

(様式 7)

受理年月日

平成24年5月31日

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

平成 24 年 5 月 29 日

帯広畜産大学原虫病研究センター長 殿

研究代表者

所属機関 北里大学獣医学部

職 名 講師

氏 名 筏井 宏実



下記の共同研究について別紙のとおり報告します。

記

1. 採択番号 23-共同-12

2. 研究課題名

Babesia gibsoni に対するアトバコンおよびプログアニルの併用効果についての研究

*Babesia gibsoni*に対するアトバコンおよびプログアニルの併用効果についての研究

1. はじめに

抗ヒトマラリア薬であるアトバコン(ATV)を犬 *B. gibsoni* 感染症に用いた際、即効性があり副作用がほとんど認められていない。しかし、投与中止後に再発しその再発原虫は ATV に対する感受性が低下しており、ミトコンドリアチトクローム *b* 遺伝子上にアミノ酸置換を伴う一塩基多型 M121I を有する事が明らかとなっている。

マラリア症に対しATVはプログアニル(PG)との併用が有効であると考えられ、それらの合剤であるMalarone®が現在販売されている。しかし犬 *B. gibsoni* 感染症に対するこれら薬剤の検討は行われていない。そこで今回、申請者らが確立している長期連続 *B. gibsoni* 培養株を用いてATVおよびPG併用による相互作用を *in vitro* で確認し、その後実験的感染犬に対するMalarone®の治療効果を検討する事を目的とした。

2. 研究経過

申請者らは野生型 *B. gibsoni* 培養株および ATV 感受性低下 *B. gibsoni* 培養株を確立している。ATV 感受性低下 *B. gibsoni* 培養株は ATV に対する感受性が有意に低下しており、M121I を有する事およびPGに対する感受性は野生型とほぼ同等である事を確認している。これらの株を用いて、ATV 0-3200 nM、PG 0-64 μM を fixed ratio 法に従い組み合わせて感受性試験を行い、算出された sums of fractional inhibitory concentration (Σ FICs)により評価した。 Σ FIC<1 を相乗作用、 $1 \leq \Sigma$ FIC<2 を相加作用、 Σ FIC \geq 2 を拮抗作用とした。

続いて5頭の実験的感染犬を作成し、parasitemiaの上昇および臨床症状を呈したものを急性期モデルとして3頭、parasitemiaが1%以下で推移し臨床症状を示さなかったものを慢性期モデルとして2頭用いた。これらに対しMalarone®(ATV 12.5-25mg/kg、PG 5-10mg/kg)を一日2回10日投与し、Ht値およびparasitemiaの変動を観察した。

3. 研究結果

野生型培養株に対する Σ FICは0.89 (0.83-0.96)およびATV感受性低下培養株に対する Σ FICは0.78 (0.60-0.88)で、ともに相乗作用を示した。5頭の実験的感染犬に対しMalarone®を投与したところ、急速なparasitemiaの減少及びHt値の上昇が認められた。しかし、完全な駆虫には至らずM121Iを有する原虫の再発が見られた。急性期モデルの犬1頭において再発時にMalarone®を再投与したところ、再びparasitemiaの減少および臨床症状の改善が見られた。

4. まとめ

ATVおよびPGの併用はATV感受性低下 *B. gibsoni* 培養株に対しても相乗作用を示す事が明らかとなった。さらに、実験的感染犬に対するMalarone®の治療効果は急性期および再発時ともに即効性があり犬 *B. gibsoni* 感染症に対する応用に期待が出来る。しかし、すべての犬において再発しその再発原虫はM121Iを有していた。今後Malarone®を犬 *B. gibsoni* 感染症に対してより有効に用いていくためには、M121Iを有する原虫の再発予防が大きな課題となる。