

免疫 vs マラリア原虫

攻防の鍵を握るタンパク質 RIFIN の機能を解明 - ワクチン開発にも期待

キーワード：マラリア、RIFIN、ナチュラルキラー細胞、活性化受容体、抑制化受容体、SDGs

【研究成果のポイント】

- ◆ 熱帯熱マラリア原虫※¹ は RIFIN※² というタンパク質を使い、免疫細胞の一つであるナチュラルキラー細胞※³の抑制化受容体※⁴を利用して免疫を回避するように進化してきたことを発見しました。
- ◆ 一方、我々人間は抑制化受容体から、マラリア原虫を攻撃する活性化受容体※⁵を進化させることで、免疫回避を獲得したマラリア原虫からの防御能を獲得したことが明らかになりました。
- ◆ 本研究により、免疫細胞はマラリア原虫と共進化してきたことが明らかになりました。今後、このRIFINを標的とする、効果的なマラリアワクチンの開発が期待されます。

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所の迫口瑛史助教(研究当時)、荒瀬尚教授(免疫学フロンティア研究センター兼務)、岩永史朗教授らの研究グループは、英国・オックスフォード大学のMatthews K. Higgins教授との共同研究により熱帯熱マラリア原虫とナチュラルキラー細胞が、それぞれ感染赤血球表面タンパク質と受容体を介して、互いに認識し攻防することを明らかにしました。

これまで熱帯熱マラリア原虫は感染

赤血球表面上のRIFINというタンパク質を使い、免疫細胞を抑制することが明らかとなっていました、ヒト免疫細胞側の応答や攻撃については不明でした。

今回、研究グループはRIFINがナチュラルキラー細胞の抑制化受容体を刺激してその機能を抑制する一方で、ナチュラルキラー細胞は活性化受容体を介して原虫感染赤血球を特異的に攻撃することを明らかとしました。さらに同定したRIFINと類似のRIFINは世界中の原虫株に存在し、原虫とヒトは共通の機構で攻防することを明らかとしました。これらのことより、ナチュラルキラー細胞の受容体と結びつくRIFINを標的とした新たなマラリアワクチンの開発が期待されます。

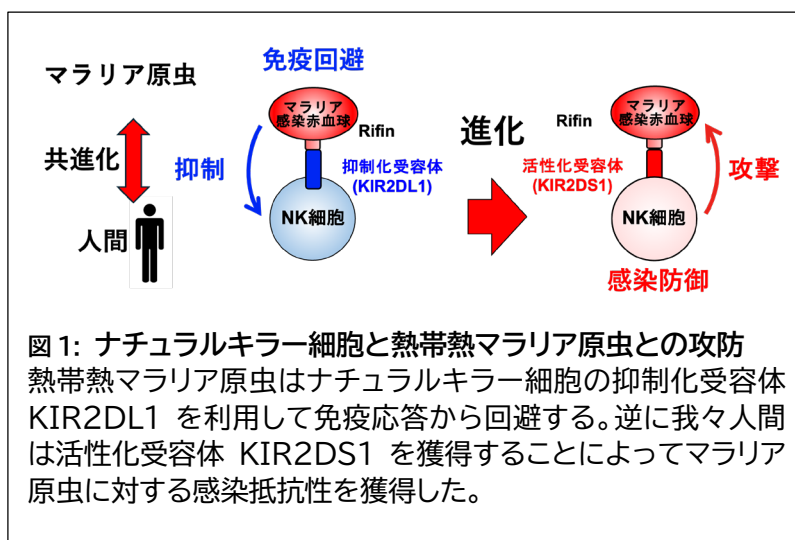


図1: ナチュラルキラー細胞と熱帯熱マラリア原虫との攻防
熱帯熱マラリア原虫はナチュラルキラー細胞の抑制化受容体 KIR2DL1 を利用して免疫応答から回避する。逆に我々人間は活性化受容体 KIR2DS1 を獲得することによってマラリア原虫に対する感染抵抗性を獲得した。

【岩永教授のコメント】

マラリアによる死者は年間 60 万人を超えるにも関わらず、そのほとんどが途上国に集中するため対策は遅れています。今回の成果によりマラリアワクチン開発が一步でも前進し、現状が改善されることを期待しています。

❖ 研究の背景

マラリアは有史以来、ヒトの生命に対する巨大な脅威です。現在、WHO により世界三大感染症と認定され、2023 年時点で世界 83 カ国で流行し約 2.6 億人の患者と約 60 万人の死者を出しています。2000 年代以降、ノーベル賞に輝いたアルテミシニンという特効薬の使用により順調に死者数が減少してきましたが、2015 年以降、減少は頭打ちし、新たな治療法・予防法による解決が求められています。マラリア被害の最大の問題は脳機能障害など重篤な症状を引き起こす熱帯熱マラリア原虫の感染です。この熱帯熱マラリア原虫は赤血球感染時に自身のタンパク質を赤血球表面へと輸送・発現し、これを使い、抗体からの攻撃回避や脳機能障害の原因である微小血管接着を引き起こします。RIFIN は原虫の赤血球表面タンパク質の一種であり、原虫は一株あたり 150～200 種の RIFIN を持ち、更にその構造は原虫株間で異なることから地球上には数億種類以上の RIFIN が存在すると考えられます。これまでに研究ループは特定の RIFIN がナチュラルキラー細胞・B 細胞上の抑制化受容体を刺激して免疫を抑え、マラリア重症化を引き起こすことを報告してきました(Nature 2017)。

