



研究・実用化動向の調査・分析 結果

疾患別分析結果 マラリア

有限責任監査法人トーマツ

平成30年度日本医療研究開発機構委託調査

5. 調査・分析結果

5-7. マラリア

0. Summary

マラリアは蚊などが媒介する原虫で、特に亜熱帯地域で広く分布している

Summary

疾患名

マラリア

【疾患の背景・概要】

項目		内容
基本的な情報	患者数	• 国内で年間平均59例発症しているが、ほぼすべての推定感染地は海外
	感染力	
	地理的特性	• 世界100カ国以上で流行、熱帯・亜熱帯地域に広く分布
	予防・治療	• 物理的な防御が主、アルテミシニン誘導体やクロロキンを治療に用いる
配分額		• 2015-2017年に約20億円配分
対策の経緯		• 物理的に媒介生物である蚊との接触を減らす対策は取られている
最新の研究		• 米国、英国の論文数が多く、日本は12位と少ない

【現在のマラリアにおける気づき】

- 米国、英国の論文数が多く、日本は12位と少ない
- 分子生物学、疫学、ベクターである蚊との相互作用、ワクチン、創薬など様々な分野の研究が行われている
 - ワクチンの研究は継続的に行われており、臨床試験の結果が報告されている
 - 低分子化合物を使用した治療の研究も増加している

物理的な蚊との接触防御以外のマラリア予防・治療方法として薬剤の開発が進んでいるが、日本では比較的論文数が少ない

1. 基本的な情報 (1/2)

日本国内ではマラリア感染の可能性は低く、渡航先での感染予防が重要である

基本データ・プロフィール

患者数(年間)	年間平均59例 (2006年第13週～2017年末の期間の総症例数704例) ¹										
死亡者数(年間)	2例 (2006年第13週～2017年末の累計) ¹										
致死率・感染力	<ul style="list-style-type: none"> 国内致死率約0.3%(=2÷704) 国内での感染例はない¹ 海外の流行国への渡航による輸入感染が主な原因と思われる¹ 										
感染経路	ハマダラカの刺咬を媒介した、マラリア原虫への感染に起因する ¹										
地理的・人種の特徴	<ul style="list-style-type: none"> 世界100カ国以上で流行しており、死亡例の多くは、サハラ以南アフリカの5歳未満の小児である² WHOによると、2017年で、感染者数は、約2億1900万人、死亡数は約43.5万人である³ <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アフリカ</th> <th>東南アジア</th> <th>東地中海</th> <th>その他日本含</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2017年患者分布³</td> <td>92%</td> <td>5%</td> <td>2%</td> <td>1%></td> </tr> </tbody> </table>		アフリカ	東南アジア	東地中海	その他日本含	2017年患者分布 ³	92%	5%	2%	1%>
	アフリカ	東南アジア	東地中海	その他日本含							
2017年患者分布 ³	92%	5%	2%	1%>							

予防方法	<ul style="list-style-type: none"> マラリア流行地域への渡航時に、薬剤の予防投与を考慮する¹ マラリア流行地域では、蚊帳の使用など肌の露出を避ける¹ 高濃度のディートを含む虫除けスプレーの使用²
診断方法	<ul style="list-style-type: none"> マラリア流行地域への渡航歴の問診¹ 薄層血液塗抹標本をギムザ染色し、顕微鏡下で原虫を確認することで、確定診断となる¹
治療方法	<ul style="list-style-type: none"> 熱帯熱マラリアには、アルテミシニン誘導体と作用機序の異なる薬剤を併用する¹ 熱帯熱マラリア以外には、クロロキンが有効である¹ 東南アジアの三日熱マラリアと卵形マラリアには、クロロキン耐性が確認されているため、クロロキンに加えてプリマキンを投与する¹

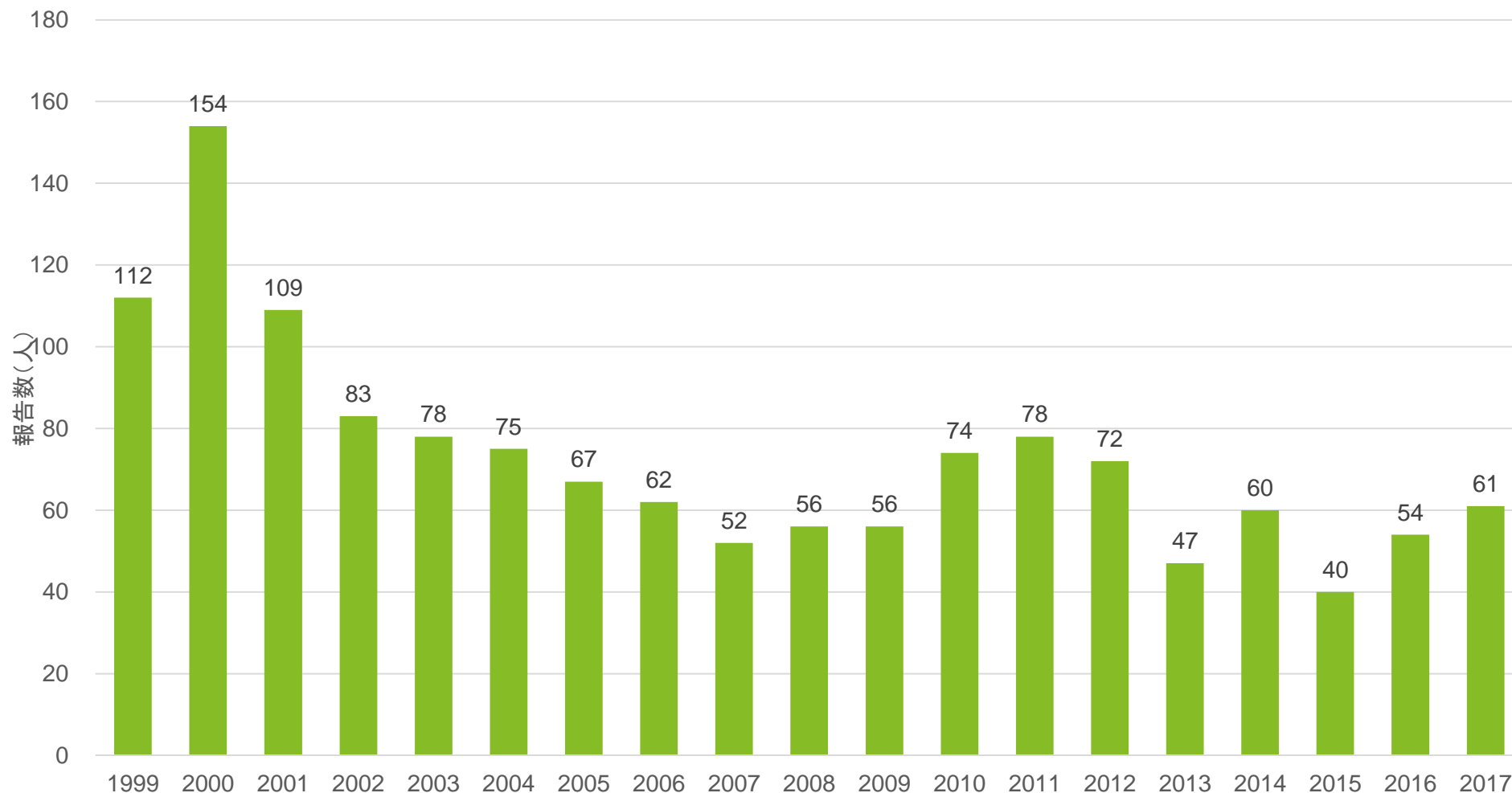
出典

1. 国立感染症研究所「病原微生物検出情報 2028年10月 No.464」<https://www0.niid.go.jp/niid/idsc/iasr/39/464.pdf>
2. 国立感染症研究所「マラリアとは」<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansenohanashi/519-malaria.html>
3. WHO「World malaria report 2018」<https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/en/>

1. 基本的な情報 (2/2)

マリアの患者数は年毎にばらつきはあるものの、減少傾向にある

【参考】マリアの感染報告数(定点把握 報告数)



出典: 国立感染症研究所 感染症発生動向調査年別報告数一覧(全数把握)

2. 配分額

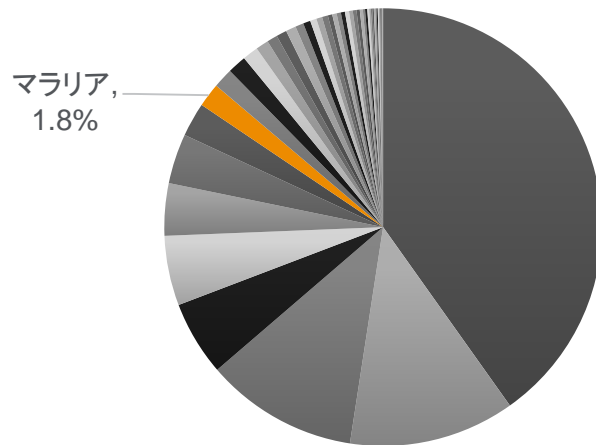
マラリアの研究課題へは2015-2017年に約20億円配分されている

配分額

【過去3年間の配分の状況】

	3機関計	AMED	厚労科研	KAKEN
配分額 (円)	2,053,350,800	322,813,800	7,877,000	1,722,660,000
採択課題 (件)	230	9	2	219

