

# 寄生虫の狡猾な「脱出戦略」を解明

— 細胞という“檻”からの脱出、その鍵はタンパク質の「共犯関係」だった —

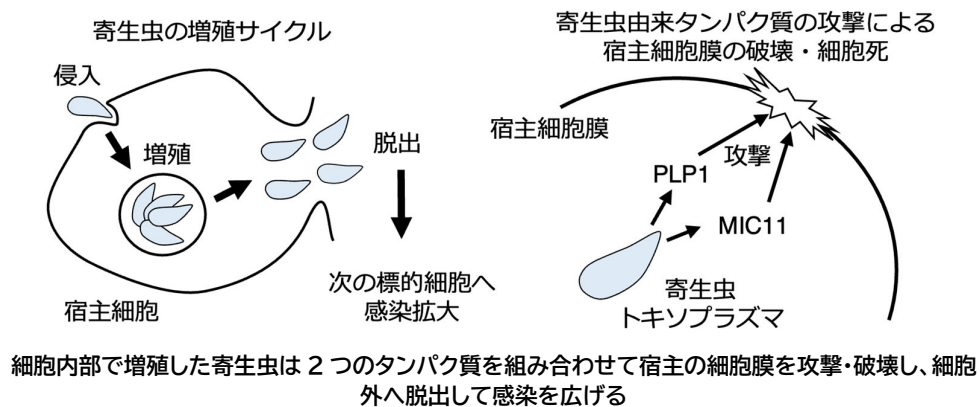
キーワード：トキソプラズマ、脱出、感染症、寄生虫、パーフォリン

## 【研究成果のポイント】

- ◆ 寄生虫トキソプラズマ<sup>※1</sup>が宿主<sup>※2</sup>細胞を破壊し脱出する際に必須のタンパク質 MIC11 を発見
- ◆ 寄生虫の細胞脱出は膜破壊タンパク質 PLP1 単独で成立すると従来考えられてきたが、MIC11 との協力が必要不可欠であることを発見
- ◆ 寄生虫の感染拡大に必須である脱出機構の新原理が解明されたことで、トキソプラズマをはじめとする細胞内寄生虫の新規治療法の開発が期待される

## ❖ 概要

大阪大学微生物病研究所の橘優汰助教、山本雅裕教授(免疫学フロンティア研究センター兼任)らは、スイス・ジュネーブ大学、米国・ミシガン大学、徳島大学、愛媛大学と連携した日米欧の国際共同研究により、寄生虫トキソプラズマの細胞脱出機構に関する従来の概念を覆す成果を得ました。宿主細胞の膜破壊は単一因子ではなく、複数のタンパク質が協力して成立することを明らかにしました。



これまで寄生虫の細胞脱出は、寄生虫から放出されるパーフォリン様タンパク質<sup>※3</sup>(PLP1)単独で成立すると長らく考えられていましたが、その詳細な分子機構は十分に解明されていませんでした。

今回、研究グループは、in vivo (生体内) CRISPR スクリーニング法<sup>※4</sup>を用いることにより新規因子 MIC11 を同定し、この MIC11 が PLP1 と協力して細胞の膜破壊と寄生虫の脱出を成立させることを解明しました。これにより、寄生虫の脱出機構に関する 15 年以上支持されてきた従来の説が大きく更新されるとともに、新たな感染症治療法の創出につながることを期待されます。

本研究成果は、科学雑誌「Nature Communications」に、4 月 4 日(土)に公開されました。

## ❖ 研究の背景

寄生虫は宿主(ヒトや動物など)に寄生して病気(感染症)を引き起こす病原体です。寄生虫の仲間は宿主の細胞の外側で増殖する細胞外寄生虫と細胞の内側に入り込んで増殖する細胞内寄生虫に大別されま

す。細胞内寄生虫は宿主の細胞に侵入、増殖、脱出を繰り返すことで身体の中で感染を拡大します。細胞内寄生虫が宿主細胞から脱出する際には、多くの場合、宿主細胞は物理的に破壊され死んでしまいます。これは細胞内寄生虫が病気を起こす主要なメカニズムです。

細胞内寄生虫には世界中でヒトや動物に病気を起こす寄生虫が多数存在し、日本を含む先進国においても胎児・新生児や免疫不全患者に致死性となる寄生虫トキソプラズマが含まれています。トキソプラズマは全世界で人口の約3分の1が既に感染済みであると考えられていて、ネコの糞や汚染された食べ物などから感染します。

2009年に論文が報告されて以降、トキソプラズマがマイクロネーム<sup>※5</sup>から放出する膜破壊タンパク質であるパーフォリン様タンパク質 PLP1 が単独で細胞膜に穴を開けて破壊するという単純なモデルが提唱され、支持されてきました。しかし、実際にはトキソプラズマが膜に穴を開けて破壊する仕組みの詳細は謎に包まれていました。

