

マラリア原虫寄生赤芽球の生物学的意義

今井 孝

群馬大学大学院医学系研究科 生体防御学

【研究の背景】

マラリアはエイズ、結核とならぶ世界 3 大感染症の一つであり、早急な制圧が望まれている。WHO によると現在全世界で 1 年あたり 2 億人の患者と、40 万人の死亡者が報告されている。病原体のマラリア原虫は肝細胞および赤血球に寄生することが知られており、薬剤耐性原虫や再発が現在問題となっている。例えば、かつて特效薬であったクロロキンという抗マラリア薬に対しては、すでに世界中で耐性原虫が出現している。さらに新しく開発されたアルテミシニンは 2009 年にタイ/カンボジア国境で耐性マラリア原虫が出現し、その後分布を拡大している。再発というのは、三日熱マラリア原虫において認められる現象であり、マラリア流行地から帰国した患者が治療を終え数年後に流行地を訪れていないにも関わらず、再び発症することを指している。これは肝臓にマラリア原虫の形態の一つである休眠体(ヒプノゾイト)が存在しており、何らかの引き金で眠りからさめ、増殖し血中に出ることが原因であると考えられている。休眠体は通常の抗マラリア薬では治療することができず、プリマキンという特殊な薬での治療が必要である。

【目 的】

申請者らは、近年マラリア原虫が赤血球だけでなくその前駆細胞である赤芽球にも寄生(感染)するということを作製した GFP 発現原虫により発見し、当該分野に衝撃を与えた(Imai et al; Sci Rep. 2013)。マラリア原虫の寄生する赤血球は体内で最も多く存在する細胞であるのに対し赤芽球は極少数でしかなく、マラリア原虫が何故数の少ない赤芽球に寄生するのか全く研究がなされていない。本研究においては、「原虫寄生赤芽球の生物学的意義」を探った。

【方 法】

「マラリア寄生(感染)赤芽球は、抗マラリア薬に対して寄生赤血球より抵抗性ではないか」という作業仮説のもと以下の方法で研究を遂行した。

C57BL/6 マウスに GFP 発現 *Plasmodium yoelii* を感染後、抗マラリア薬であるピリメサミンの投与による治療を行い、その後、血中において原虫寄生赤血球が認められなくなった時点で、サンプリングを行い血中の赤血球ならびに脾臓の赤芽球へのマラリア原虫の感染の有無をフローサイトメトリーにて確認した。なおマウスの赤血球系細胞の表面には TER119 と呼ばれるタンパクが発現している。よって寄生赤血球系細胞は GFP 陽性、TER119 陽性と定義される。それでは赤血球と赤芽球を見分けるにはどうしたら良いだろうか。両者は共に TER119 を発現しているが自己と非自己の区別において重要な MHC class I 分子の発現量に違いがある。すなわち赤芽球のみが MHC class I 分子を高く発現しており、成熟赤血球は同分子の発現がなく、未成熟赤血球である網状赤血球ではわずかに発現が認められる。

【結 果】

ピリメサミンを投与すると個体差があるがおおよそ 1 週間ほどで、血中のマラリア原虫がギムザ染色標本上から検出されなくなった。その直後、フローサイトメトリーにより血中の原虫を再確認すると、治療されたため GFP 陽性細胞が検出できなかつ

た。それでは、脾臓ではどうかというと、寄生赤血球は確認できなかったが、寄生赤芽球らしき細胞が数匹のマウスで確認された。

【考 察】

今回、ピリメサミン投与マウスの脾臓において寄生赤芽球の存在が確認された。このことは、寄生赤芽球が抗マalaria薬に対してより抵抗性であることを示唆している。今後は、実験を繰り返すとともに、ピリメサミン投与後どれほど長く寄生赤芽球が存在し続けるかを検討する。さらに、他の抗マalaria薬投与でも同様の現象が認められるかを確認する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在のところ、まだ検討が必要であるが、本研究はマalariaという病気の本質に迫るもので、マalariaワクチン開発や薬剤の開発の基盤的な知見が得られると期待している。

【参考・引用文献】

なお本助成により以下の関連論文を発表した。

Takashi Imai (corresponding author), Kazutomo Suzue, Ha Ngo-Thanh, Suguri Ono, Wakako Orita, Haruka Suzuki, Chikako Shimokawa, Alex Olia, Seiji Obi, Tomoyo Taniguchi, Hidekazu Ishida, Luc Van Kaer, Shigeo Murata, Keiji Tanaka and Hajime Hisaeda. Fluctuations of Spleen Cytokine and Blood Lactate, Importance of Cellular Immunity in Host Defense Against Blood Stage Malaria Plasmodium yoelii. Front Immunol. 2019