

熱帯熱マラリア原虫による免疫の抑制機構を解明

—重症マラリアの予防薬、治療薬開発につながる研究成果—

キーワード： マラリア、感染症、免疫、RIFIN

❖ 研究成果のポイント

- 結核、エイズと並ぶ世界三大感染症^{*1}のひとつであるマラリア^{*2}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成功していません。
- 今回、熱帯熱マラリア原虫に感染すると赤血球上に発現するRIFINというタンパク質がMHCクラスI分子と同様な構造をとることで、マラリア免疫応答を抑制することが判明しました。
- 本研究により、マラリアに対する治療法や重症化治療薬の開発が可能になることが期待されます。

❖ 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大学院生 迫口瑛史さん（医学系研究科博士後期課程）、荒瀬尚教授らの研究チームと英国オックスフォード大学のHiggins教授らの研究チームとの国際共同研究により、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構造を解明**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。

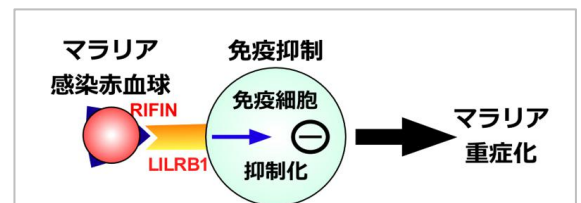


図1 熱帯熱マラリア原虫による免疫抑制機構
熱帯熱マラリア原虫のRIFINというタンパク質は、LILRB1という免疫抑制化受容体を介して免疫応答を抑え、その結果、重症マラリアを引き起こ

❖ 本研究の背景

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。本研究グループは、以前に、熱帯熱マラリア原虫のRIFIN^{*4}というタンパク質が、感染したヒトの赤血球上に発現し、免疫応答を抑制するLILRB1^{*5}という受容体に結合し重症化を引き起こすことを発見しました(図1 Saito et al. *Nature* 552:101, 2017)。

❖ 本研究の成果

RIFINによるLILRB1を介した免疫抑制化の分子機構を解明することは、マラリア重症化のメカニズムの解明や治療法の開発のために重要です。今回、RIFINのLILRB1が結合した際の構造を解析することにより、RIFINによるLILRB1を介した免疫抑制機構を解明しました。特に、マラリア原虫のRIFINがヒトのMHCクラスI分子を模倣することでLILRB1を介して免疫応答を抑制していることが判明しました(図2)。

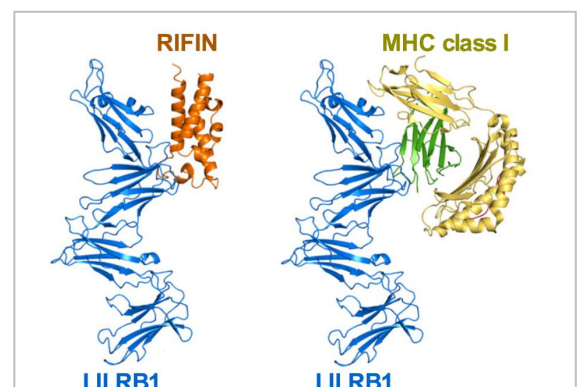


図2 RIFINとLILRB1との結合構造
RIFIN(左)はMHCクラスI分子(右)と同様な構造をとりLILRB1に結合していることが判明した。

❖ 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の構造学的基盤が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：世界三大感染症

マラリア・結核・エイズ

* 2：マラリア

マラリア原虫によって引き起こされる感染症

* 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。

* 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報告されている。また、腫瘍細胞も LILRB1 を介して免疫応答を抑えることから、新たなチェックポイント阻害剤の標的分子としても注目されている抑制化受容体である。

❖ 掲載論文・雑誌

“Structural basis for RIFIN-mediated activation of LILRB1 in malaria”

「熱帯熱マラリア原虫の RIFIN による LILRB1 活性化の構造学的基盤」

Thomas E. Harrison, Alexander M. Mørch, James H. Felce, Akihito Sakoguchi, Adam J. Reid, Hisashi Arase, Michael L. Dustin and Matthew K. Higgins

Nature オンライン版 7月11日（日本時間）

❖ 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。