【AMEDの配分額に占める割合】

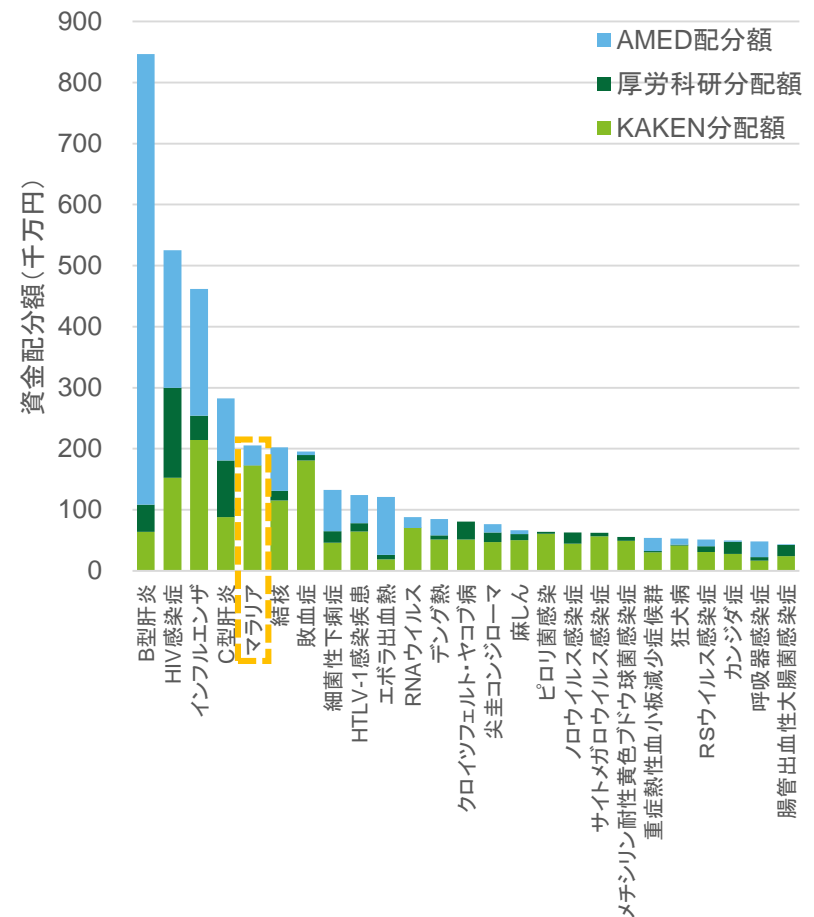


【分析・集計の手順】

- 2015~2017年の感染症分野の課題を抽出(AMED配分額データについては、感染症の課題を多く取り扱っていると考えられる事業*の課題を抽出、KAKEN、厚労科研は疾患名・病原体名*が入っている課題を抽出)
- 疾患名・病原体名*で課題名・研究内容等を検索し、採択課題(配分額)を疾患名で分類

*の詳細は別紙参照

主な疾患の資金配分額



3. 対策の経緯

マラリアは定期的に大流行しており、厚労省では毎年対策を策定している

これまでの経緯

歴史	<ul style="list-style-type: none">■ 17世紀半ば、キナの樹皮に抗マラリア効果が確認される¹■ 1880年：アルジェリアのコンスタンティーヌの軍病院に勤務していたフランスの医師シャルル・ルイ・アルフォンス・ラヴランがマラリア原虫を発見する■ 1998年：ハマダラ蚊の胃の中にマラリア原虫がいることを、イギリスのロナルド・ロスが証明する■ 近年、マラリア原虫から葉緑体が進化した色素体様の細胞小器官が発見された²
----	---

サーベイランス	<ul style="list-style-type: none">■ 国立感染症研究所が、2006年～2014年のマラリア症例報告を用いたサーベイランスを行っている³<ul style="list-style-type: none">✓ 日本人の報告率は、各国のマラリアの流行状況を概ね反映する結果となっている✓ 渡航先の地域によっては、報告数と報告率は、必ずしも相関せず、リスク評価には注意が必要である✓ 渡航者数の情報活用で、リスク評価が可能である■ 世界技術戦略マラリア2016-2030 (GTS)は、サーベイランスを介入の軸に置いた変革の推進を各国へ要請している⁴<ul style="list-style-type: none">✓ マラリアが分布する多くの国でサーベイランスの機能が弱まっており、疾患の分布や傾向を評価する機能の状態が十分ではない現状が報告されている
---------	--

既存の取り組み	内閣府	<ul style="list-style-type: none">■ 国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画<ul style="list-style-type: none">✓ https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/taisaku/keikaku.html
	厚労省	<ul style="list-style-type: none">■ 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について<ul style="list-style-type: none">✓ https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-33.html

感染症としての対象 マラリアは4類感染症として定義されており、直ちに全数届出と定められている

社会への影響 (経済損失)	<ul style="list-style-type: none">■ マラリアによるアフリカの経済損失はGDPにして推定120億ドル/年になる⁵
------------------	--

出典

1. Becton, Dickinson and Company コラム：マラリアのはなし: <https://www.bdj.co.jp/safety/articles/ignazzo/vol13/hkdqj200000uhury.html>
2. モダンメディア「人類と感染症との闘い」: http://www.eiken.co.jp/modern_media/backnumber/pdf/MM1602_05.pdf
3. 国立感染症研究所渡航者数を考慮したマラリア症例サーベイランス: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2435-iasr/related-articles/related-articles-464/8367-464r01.html>
4. World Health Organization マラリア: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
5. Malaria - World Bank Group: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-33.html>

4. 研究動向(1/18)

マラリアは今回の調査で日本が唯一投稿数の上位10か国に入れなかった疾患で、タイ・スイス・ナイジェリアという他の疾患では現れなかった国が入っている

マラリア 2002-2018年の合計論文数 Top20

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
1	United States	11,771
2	France	2,585
3	Australia	2,399
4	Germany	1,789
5	China	1,706
6	United Kingdom	1,478
7	Thailand	1,454
8	Brazil	1,390
9	Switzerland	1,376
10	Nigeria	1,296

rank	国名	2002-2018年 合計論文数
11	Kenya	1,267
12	Japan	1,245
13	South Africa	917
14	Netherlands	903
15	Canada	878
16	Italy	858
17	Spain	802
18	Tanzania	739
19	Sweden	623
20	Uganda	614

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、論文数を年毎に集計
3. 2.の結果をもとに、2002-2018年に発表された論文の合計数を算出し、論文数の合計が上位20か国を抽出

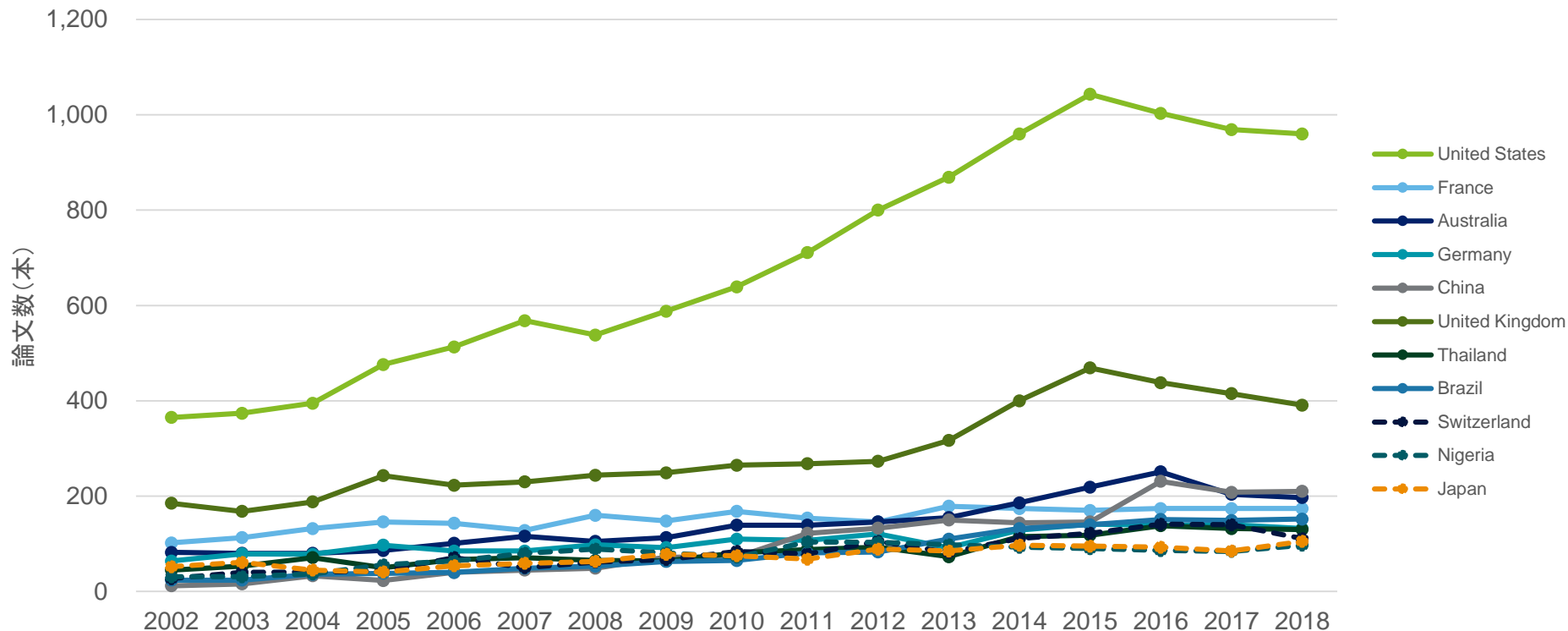
*詳細は別紙参照

4. 研究動向 (2/18)

