

マラリアの重症化メカニズムを解明

—マラリアのワクチン開発につながる研究成果—

❖ 研究成果のポイント

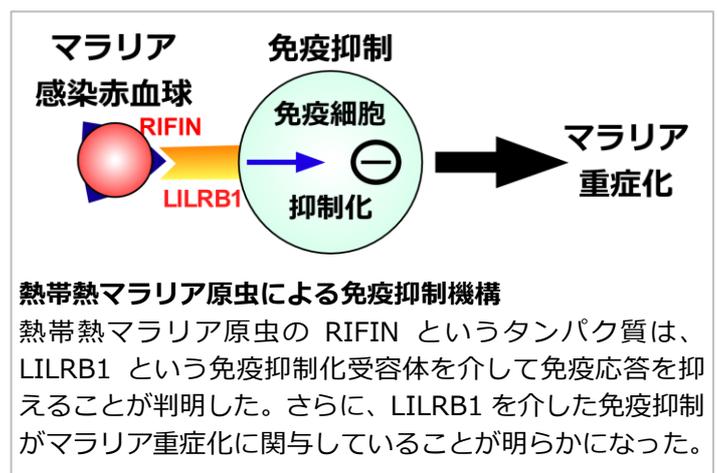
- 結核、エイズと並ぶ世界三大感染症のひとつであるマラリアは、毎年およそ 3 億人が罹患し、50 万人ほどが死亡すると報告されているが、有効なワクチンの開発は困難だった。
- 今回、熱帯熱マラリア原虫に感染した赤血球上に RIFIN というタンパク質が発現し宿主の免疫応答を抑制することでマラリア重症化が起こることを発見した。
- 重症化の仕組みが分かったことで、有効なワクチンが存在しないマラリアに対してワクチンの開発や治療薬の開発が可能になることが期待される。

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所／免疫学フロンティア研究センターの齋藤史路特任研究員、平安恒幸特任助教、荒瀬尚教授らの研究グループは、ヒトに感染する**熱帯熱マラリア原虫が免疫応答を抑えて重症化を引き起こす分子メカニズムを発見**しました。本研究成果は**マラリアに対するワクチン開発や治療薬の開発に大きく貢献すると期待**されます。

❖ 本研究の背景

マラリア^{*1}は世界三大感染症^{*2}のひとつであり、毎年およそ 3 億人が罹患し、50 万人ほどが死亡すると報告されていますが、これまでに有効なワクチンの開発は成功しておりません。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^{*3}が特に重症化を引き起こします。また、マラリアは感染しても十分な免疫が獲得されないため、何度も感染することから、マラリア原虫には我々の免疫システムから逃れるメカニズムが存在すると考えられます。



❖ 本研究の成果

マラリア原虫は動物の体内では主に赤血球に感染し、赤血球内で増殖します。本研究では、熱帯熱マラリア原虫の RIFIN^{*4}というタンパク質が感染した赤血球上に発現し、LILRB1^{*5}という免疫応答を抑制する受容体に結合することを見出しました。さらに、RIFIN が熱帯熱マラリア原虫に対する免疫応答を抑制し、その結果、重篤な感染症が引き起こされることを発見しました(上図)。

❖ 本研究の意義

本研究によって、マラリア原虫には抑制性の免疫受容体（抑制化受容体）を利用して免疫応答を抑えるという新たなメカニズムが存在し、その免疫抑制機構がマラリア重症化に関与していることが世界で初めて明らかになりました。本研究成果は、今後、予防効果の高いマラリアワクチンや治療薬の開発に大きく貢献することが期待されます。

❖ 用語解説

* 1 : マラリア

マラリア原虫によって引き起こされる感染症

* 2 : 世界三大感染症

マラリア・結核・エイズ

* 3 : 熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)

ヒトに感染するマラリア原虫のうち、最も重症度が高く、患者数、死者数の多い原虫

* 4 : RIFIN

熱帯熱マラリア原虫の *rif*(repetitive interspersed family)遺伝子にコードされるタンパク質で類似するタンパク質が約 150 種類存在する。これまでに機能、役割についての詳細はわかっていない。

* 5 : LILRB1

免疫細胞の活性化を抑制する受容体のひとつで、通常は主要組織適合性複合体(MHC)クラス I と結合し、免疫細胞が自己の細胞を攻撃するのを防いでいる。ヒトサイトメガロウイルスも LILRB1 を介して免疫応答を抑制するウイルス分子(UL18)を持っていることが知られている。

❖ 掲載論文・雑誌

“Immune evasion of *Plasmodium falciparum* by RIFIN via inhibitory receptors”

「熱帯熱マラリア原虫の RIFIN による抑制化受容体を介した免疫逃避機構」

Fumiji Saito*, Kouyuki Hirayasu*, Takeshi Satoh, Christian W. Wang, John Lusingu, Takao Arimori, Kyoko Shida, Nirianne Marie Q. Palacpac, Sawako Itagaki, Shiroh Iwanaga, Eizo Takashima, Takafumi Tsuboi, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Marco Colonna, Junichi Takagi, Thomas Lavstsen, Toshihiro Horii, Hisashi Arase

*These authors equally contributed to this work.

