ : 1.22 μg/mL、FCR3 株に対して IC₅₀ : 0.64 μg/mL で抗マラリア原虫活性を示した。*In vivo* : ICR マウス (♂, 4 週齢) にネズミマラリア原虫 (*P. berghei*) N 株の感染赤血球 (2×10⁶ 個) を尾静脈接種にて感染させ、感染 2 時間後から各薬剤を腹腔内 (i.p.) または経口 (p.o.) で 1 日 1 回 4 日間投与した。感染 4 日後に尾静脈より血液塗末標本を作成して原虫感染赤血球率を観察し、薬剤非投与群の感染率に対する治療効果 (阻害%) を判定した。その結果、nilotinib の 60 mg/kg の投与群において、腹腔内投与では 83.3%、経口投与では 75.8% の原虫感染赤血球率の抑制効果が認められた。

【結論】 Nilotinib は *in vitro* および *in vivo* いずれのモデルにおいても抗マラリア原虫活性を示す。