❖ 研究の内容

今回、研究グループは原虫による免疫抑制機構の更なる解明を目的に、熱帯熱マラリア原虫の感染赤血球と種々の抑制化受容体との結合を検討し、新たにナチュラルキラー細胞の抑制化受容体である KIR2DL1※6 を標的として同定しました。更に KIR2DL1 に対する結合が新規な RIFIN によることを突き止め、原虫がこの RIFIN により KIR2DL1 を介してナチュラルキラー細胞の細胞傷害活性を抑制することを明らかにしました。また、マラリア流行地である東南アジア、アフリカ由来の原虫株においても同じ機能を持つ RIFIN が存在し、この RIFIN が世界中に分布し、共通のメカニズムで免疫を回避することが示唆されました。一方、ナチュラルキラー細胞は KIR2DL1 と類似の構造を持つ活性化受容体である KIR2DS1※7 を持っています。そこで RIFIN によりナチュラルキラー細胞を刺激したところ、KIR2DS1 を発現するナチュラルキラー細胞は特異的に細胞傷害活性を増強することが明らかとなりました。これらのことから原虫は特定の RIFIN を使い、抑制化受容体 KIR2DL1 を介してナチュラルキラー細胞の細胞傷害活性を抑制して免疫システムから逃れ、逆にヒトは活性化受容体 KIR2DS1 を使って、この RIFIN を認識し細胞傷害活性を活性化して感染赤血球を排除することが明らかとなりました。

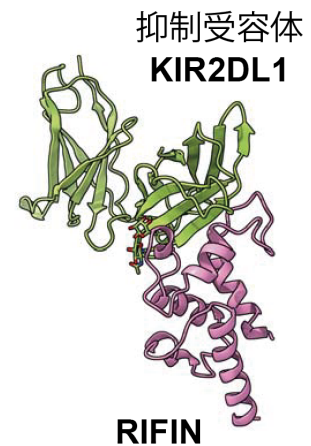


図 2: RIFIN と抑制化受容体 KIR2DL1 の結合

本図は、Adapted from Sakoguchi et al., RIFINs displayed on malaria-infected erythrocytes binds both KIR2DL1 and KIR2DS1, Nature, 2025, Springer Nature 掲載図をもとに一部改変しています。

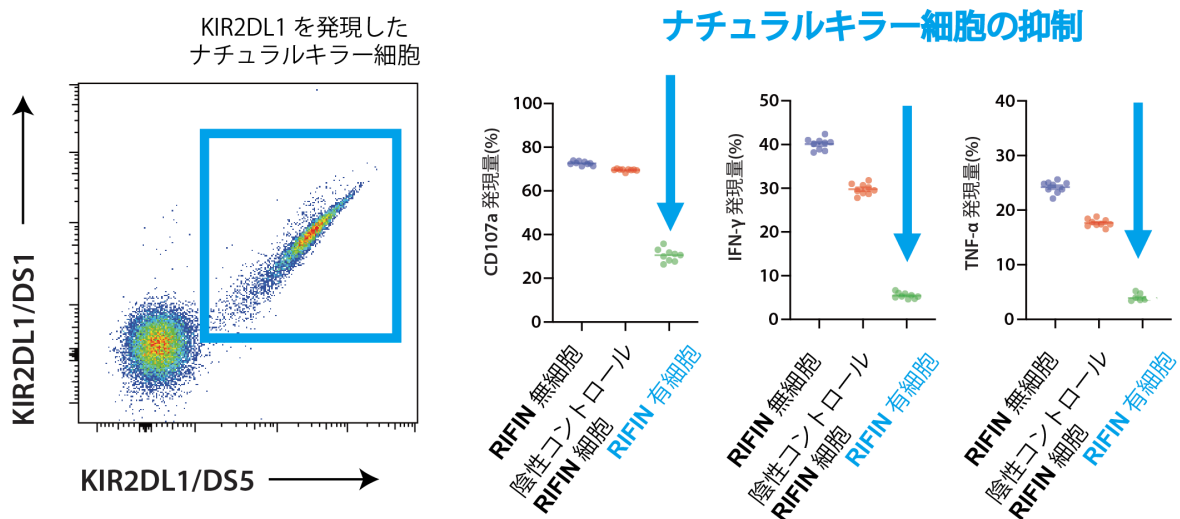


図 3:RIFIN によるナチュラルキラー細胞の抑制

RIFIN は KIR2DL1 を発現するナチュラルキラー細胞の細胞傷害活性の活性化を顕著に抑制する(青色矢印)。

本図は、Adapted from Sakoguchi et al., RIFINs displayed on malaria-infected erythrocytes binds both KIR2DL1 and KIR2DS1, Nature, 2025, Springer Nature 掲載図をもとに一部改変しています。