論文数上位国の中でアメリカからの論文数は大きく増加している一方、日本の投稿数は殆ど増加していない

論文数の推移

マラリアに関する論文数の推移



世界の論文数	1,858	2,024	2,153	2,415	2,572	2,807	2,879	3,092	3,391	3,805	3,996	4,126	4,508	4,558	4,596	4,355	4,254
--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

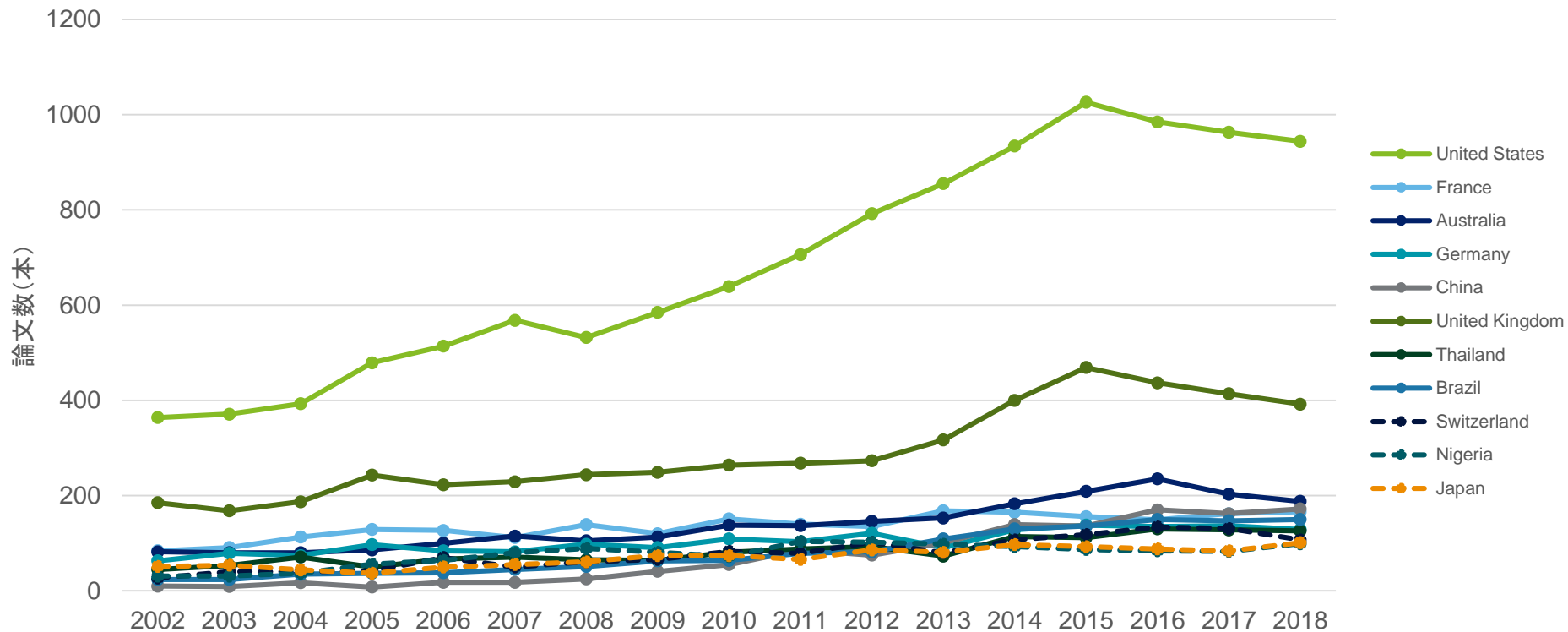
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (3/18)

英語論文の割合が増加しており、2018年では英語論文以外は全体の5%程度である

論文数の推移(英語論文のみ)

マラリアに関する論文数の推移(英語論文のみ)



世界の論文数	1558	1711	1834	2061	2259	2455	2543	2721	3052	3448	3645	3792	4202	4200	4183	4127	4047
--------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別の論文数を年毎に集計

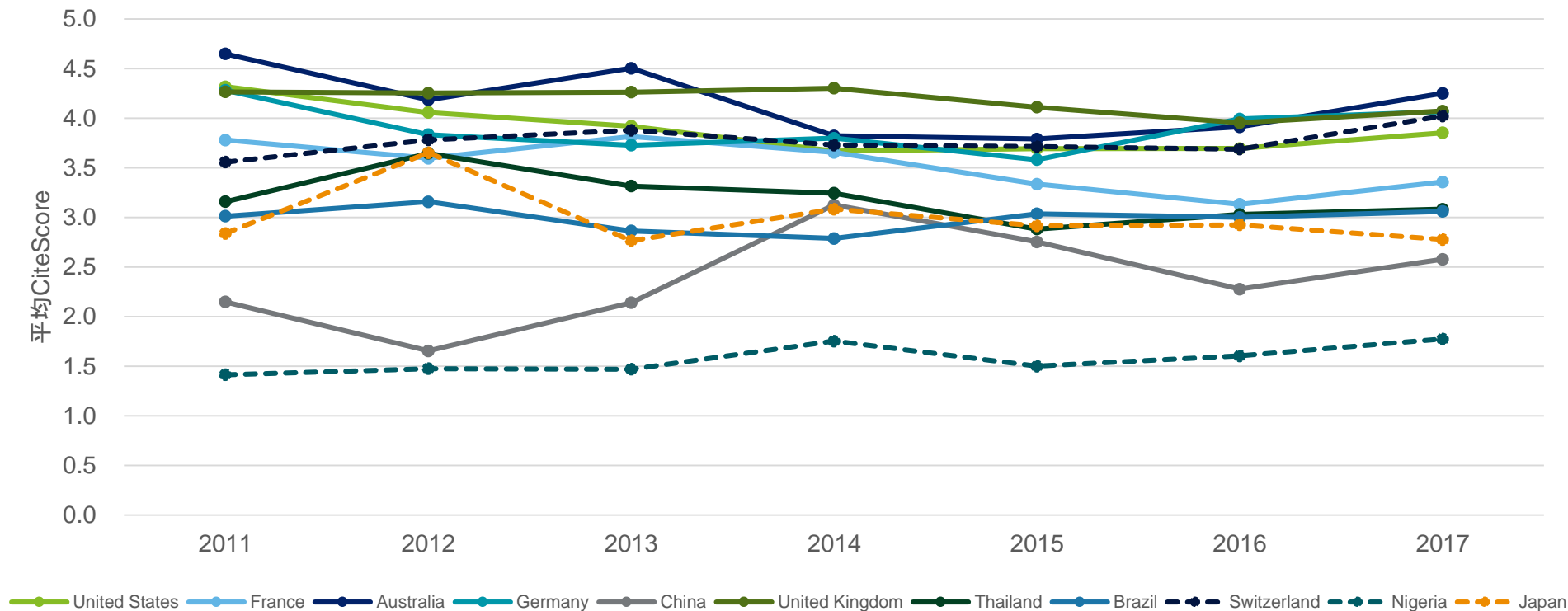
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (4/18)