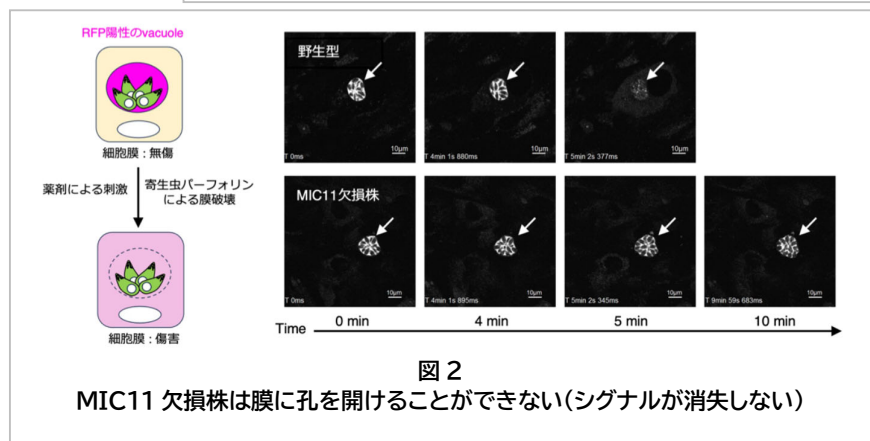
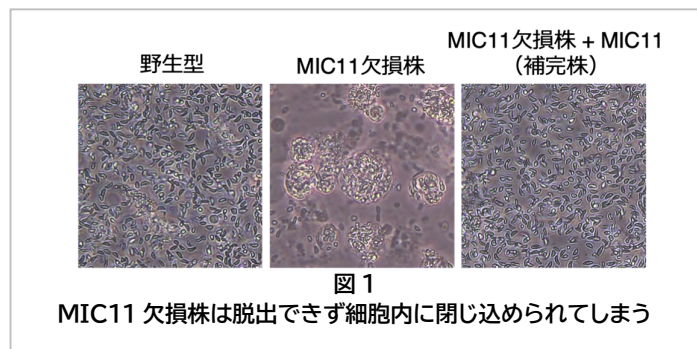
## ❖ 研究の内容

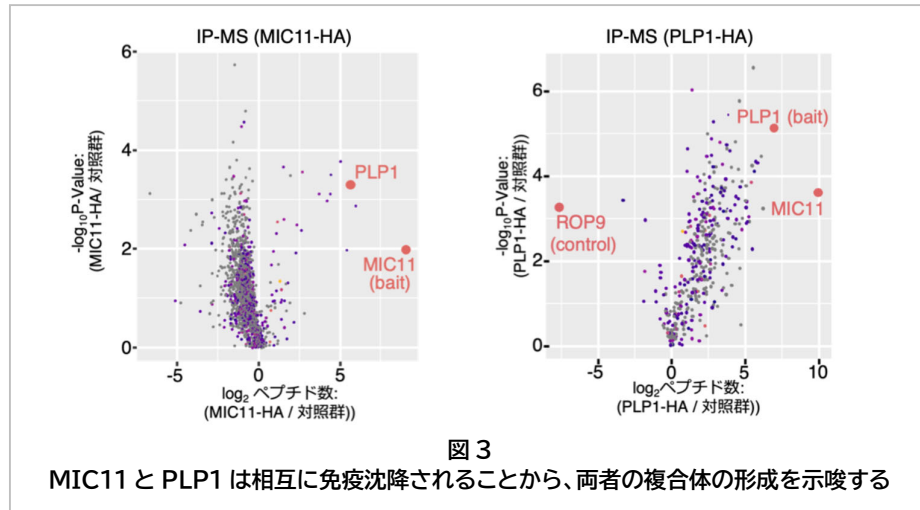
研究グループでは、遺伝子进行操作する技術である CRISPR/Cas9(クリスパー・キャスナイン)<sup>※6</sup> ゲノム編集を応用した *in vivo* CRISPR スクリーニングによって、これまで見過ごされていたもう一つの膜破壊因子である MIC11 を発見しました。人工的に作製された MIC11 を欠損するトキソプラズマは細胞に穴を開けることも細胞から脱出することもできなくなり(図 1・図 2)、マウスに病気を起こす能力も消失しました。免疫沈降・質量分析<sup>※7</sup> による解析で MIC11 と PLP1 は複合体を形成することが明らかになりました(図 3)。

結果をまとめると、宿主の細胞内で増殖したトキソプラズマから放出された MIC11 と PLP1 が互いに協力することで細胞の膜に穴を開けて構

造的に脆弱化させます。最終的にはトキソプラズマが細胞そのものを破壊して細胞外へと脱出、新しい宿主細胞へと感染を拡大することが明らかになりました。

また上記の内容はヒト感染期トキソプラズマでの現象ですが、終宿主であるネコ感染期トキソプラズマにおいても類似した脱出機構の存在が示唆されました。トキソプラズマの脱出がヒトとネコという異なる宿主環境においても同様の仕組みに依存していることは大変興味深く、トキソプラズマの脱出の阻害は、ヒトへの感染源であるネコにおける感染対策の糸口になる可能性を秘めています。この知見は近年重要視されるワンヘルス(One Health)<sup>※8</sup> の観点からも、ヒトと動物にまたがる人獣共通感染症の制御戦略として非常に重要です。





❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、寄生虫トキソプラズマが従来考えられてきたよりも複雑かつ巧妙な戦略によって宿主細胞を破壊して脱出することがわかりました。細胞からの脱出は細胞内病原体に共通した基本原理であることから、新たな感染症治療法の開発が期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2026年4月4日(土)に英国科学誌「Nature Communications」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “An in vivo fitness gene of *Toxoplasma*, MIC11, is essential for PLP1-mediated egress from host cells”

著者名: Yuta Tachibana, Xue Gu, Miwa Sasai, Hidetaka Kosako, Eizo Takashima, Daron M. Standley, Vern B. Carruthers, Dominique Soldati-Favre, and Masahiro Yamamoto

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-026-71423-x>

なお、本研究は、AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「日本で起こりうるヒト胞子虫類原虫症への公衆衛生対策に資する総合的研究開発」とAMED 新興・再興感染症研究基盤創生事業「生体 CRISPR スクリーン法と宿主遺伝学を駆使したトキソプラズマ重要病原性因子コネクトーム情報に基づく新規胞子虫類原虫症創薬シーズの探索」との一環として行われ、徳島大学 小迫英尊教授、愛媛大学 高島英造教授、ジュネーブ大学 Dominique Soldati-Favre 教授、ミシガン大学 Vern Carruthers 教授の協力を得て行われました。

❖ 用語説明

※1 トキソプラズマ

ネコ科動物を終宿主とする寄生虫で、ヒトを含めた全ての恒温動物に感染可能。初感染の妊婦の場合、胎児や新生児に重篤な先天性障害・奇形をもたらす原因となる。既感染の成人でも免疫不全になると致死的な症状を起こすため問題になっている。

※2 宿主

しゅくしゅ、やどぬし。寄生虫に寄生される側の存在(ヒトなど)。寄生されることで病気になったり、栄養を奪われたり、性格や行動に影響を与える可能性が指摘されている。

※3 パーフォリン様タンパク質

寄生虫が持つ宿主の細胞膜に穴(膜孔)を開けるタンパク質。ヒトを含めた脊椎動物の免疫系にもパーフォリンタンパク質は備わっており、病原体やがん細胞の膜に穴を開けて殺す役割がある。寄生虫は同様のタンパク質を逆に宿主細胞を殺すために使用している。

※4 In vivo (生体内) CRISPR スクリーニング法

従来の in vitro(試験管内)CRISPR スクリーニング法を生体に応用することで、病原体が宿主の体内で増殖する(病気を起こす)ために必要な遺伝子を探索することができる解析手法。

※5 マイクロネーム

トキソプラズマや近縁種の寄生虫の先端に多数存在する特徴的な分泌器官。この中には様々な病原性タンパク質が格納されていて、それらが寄生虫の表面や細胞外へと放出されて侵入や脱出に働くことで病気を起こす。

※6 CRISPR/Cas9 (クリスパー・キャスナイン)

ゲノム DNA を切断し、遺伝子情報を自由自在に書き換えることができる技術。元々は細菌や古細菌の生体防御システムであった。

※7 免疫沈降・質量分析

タンパク質間の相互作用を探索する技術。細胞などから特定のタンパク質を抗体で回収し、その標的タンパク質と結合している他のタンパク質をまとめて抽出する手法(免疫沈降)と、タンパク質を細かく分解して測定することで、タンパク質の種類を特定する手法(質量分析)を組み合わせた解析法。本研究では、この手法により MIC11 と PLP1 が同じ複合体として存在することが示された。

※8 ワンヘルス(One Health)

トキソプラズマや鳥インフルエンザのように、ヒトにも動物にも感染する病原体は人獣共通感染症の原因となる。また抗菌薬に対する薬剤耐性の問題は医学のみでなく畜産や環境の問題でもある。こういったヒト、家畜、野生動物といった諸問題に対して、従来の学問の壁(医学、獣医学、農学など)を取り払い、包括的に取り組む概念を指す。

**【山本教授のコメント】**

我々の細胞内に侵入して増殖した病原体は最終的には細胞を破壊することで脱出し感染を拡大します。本研究により、寄生虫は従来の想定よりも複雑かつ巧妙な戦略によって細胞を破壊して脱出していることがわかりました。本成果は日本主導の下、日米欧の研究機関が結集して進めた国際共同研究によるものです。今後も国際連携を通じて、病原体の新たな知見を世界に発信していきます。