Nature

日本時間 11月30日オンライン掲載

❖ 特記事項

本研究は、科学研究費補助金、日本医療研究開発機構（AMED）感染症研究革新イニシアチブ（J-PRIDE）の研究支援を受けて実施されました。

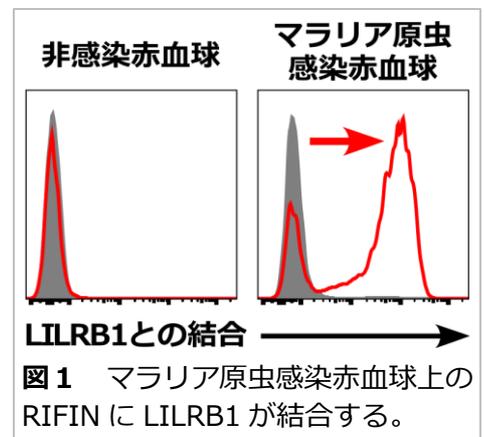
研究の解説

❖ 研究の背景

サイトメガロウイルスやヘルペスウイルスなどの潜伏感染するウイルスは、免疫細胞に発現している抑制化受容体に結合する分子を感染細胞上に発現させることで宿主の免疫応答を抑えて、体内から排除されないようにしています。しかし、マラリア原虫を含めてウイルス以外の病原体では、抑制化受容体を介して免疫応答を抑制するメカニズムの存在は明らかになっておりません。一方、赤血球に感染するマラリア原虫も感染赤血球上にマラリア原虫由来の様々なタンパク質を発現させることから、マラリア原虫にも宿主の免疫担当細胞と相互作用して免疫応答を逃れるメカニズムが存在する可能性が考えられました。そこで、我々は感染赤血球上に発現するマラリア原虫由来のタンパク質がマラリア原虫に対する免疫応答にどのように関与しているかを解明することを目的として研究を実施してきました。

❖ 本研究の内容

様々な抑制化受容体と熱帯熱マラリア原虫に感染した赤血球との相互作用を解析したところ、抑制化受容体 LILRB1 に結合する分子が熱帯熱マラリア原虫に感染した赤血球上に発現していることが判明しました(図1)。そこで、質量分析法にて解析することによって、LILRB1 に結合する分子が熱帯熱マラリア原虫の RIFIN であることが判明しました。マラリア感染では抗体産生が重要な免疫応答の一つであり、LILRB1 は抗体を産生する B 細胞に強く発現しています。そこで、RIFIN を発現するマラリア原虫の感染赤血球を用いて、B 細胞による抗体産生に与える影響を解析したところ、感染赤血球上に発現する RIFIN は B 細胞からの抗体産生を抑えることが判明しました(図2左)。また、感染赤血球を攻撃するナチュラルキラー細胞にも LILRB1 は発現しています。そこで、ナチュラルキラー細胞を解析すると、RIFIN がナチュラルキラー細胞の活性化を抑制することがわかりました(図2右)。さらに、LILRB1 と RIFIN の結合がマラリアの重症化と関連があるかどうか調べたところ、重症化しなかった患者に比べて重症化した患者の感染赤血球上には LILRB1 と結合する RIFIN が強く発現していることがわかりました(図3)。これらのことから LILRB1 と RIFIN の結合はマラリアの重症化に関与していることが明らかになりました。



本研究により、熱帯熱マラリア原虫には抑制化受容体を介して免疫応答を抑制するメカニズムが存在し、それがマラリアの重症化に関与していることが明らかになりました。今後、LILRB1 と RIFIN との結合の阻害法を研究することで、マラリアワクチンの開発やマラリアの重症化を防ぐ治療薬の開発に貢献することが期待されます。

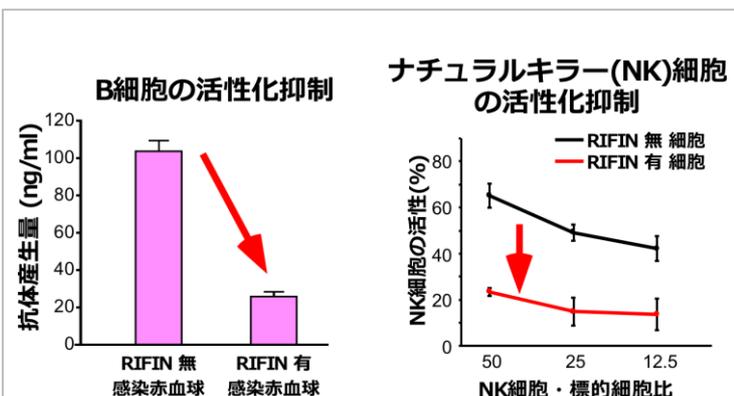


図2 マラリア原虫の RIFIN は抗体を産生する B 細胞や感染赤血球を攻撃するナチュラルキラー細胞の活性化を抑制する。

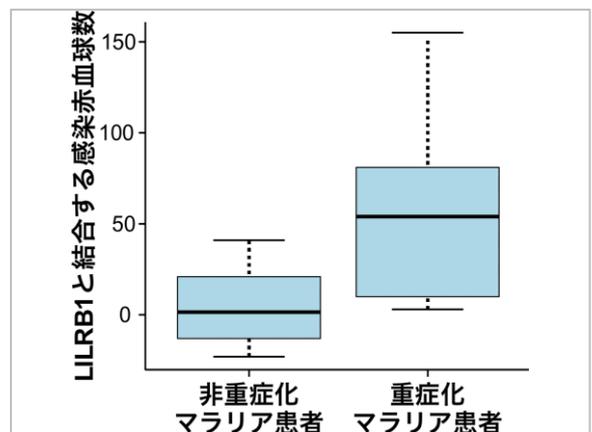


図3 重症化マラリア患者の感染赤血球には LILRB1 に結合する RIFIN が発現している。