他の疾患と比べ全体的にCiteScoreが高い国が多く、中でもイギリス・フランスのCiteScoreが非常に高い

CiteScoreの推移

マラリアに関する論文のCiteScoreの推移



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

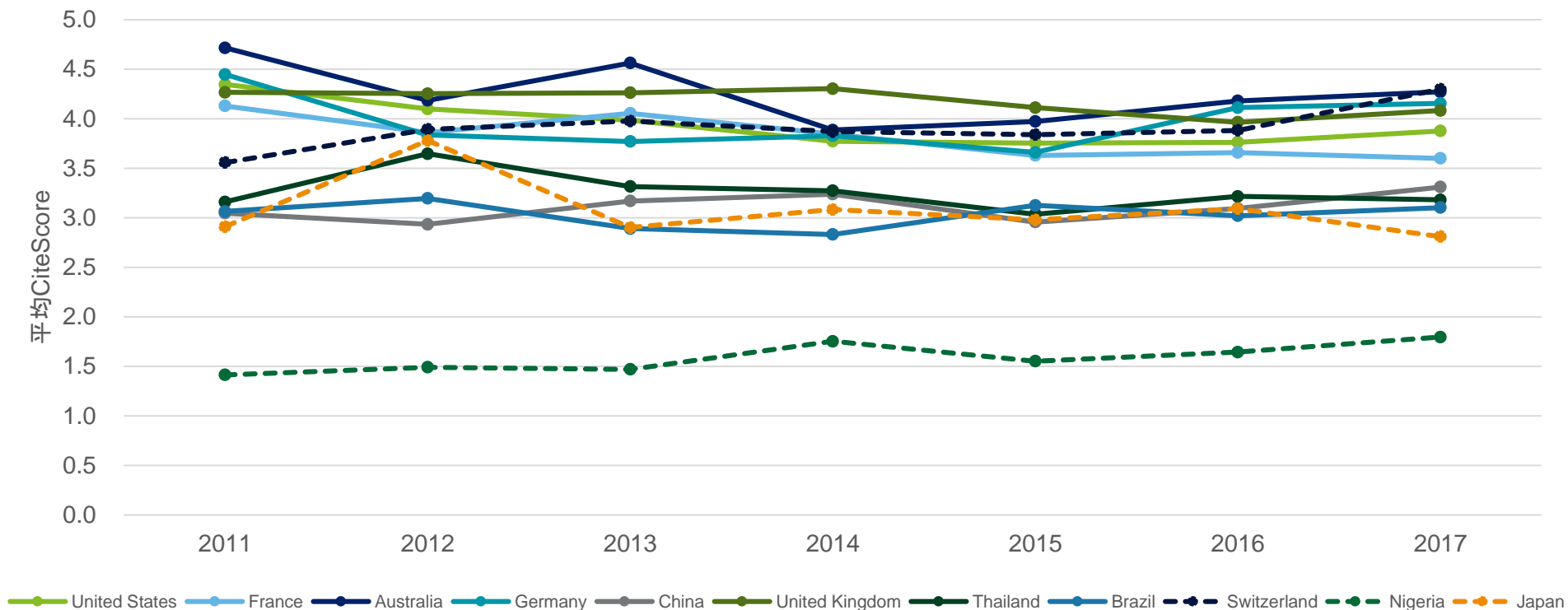
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (5/18)

英語論文に限定すると、特に中国の平均CiteScoreが増加する

CiteScoreの推移(英語論文のみ)

マラリアに関する論文のCiteScoreの推移(英語論文のみ)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1-2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類した各論文のCiteScoreを年毎に合計
3. 2.で集計された各国のCiteScoreの合計値を各国の論文数で除算し、各国の年毎のCiteScoreの平均値を算出

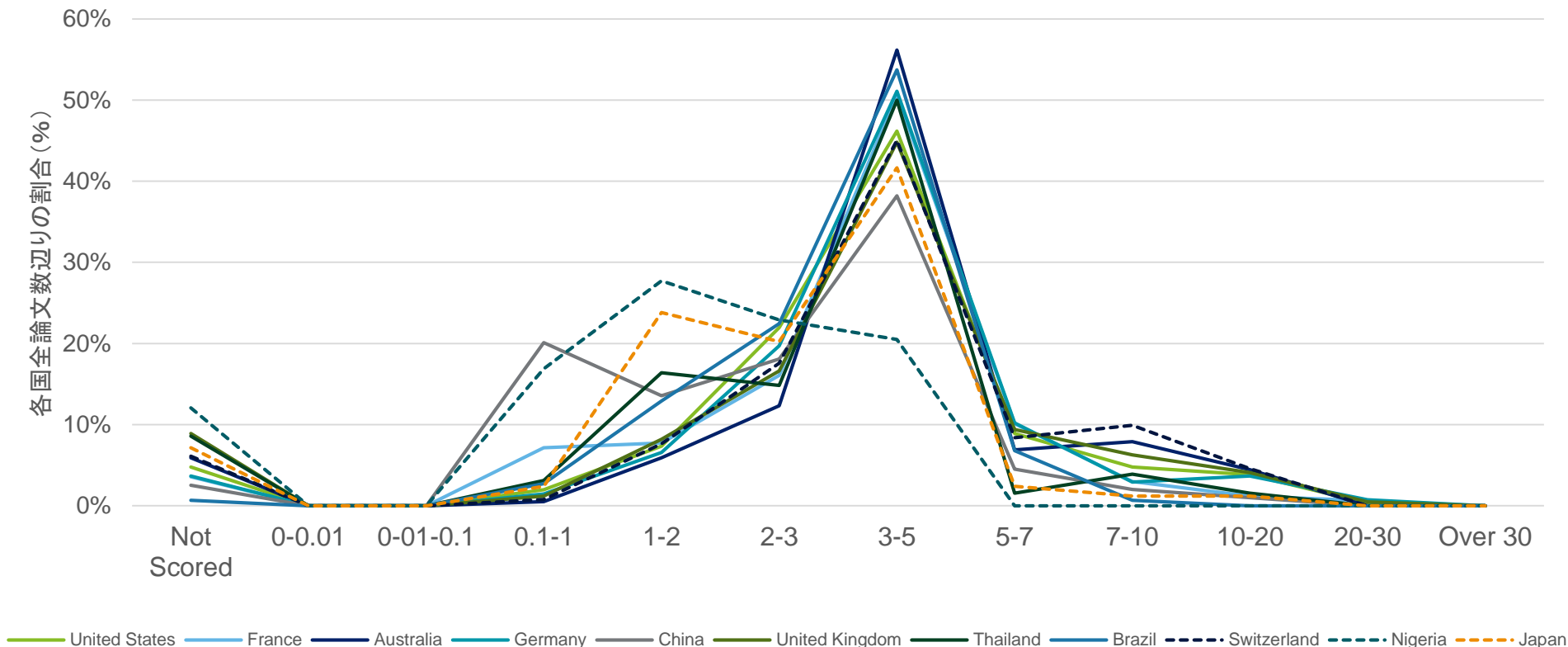
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (6/18)

CiteScoreが20を超える学術誌への投稿がない一方、スイス・オーストラリア・イギリスでは7-20のレンジの学術誌への投稿率が高い

CiteScoreの分布

マラリアに関する論文のCiteScoreの分布(2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を各国の全論文数で除した割合を掲載

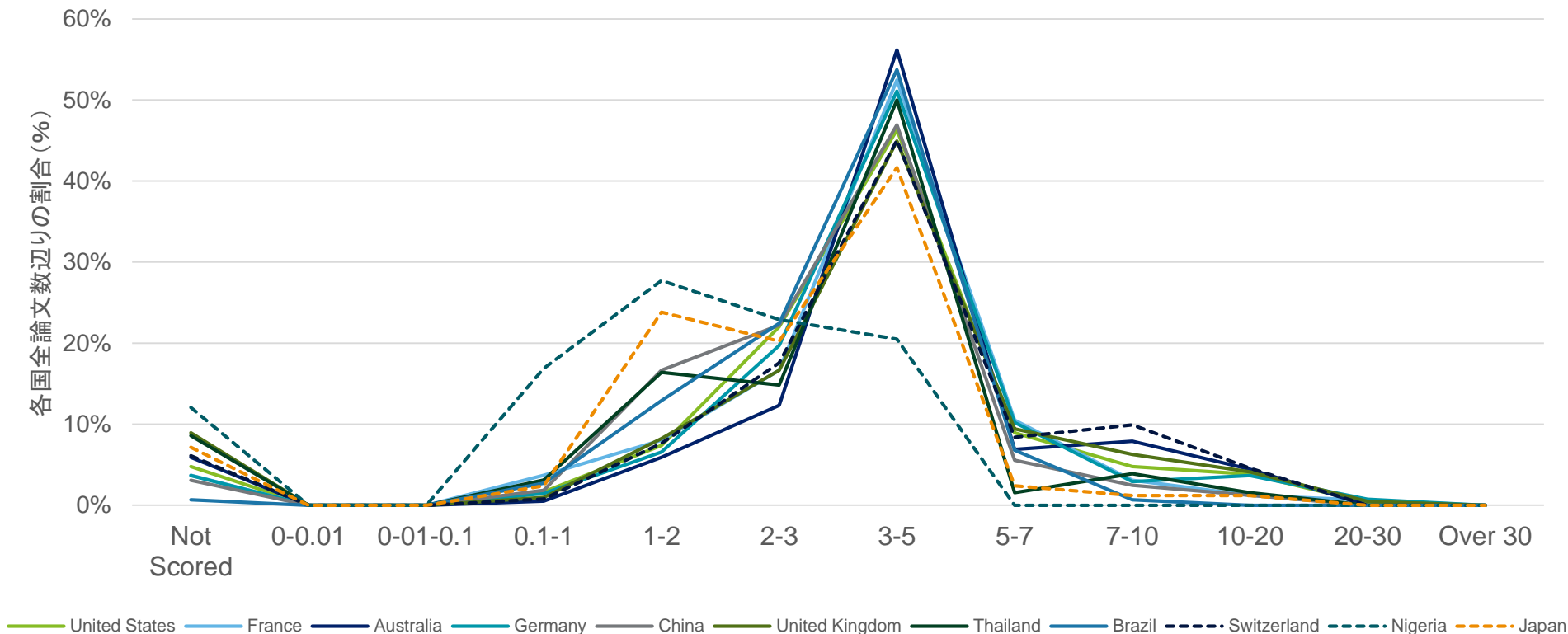
* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (7/18)