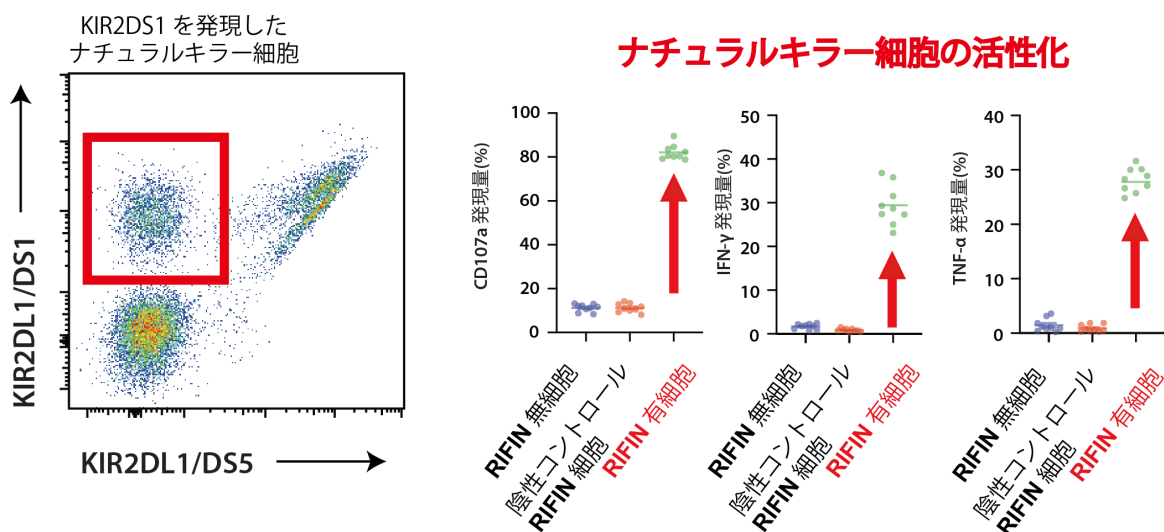


図 4:RIFIN によるナチュラルキラー細胞の活性化

KIR2DS1 を発現するナチュラルキラー細胞は RIFIN を特異的に認識して細胞傷害活性を活性化(赤色矢印)。

本図は、Adapted from Sakoguchi et al., RIFINs displayed on malaria-infected erythrocytes binds both KIR2DL1 and KIR2DS1, Nature, 2025, Springer Nature 掲載図をもとに一部改変しています。

❖ 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、ナチュラルキラー細胞がマラリア感染時の免疫応答のフロントラインに存在し、原虫とナチュラルキラー細胞の攻防は多様な原虫株において共通して起きることが明らかとなりました。また、数億種以上存在する RIFIN のうち、同定した RIFIN と類似の機能を持つ RIFIN は原虫株間で共通に存在することから、これらを標的とすることで効果的なマラリアワクチンを開発できると期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2025 年 6 月 12 日(木)0時(日本時間)に英国科学誌「Nature」(オンライン)に掲載。
タイトル: “RIFINs displayed on malaria-infected erythrocytes binds both KIR2DL1 and KIR2DS1”

著者名: Akihito Sakoguchi, Samuel G. Chamberlain, Alexander M. Morch, Marcus Widdenss, Thomas E. Harrison, Michael L. Dustin, Hisashi Arase, Matthews K. Higgins, and Shiroh Iwanaga

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09091-y>

なお、本研究は、AMED・ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業・大阪大学先端モダリティ・ドラッグデリバリーシステム研究センター(CAMaD)、AMED・CREST「免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出」、JST・CREST「細胞を遊ぶ」研究助成事業、英国 Wellcome Trust 研究助成事業の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 熱帯熱マラリア原虫

学名は *Plasmodium falciparum*。脳機能障害等の重篤な症状を引き起こし、マラリアによる死者の殆どが本原虫の感染に因る。

※2 ナチュラルキラー細胞

自然リンパ球の一種の細胞。強力な細胞傷害活性を持ち、抗原認識なしでウイルス感染細胞や腫瘍細胞を認識・排除する。

※3 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。原虫一株あたり約 150~200 種の RIFIN が存在し、その全てが異なる。更に原虫株間でも全ての RIFIN は異なっており、その総数は理論上、少なくとも数億種類以上存在する。

※4 抑制化受容体

免疫細胞の表面に存在するタンパク質で、周囲の細胞や異物の情報を受け取るセンサー。抑制化受容体は免疫反応を抑制し過剰な免疫反応や自己免疫を防ぐ働きをする。

※5 活性化受容体

抑制化受容体とは逆に、活性化受容体は免疫細胞を活性化し、サイトカイン産生など免疫応答が引き起こされる。

※6 KIR2DL1

主に NK 細胞に発現する受容体で KIR2DL1 は抑制化受容体である。

リガンド結合を担う細胞外領域は KIR2DL1 と KIR2DS1 で極めて類似しており、共通の遺伝子から進化した受容体でペア型受容体である。

※7 KIR2DS1

主に NK 細胞に発現する受容体で KIR2DS1 は活性化受容体である。