英語論文に限定すると、特に中国の高CiteScore誌への投稿率が増加する

CiteScoreの分布(英語論文のみ)

マラリアに関する論文のCiteScoreの分布(英語論文のみ、2017年)



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された論文をFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、CiteScoreのレンジ毎に論文数を各国の全論文数で除した割合を掲載

* 詳細は別紙参照

4. 研究動向 (8/18)

近年のマラリア研究はマラリアの病原性メカニズム、免疫・ワクチン、創薬、疫学などの分野の論文が高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例1 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文)

分野	論文名	掲載誌	国名
分子生物学	Identifying host regulators and inhibitors of liver stage malaria infection using kinase activity profiles.	nature communications	USA
	Repetitive sequences in malaria parasite proteins.	fems microbiology reviews	UK
	A Plasmodium yoelii HECT-like E3 ubiquitin ligase regulates parasite growth and virulence.	nature communications	USA
	Protein O-fucosylation in Plasmodium falciparum ensures efficient infection of mosquito and vertebrate hosts.	nature communications	Australia
疫学	Examining the human infectious reservoir for Plasmodium falciparum malaria in areas of differing transmission intensity.	nature communications	UK
	The prevalence of Plasmodium falciparum in sub-Saharan Africa since 1900.	nature	Kenya
	Changes in the microbiota cause genetically modified Anopheles to spread in a population.	science	USA
	Antimalarial drug resistance: linking Plasmodium falciparum parasite biology to the clinic.	nature medicine	Switzerland /USA
	The clinical impact of artemisinin resistance in Southeast Asia and the potential for future spread.	fems microbiology reviews	Thailand/ USA
免疫学・ワクチン	Malaria parasite DNA-harboring vesicles activate cytosolic immune sensors.	nature communications	Australia/ Israel
	Natural Parasite Exposure Induces Protective Human Anti-Malarial Antibodies.	immunity	Germany
	A T Cell Receptor Locus Harbors a Malaria-Specific Immune Response Gene.	immunity	USA

4. 研究動向 (9/18)

近年のマラリア研究はマラリアの病原性メカニズム、免疫・ワクチン、創薬、疫学などの分野の論文が高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例2 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文)

分野	論文名	掲載誌	国名
免疫学・ワクチン	Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors.	nature	Japan
	Molecular definition of multiple sites of antibody inhibition of malaria transmission-blocking vaccine antigen Pfs25.	nature communications	Canada
	A potent series targeting the malarial cGMP-dependent protein kinase clears infection and blocks transmission.	nature communications	UK
ヒト遺伝学	Accurate immune repertoire sequencing reveals malaria infection driven antibody lineage diversification in young children.	nature communications	USA
	Resistance to malaria through structural variation of red blood cell invasion receptors.	science	UK
マラリアベクター	Genetic diversity of the African malaria vector Anopheles gambiae.	nature	-
	The way forward for vector control.	science	UK
	Wild bonobos host geographically restricted malaria parasites including a putative new Laverania species.	nature communications	USA
創薬	Assessing the impact of imperfect adherence to artemether-lumefantrine on malaria treatment outcomes using within-host modelling.	nature communications	UK
	A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX and X essential for invasion and egress.	science	Switzerland
	Plasmepsins IX and X are essential and druggable mediators of malaria parasite egress and invasion.	science	USA
	A tetraoxane-based antimalarial drug candidate that overcomes PfK13-C580Y dependent artemisinin resistance.	nature communications	UK/USA

4. 研究動向 (10/18)

近年のマラリア研究はマラリアの病原性メカニズム、免疫・ワクチン、創薬、疫学などの分野の論文が高CiteScore学術誌に掲載されている

分野・トピック例3 (2017年でCiteScore>10の学術誌に掲載論文)

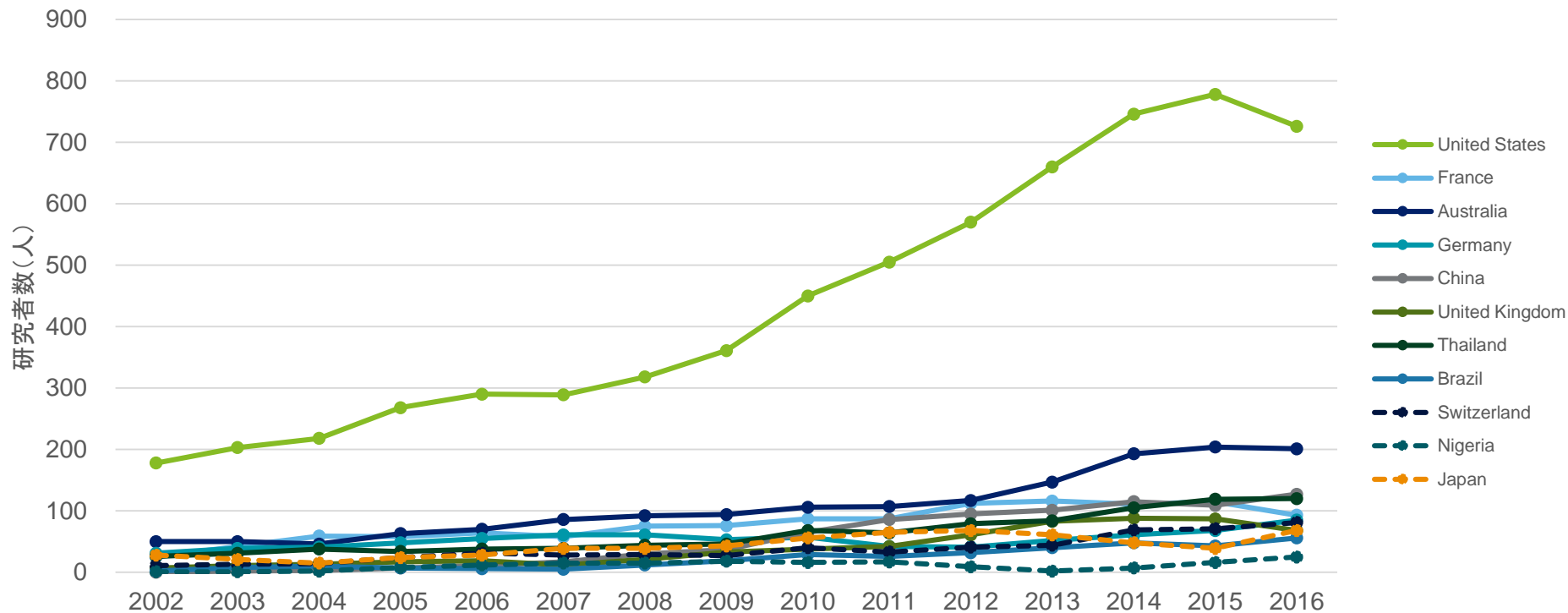
分野	論文名	掲載誌	国名
創薬	Arylmethylamino steroids as antiparasitic agents.	nature communications	Germany
マラリア性決定	Less Lipid, More Commitment.	cell	USA
	Lysophosphatidylcholine Regulates Sexual Stage Differentiation in the Human Malaria Parasite <i>Plasmodium falciparum</i> .	cell	UK
	Single-cell RNA sequencing reveals a signature of sexual commitment in malaria parasites.	nature	USA
	Rapid evolution of female-biased genes among four species of <i>Anopheles malaria</i> mosquitoes.	genome research	Italy
その他	Driving mosquito refractoriness to <i>Plasmodium falciparum</i> with engineered symbiotic bacteria.	science	China/USA

4. 研究動向 (11/18)

アメリカの研究者数の増加が著しい一方、日本の研究者数は微増である

研究者数の推移

マラリアの研究者数の推移



世界の研究者数	764	927	1,072	1,286	1,447	1,603	1,787	2,011	2,380	2,639	2,913	3,169	3,406	3,405	3,394
---------	-----	-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 3年の内に3回以上論文の著者リストに含まれる著者名を研究者と定義し、1.で抽出された論文の全ての著者を当該論文のFirstもしくは、Last Authorの所属情報で国別に分類し、研究者数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

4. 研究動向 (12/18)

最新の研究トレンドを調査するため、マラリア関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【1/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	h7n9	0	391	1482.265
2	kb	3	87	25.427
3	quadrivalent	3	77	24.729
4	iavs	9	144	16.692
5	h5n8	5	75	16.547
6	ph1n1	12	144	11.758
7	iav	87	585	6.685
8	nanoparticles	20	103	5.125
9	platforms	15	72	4.904
10	knockdown	16	77	4.809
11	rig	22	104	4.780
12	sensor	17	69	4.092
13	online	20	77	3.802
14	sensing	19	70	3.733
15	broadly	59	218	3.703
16	brisbane	18	62	3.516
17	profiling	17	59	3.410

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	platform	73	233	3.182
19	h275y	23	72	3.175
20	mechanistic	30	93	3.085
21	observational	36	111	3.081
22	ebola	38	118	3.075
23	glycan	34	102	3.022
24	screen	36	108	3.017
25	h1n1pdm	17	51	3.004
26	continuously	25	74	3.003
27	highlighting	26	78	2.968
28	aivs	48	137	2.858
29	sectional	46	129	2.809
30	a549	48	136	2.798
31	docking	37	103	2.787
32	egypt	26	72	2.741
33	clade	112	301	2.695
34	insights	92	243	2.637

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (13/18)

最新の研究トレンドを調査するため、マラリア関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【2/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	fitness	47	123	2.620
36	lpaiv	22	56	2.609
37	humidity	23	59	2.573
38	socio	25	65	2.553
39	seroprevalence	32	82	2.549
40	head	45	116	2.548
41	regulator	30	76	2.547
42	stem	59	147	2.471
43	abundance	25	62	2.447
44	immobilized	24	59	2.439
45	influencing	24	59	2.439
46	computational	52	127	2.435
47	divergent	30	72	2.423
48	coinfection	26	62	2.401
49	pose	75	180	2.396
50	impacts	44	104	2.387
51	top	25	59	2.380

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	qualitative	36	84	2.373
53	signature	27	64	2.372
54	provinces	29	68	2.346
55	vlp	33	78	2.331
56	signatures	26	61	2.322
57	oropharyngeal	33	76	2.308
58	contributing	50	114	2.305
59	highlight	122	281	2.302
60	therapeutics	64	147	2.297
61	ah3n2	67	155	2.296
62	shanghai	25	57	2.286
63	stratified	28	64	2.285
64	bayesian	39	89	2.285
65	dengue	42	95	2.279
66	robust	140	318	2.277
67	china	249	560	2.250
68	inform	49	110	2.227

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
- 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (14/18)

最新の研究トレンドを調査するため、マラリア関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(8 year ratio)【3/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	seasonal	580	1283	2.213
70	quantify	50	109	2.207
71	stalk	49	108	2.183
72	highlights	98	214	2.181
73	promising	176	383	2.174
74	ards	26	56	2.173
75	droplet	28	61	2.170
76	regulates	32	68	2.168
77	dogs	36	77	2.160
78	differentially	35	76	2.151
79	upregulated	37	80	2.150
80	critically	41	88	2.146
81	california	89	191	2.137
82	intrinsic	55	116	2.123
83	quantification	34	73	2.122
84	balance	45	94	2.115
85	polymorphisms	26	55	2.114

rank	Keyword	2003-2010 出現数 (A)	2011-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	adaptive	141	297	2.111
87	guinea	33	69	2.106
88	systematically	35	74	2.089
89	additionally	135	283	2.089
90	breeding	34	72	2.088
91	bioinformatics	25	52	2.085
92	spectrometry	43	90	2.083
93	universal	128	267	2.080
94	glycans	43	88	2.077
95	excessive	37	76	2.072
96	modeling	92	190	2.069
97	depth	31	64	2.067
98	homeostasis	29	60	2.063
99	aimed	135	279	2.060
100	rico	55	112	2.055

【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
3. 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数=頻出ワードの出現論文数*(2003論文数/該当年論文数)とした)
4. 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下のものを足切り
5. 2003-2010年の出現数と2011-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (15/18)

最新の研究トレンドを調査するため、マラリア関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【1/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
1	h5n8	2	73	33.4778
2	ebola	17	101	6.0638
3	quadrivalent	16	61	3.7710
4	iavs	31	113	3.6519
5	conclusions	20	52	2.5644
6	meta	23	57	2.5294
7	iav	166	419	2.5217
8	ah3n2	46	109	2.3873
9	upregulated	24	55	2.2659
10	differentially	23	53	2.2652
11	triggers	21	44	2.1045
12	nanoparticles	34	69	2.0539
13	h7n9	129	262	2.0294
14	a549	45	91	2.0100
15	provinces	23	45	1.9747
16	interface	37	73	1.9515
17	cov	20	40	1.9513

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
18	resident	31	60	1.9118
19	overexpression	23	43	1.9059
20	quantification	25	48	1.8960
21	software	20	37	1.8938
22	machinery	24	45	1.8827
23	profiling	21	38	1.8504
24	upregulation	23	41	1.8281
25	classification	20	37	1.8059
26	simulated	25	46	1.8023
27	signatures	22	39	1.7732
28	preclinical	25	45	1.7633
29	collectively	41	73	1.7625
30	transcripts	22	39	1.7404
31	broadly	80	138	1.7287
32	notably	52	90	1.7231
33	middle	58	99	1.7140
34	regulating	40	66	1.6731

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (16/18)

最新の研究トレンドを調査するため、マラリア関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【2/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
35	regulator	28	47	1.6717
36	h9n2	123	205	1.6705
37	zoonotic	91	151	1.6649
38	observational	42	69	1.6629
39	kb	33	54	1.6500
40	driving	24	39	1.6392
41	modulating	24	40	1.6339
42	complexity	28	45	1.6258
43	nf	36	59	1.6185
44	capability	25	40	1.6169
45	metabolic	33	53	1.6097
46	dual	48	76	1.6032
47	socio	25	40	1.6030
48	herein	68	108	1.6011
49	diverse	97	155	1.5976
50	facilitating	24	38	1.5923
51	suboptimal	28	44	1.5911

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
52	stalk	42	66	1.5874
53	income	26	42	1.5868
54	adjusted	69	110	1.5834
55	updated	29	46	1.5793
56	eid50	20	32	1.5711
57	platform	91	142	1.5571
58	therapeutics	57	89	1.5568
59	markets	49	76	1.5523
60	enriched	30	47	1.5458
61	pooled	23	36	1.5442
62	continuously	29	45	1.5436
63	discovery	58	89	1.5431
64	ndv	28	44	1.5427
65	shanghai	23	34	1.5295
66	compound	82	125	1.5246
67	ifns	24	37	1.5237
68	enables	39	59	1.5226

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (17/18)

最新の研究トレンドを調査するため、マラリア関連の論文のabstractに含まれる単語を抽出し、期間別に出現する論文数を比較した

abstractの頻出ワード TOP100(4 year ratio)【3/3】

※ハイライトした単語は後段で検証を実施

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
69	interacting	27	42	1.5183
70	progeny	39	59	1.5032
71	inform	44	66	1.4926
72	promising	154	229	1.4924
73	signaling	140	209	1.4904
74	candidate	122	181	1.4832
75	balance	38	56	1.4733
76	h1n1pdm09	42	61	1.4729
77	pathways	120	177	1.4688
78	endosomal	24	35	1.4637
79	ic50	62	91	1.4601
80	extracted	36	53	1.4589
81	logistic	57	83	1.4562
82	interplay	28	40	1.4542
83	puerto	46	67	1.4504
84	quantify	45	65	1.4451
85	occasional	23	33	1.4419

rank	Keyword	2011-2014 出現数 (A)	2015-2018 出現数 (B)	出現数比率 (B/A)
86	dynamic	75	109	1.4417
87	prevalent	65	94	1.4394
88	dengue	39	56	1.4285
89	confers	22	32	1.4243
90	rico	46	66	1.4211
91	genomes	57	81	1.4203
92	downstream	37	53	1.4186
93	competitive	26	37	1.4184
94	screened	59	83	1.4178
95	verified	26	37	1.4178
96	highlighting	32	46	1.4155
97	boost	45	64	1.4151
98	coinfection	26	36	1.4143
99	antigenicity	41	58	1.4081
100	precise	33	47	1.4060

【分析・集計の手順】

- 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
- 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く*)し、各単語がabstractに含まれる論文数を年毎に集計
- 各年の頻出ワードの出現論文数を2003年の論文数と該当年の論文数の比率で標準化(補正頻出ワード出現数= 頻出ワードの出現論文数 * (2003論文数/該当年論文数)とした)
- 2003-2018年の出現数が論文数の平方根(1/2乗)以下で、8 yearが1.5以下のものを足切り
- 2011-2014年の出現数と2015-2018年の出現数を比較し、出現数比率が上がっている上位のワードをピックアップ

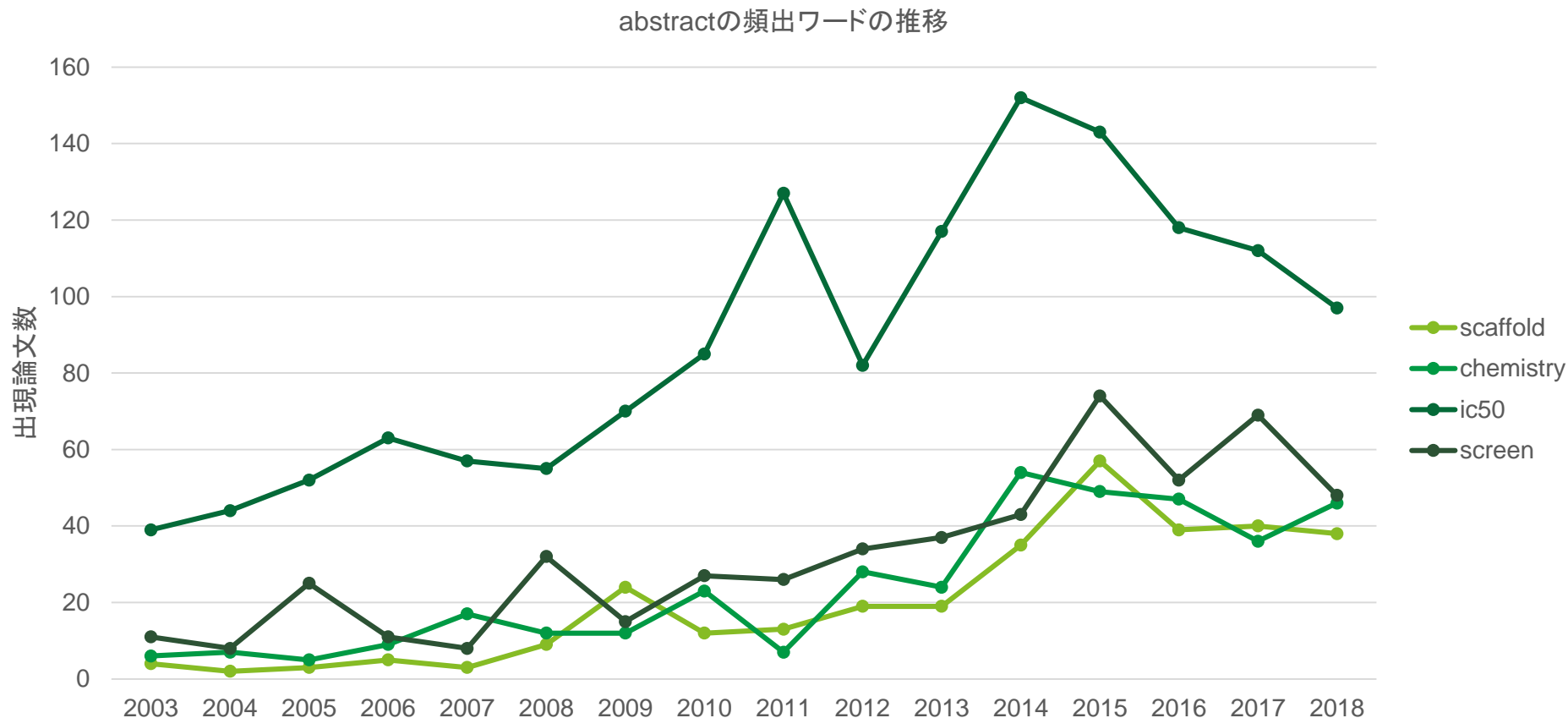
* の詳細は別紙参照

※出現数A及びBは整数にて記載しているが、出現比率(B/A)は小数点以下も含めて算出している

4. 研究動向 (18/18)

近年に大きく出現数を増やしたキーワードに注目した

abstractの頻出ワードの推移



【分析・集計の手順】

1. 対象疾患のキーワード*と2002/1/1~2018/12/31の期間でPubMedを検索し、検索結果に含まれる論文を抽出
2. 1.で抽出された各論文のabstractに含まれる単語をリスト化(一般的な単語は除く)し、各単語がタイトルに含まれる論文数を年毎に集計

* の詳細は別紙参照

5. 仮説検証

マラリアの研究動向について、これまでのデータを参考に仮説を立て検証した

1. 基本的な情報～4. 研究動向を踏まえた考察

	仮説設定の観点	仮説	検証方法	検証結果
仮説 1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 「scaffold」「chemistry」「ic50」「screen」がabstractに増加している ✓ 低分子化合物に関連する単語が複数増加している 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 低分子化合物によるマラリアの治療が多く研究されている 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ malaria + scaffold及び malaria + ic50の論文検索調査 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ マラリアなどの寄生虫対策に有効な低分子化合物が広く研究されている
仮説 2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CiCLEでマラリアワクチンの支援を行っている ✓ マラリア対策が治療主体から予防主体に変化していると言われている 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ワクチンの研究が近年増加している 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ vaccineの出現率の経時変化を確認 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 「Vaccine」の頻出キーワードの出現率の経時変化を確認したところ、キーワード出現数の緩やかな増加傾向は確認できるものの、出現率に大きな上昇はない
仮説 3	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 「Vaccine + Malaria」で検索した際に「as01」がabstractに増加している ✓ 具体的なアジュバント名が増加しており、予防促進効果が高いと推測される 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ AS01アジュバントがマラリアワクチンの免疫刺激に多用されている 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ vaccine + malaria + as01の論文検索調査 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ RTS,SワクチンにAS01を併用する臨床試験や分析が多数実施されている

5. 仮説検証_仮説1の検証(1/2)

マラリアなどの寄生虫対策に有効な低分子化合物が広く研究されている

malaria + scaffoldのPubMed検索結果から近年の論文例

分野	論文名	年度
低分子化合物創薬	Hydroxyazole scaffold-based Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies.	2019
	Structure-Activity and Structure-Toxicity Relationships of Peptoid-Based Histone Deacetylase Inhibitors with Dual-Stage Antiplasmodial Activity.	2019
	Structure-activity relationships in a series of antiplasmodial thieno[2,3-b]pyridines.	2019
	Bridged bicyclic 2,3-dioxabicyclo[3.3.1]nonanes as antiplasmodial agents: Synthesis, structure-activity relationships and studies on their biomimetic reaction with Fe(II).	2019
	Substituted aminoacetamides as novel leads for malaria.	2019
	High throughput in silico identification and characterization of Plasmodium falciparum PRL phosphatase inhibitors.	2018
	Synthesis and Bioactivity of Reduced Chalcones Containing Sulfonamide Side Chains.	2018
	Development of a Photo-Cross-Linkable Diaminoquinazoline Inhibitor for Target Identification in Plasmodium falciparum.	2018
	Structure-Activity Relationship Studies of Tolfenpyrad Reveal Subnanomolar Inhibitors of Haemonchus contortus Development.	2019
	Crystal Structures of Fumarate Hydratases from Leishmania major in a Complex with Inhibitor 2-Thiomalate.	2019
	Isolation, Derivative Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Antiparasitic Bromopyrrole Alkaloids from the Marine Sponge Tedania brasiliensis.	2018
	Synthesis and antiplasmodial activity of novel phenanthroline derivatives: An in vivo study.	2018
	The synthesis and evaluation of thymoquinone analogues as anti-ovarian cancer and antimalarial agents.	2018
	Interaction of α -Thymidine Inhibitors with Thymidylate Kinase from Plasmodium falciparum.	2018
	その他	Heterocyclic N-oxides - A Promising Class of Agents against Tuberculosis, Malaria and Neglected Tropical Diseases.
Potent Inhibitors of Plasmodial Serine Hydroxymethyltransferase (SHMT) Featuring a Spirocyclic Scaffold.		2018
Unequivocal determination of caulamidines A and B: application and validation of new tools in the structure elucidation tool box.		2018
Functional analysis of iron-sulfur cluster biogenesis (SUF pathway) from Plasmodium vivax clinical isolates.		2019
HSP superfamily of genes in the malaria vector Anopheles sinensis: diversity, phylogenetics and association with pyrethroid resistance.		2019
A chromosome-scale assembly of the major African malaria vector Anopheles funestus.	2019	
Gametocytes of the Malaria Parasite Plasmodium falciparum Interact With and Stimulate Bone Marrow Mesenchymal Cells to Secrete Angiogenic Factors.	2018	

5. 仮説検証_仮説1の検証(2/2)

マラリアなどの寄生虫対策に有効な低分子化合物が広く研究されている

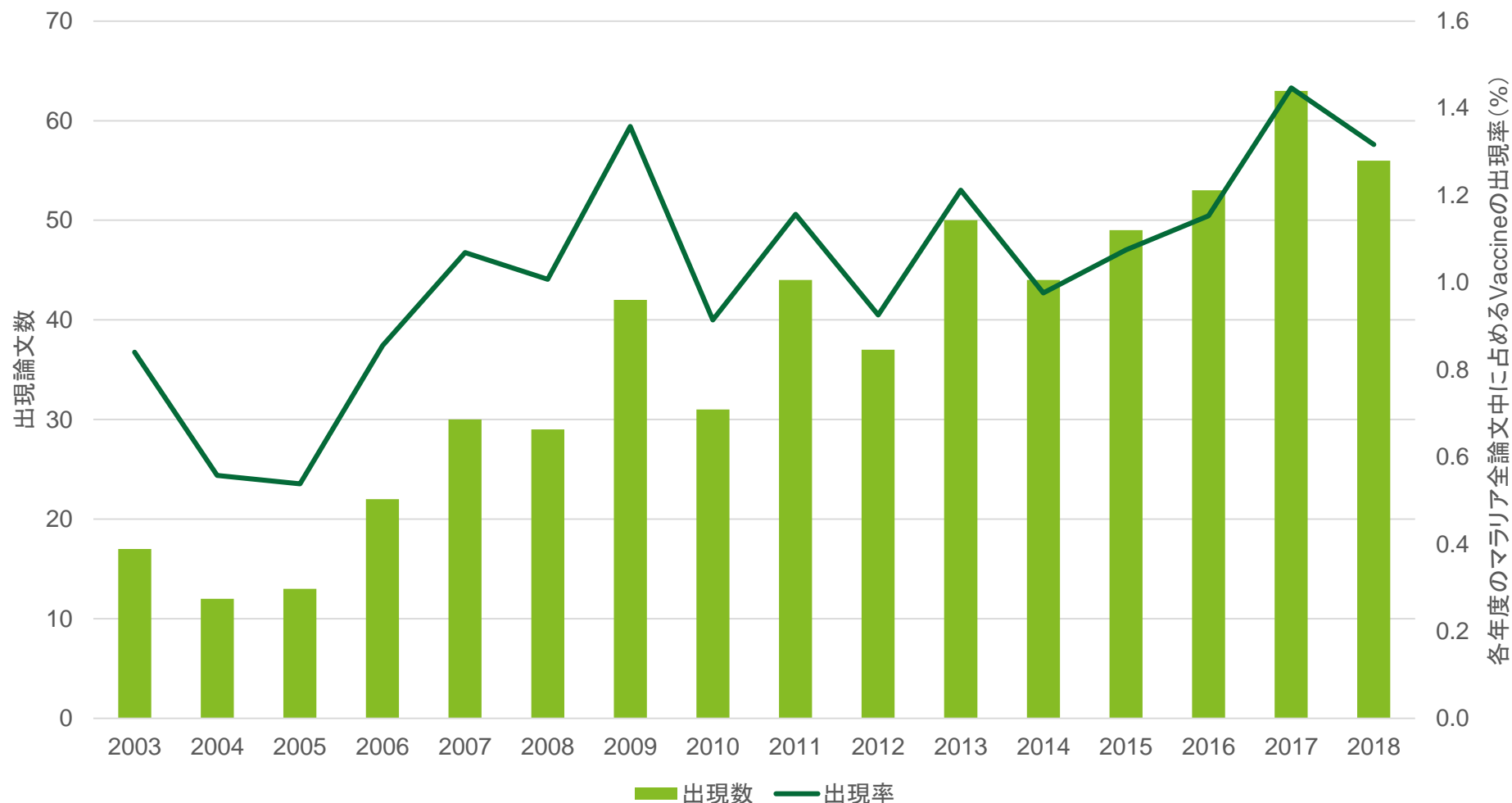
malaria + ic50のPubMed検索結果から近年の論文例

分野	論文名	年度
抗寄生虫の低分子化合物	The Evaluation of Metal Co-ordinating Bis-Thiosemicarbazones as Potential Anti-malarial Agents.	2019
	Targeting the Plasmodium falciparum plasmepsin V by ligand-based virtual screening.	2019
	A Structural Chemistry Perspective on the Antimalarial Properties of Thiosemicarbazone Metal Complexes.	2019
	Structure-activity relationship studies of antiplasmodial cyclometallated ruthenium(II), rhodium(III) and iridium(III) complexes of 2-phenylbenzimidazoles.	2019
	Design and synthesis of simplified speciophylline analogues and β -carbolines as active molecules against Plasmodium falciparum.	2019
	Multistage Antiplasmodium Activity of Astemizole Analogues and Inhibition of Hemozoin Formation as a Contributor to Their Mode of Action.	2019
	Fast-Acting Small Molecules Targeting Malarial Aspartyl Proteases, Plasmepsins, Inhibit Malaria Infection at Multiple Life Stages.	2019
	Hydroxyazole scaffold-based Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies.	2019
	Targeting Asexual and Sexual Blood Stages of the Human Malaria Parasite P. falciparum with 7-Chloroquinoline-Based 1,2,3-Triazoles.	2019
	Investigation of antiplasmodial efficacy of lupeol and ursolic acid isolated from Ficus benjamina leaves extract.	2019
	Evaluation of the in vitro and in vivo inhibitory effect of thymoquinone on piroplasm parasites.	2019
	In vitro antiplasmodial, antitrypanosomal and antileishmanial activities of selected medicinal plants from Ugandan flora: Refocusing into multi-component potentials.	2019
	In vitro antiplasmodial activity and identification, using tandem LC-MS, of alkaloids from Aspidosperma excelsum, a plant used to treat malaria in Amazonia.	2019
Artemisinin	1H NMR-based metabolomics of antimalarial plant species traditionally used by Vha-Venda people in Limpopo Province, South Africa and isolation of antiplasmodial compounds.	2019
	Comparison of in vitro/in vivo blood distribution and pharmacokinetics of artemisinin, artemether and dihydroartemisinin in rats.	2019
スクリーニング手法	Susceptibility of Plasmodium falciparum to artemisinins and Plasmodium vivax to chloroquine in Phuoc Chien Commune, Ninh Thuan Province, south-central Vietnam.	2019
	Application of the automated haematology analyzer XN-30 for discovery and development of anti-malarial drugs.	2019
その他	Cytotoxic activity and molecular targets of atractyloidin in cholangiocarcinoma cells.	2019
	Structure-Activity Relationship Studies of Tolfenpyrad Reveal Subnanomolar Inhibitors of Haemonchus contortus Development.	2019

5. 仮説検証_仮説2の検証

「Vaccine」の頻出キーワードの出現率の経時変化を確認したところ、キーワード出現数の緩やかな増加傾向は確認できるものの、出現率に大きな上昇はない

malaria + vaccineのPubMed検索結果の論文数推移



5. 仮説検証_仮説3の検証

RTS,SワクチンにAS01を併用する臨床試験や分析が多数実施されている

malaria + vaccine + as01のPubMed検索結果から近年の論文例

分野	論文名	年度
マラリア予防 Review・提言	Malaria vaccines in the eradication era: current status and future perspectives.	2019
	Malaria vaccine for travellers - where are we now?	2019
	Malaria today: advances in management and control.	2019
	Newer Vaccines against Mosquito-borne Diseases.	2018
	Prevention Efforts for Malaria.	2018
	Malaria vaccine: WHO position paper, January 2016 - Recommendations.	2018
RTS,S/AS01ワ クチン臨床試験・ 分析	Immune escape and immune camouflage may reduce the efficacy of RTS,S vaccine in Malawi.	2019
	Safety profile of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children: additional data from a phase III randomized controlled trial in sub-Saharan Africa.	2019
	RTS,S malaria vaccine pilots in three African countries.	2019
	A seven-year study on the effect of the pre-erythrocytic malaria vaccine candidate RTS,S/AS01 E on blood stage immunity in young Kenyan children.	2019
	Characterization of T-cell immune responses in clinical trials of the candidate RTS,S malaria vaccine.	2018
	Safety and Immunogenicity of Seven Dosing Regimens of the Candidate RTS,S/AS01E Malaria Vaccine Integrated Within an Expanded Program on Immunization Regimen: A Phase II, Single-Center, Open, Controlled Trial in Infants in Malawi.	2018
	Immune response to the hepatitis B antigen in the RTS,S/AS01 malaria vaccine, and co-administration with pneumococcal conjugate and rotavirus vaccines in African children: A randomized controlled trial.	2018
	RTS,S/AS01 malaria vaccine mismatch observed among Plasmodium falciparum isolates from southern and central Africa and globally.	2018
	Modelling population-level impact to inform target product profiles for childhood malaria vaccines.	2018
その他	Updated insights into the mechanism of action and clinical profile of the immunoadjuvant QS-21: A review.	2019
	Safety, toxicity and immunogenicity of a malaria vaccine based on the circumsporozoite protein (FMP013) with the adjuvant army liposome formulation containing QS21 (ALFQ).	2019
	Adjuvant-Associated Peripheral Blood mRNA Profiles and Kinetics Induced by the Adjuvanted Recombinant Protein Candidate Tuberculosis Vaccine M72/AS01 in Bacillus Calmette-Guérin-Vaccinated Adults.	2018