

2019年9月26日

報道機関 各位

マラリアによる死因と防御メカニズムを解明

【本件のポイント】

- キラーT細胞あるいはヘルパーT細胞を除去したマウスに、赤血球系細胞にのみ感染する弱毒株マラリア原虫を感染させたところ半数が死亡し、感染対照群に比べ高い虫血症(赤血球に対する原虫感染)が認められた。
- キラーT細胞を除去したマウスに弱毒株マラリア感染すると、免疫を抑える役割をもつタンパク質(IL-10)が増えており、免疫を活性化する役割をもつタンパク質(IFN-ガンマ)が減少していた。
- 弱毒株マラリア感染防御には、細胞死に関与する分子とマクロファージも重要だった。
- キラーT細胞除去弱毒株マラリア感染マウスおよび強毒株感染マウスでは、血中の乳酸濃度が弱毒株感染対照群よりも高くなっていた。弱毒株マラリア感染マウスの感染初期に高濃度の乳酸を投与するとマウスが全て死亡した。
- 今回の論文は赤内期（マラリア原虫が赤血球系細胞に感染するステージ。）マラリア感染防御を解明し、高乳酸血症のみでマラリアによる死因になりうることを示した初めての報告である。

【本件の概要】

群馬大学大学院医学系研究科生体防御学の研究グループ【今井 孝(いまい たかし)助教、小野 優里(おの すぐり)、鈴木 遥(すずき はるか)医学部生ら】は、国立感染症研究所、東京大学、九州大学、米国 Vanderbilt 大学他との国際共同研究により、マラリアによる死因と防御メカニズムを解明しました。

マラリアは一日あたり約 2000 人の死亡者を出す世界最大規模の感染症です。来年のオリンピックを控え海外旅行者からのマラリアの脅威への対策や国際貢献という意味で、日本発のマラリア研究に意義があると我々は考えています。

マラリアという病気はマラリア原虫(*Plasmodium* 属)により引き起こされます。マラリア原虫は複雑な生活環を持っており媒介する蚊に感染するステージ、宿主動物の肝臓に感染するステージ、赤血球系細胞に感染するステージ(赤内期)があり、発熱、貧血などの臨床症状を引き起こすのは赤内期です。

研究グループはマウス赤内期マラリアを長年研究しており、今までに生ワクチンの開発(参考文献 1)、赤血球の前駆細胞(分化する途中段階にある細胞。)である赤芽球にマラリア原虫が寄生することを発見(参考文献 2)、脳マラリアの新しい評価法(参考文献 3)、キラーT細胞とマクロファージの連携による赤内期マラリア感染防御メカニズム(参考文献 4)、などを国際学術誌に発表しています。

マラリア原虫が病気をおこすメカニズムや原虫に対する防御メカニズムを解明することで、薬剤やワクチンの開発につなげ本疾患の制圧に寄与できると多くの研究者が考えています。現在グラクソ・スミスクライン(GSK)社のRTS,S/AS01という世界初のマラリアワクチンが開発されておりますが、その有効性は十分ではなく改良の余地があります。日本からもBK-SE36というワクチンが開発されています。

一般的に、ワクチン投与をすることで病原体に対応できるT細胞やB細胞(抗体産生細胞のもと)を生み出すことができる事実を前提にワクチン開発がなされています。このことからマラリアにおいてT細胞を研究する意義がありますが、マラリア生体防御機構を理解するには他の免疫細胞も同時に研究する必要があります。

T細胞は大まかに2種類が知られています。ヘルパーT細胞は免疫を調整するサイトカインというタンパク質などにより他の免疫細胞を動かす司令塔のような役目を担っています。一方でキラーT細胞は、がん細胞や感染細胞など標的になる細胞を正常細胞と見分け殺滅する役目を持っています。

赤内期の原虫は赤血球系細胞に感染しますが、キラーT細胞は赤血球が例外的にMHCクラスIという分子を持っていないため認識することができず、これまで防御への関与は疑問視されてきました。一方でヘルパーT細胞の赤内期マラリア感染への関与はより広く受け入れられています。例えば感染後1ヶ月ほどで自然治癒するマウスマラリア原虫(弱毒株)を使った実験で、ヘルパーT細胞を除去すると、除去していないマウスよりも多くの感染赤血球が認められ半数ほどのマウスが死亡します。キラーT細胞除去マウスでも同様の現象が認められました。このことからキラーT細胞もマラリア赤内期感染防御で重要な働きをしていることがわかります。

研究グループのこれまでの研究と今回の研究では、キラーT細胞と感染細胞、マクロファージ(異物を食べる細胞)に焦点を当て図1のようなことが明らかになりました。

① 樹状細胞(T細胞に情報を伝える細胞)が、マラリア原虫を取り込み、MHCクラスI分子によってキラーT細胞のTCR(T細胞受容体)を介して情報を発信し、キラーT細胞

胞を活性化します。

- ②マラリア原虫は赤芽球に感染します。赤芽球は赤血球と違い MHC クラス I 分子を持っており、これによりキラーT 細胞に赤芽球自身が感染されていることを伝えます。
- ③原虫寄生赤芽球は Fas という分子を細胞の表面に持っており、活性化キラーT 細胞上の FasL というタンパク質による刺激を受けます。
- ④活性化キラーT 細胞は同時にパーフォリンやグランザイム B という、細胞死を誘導する分子も分泌するようになります。
- ⑤活性化キラーT 細胞は、ヘルパーT 細胞のように IFN-ガンマも産生し、マクロファージの活性化を引き起こします。
- ⑥感染赤血球や感染赤芽球は、通常では内側に隠れていた細胞の異常を示す分子(フォスファチジルセリン)を細胞膜の外側に出すようになります。
- ⑦フォスファチジルセリンはマクロファージ上の Tim-4 という分子により認識され、原虫感染細胞が貪食（体内の異物等を細胞内へと取り込み、分解する機構。）、破壊されます。

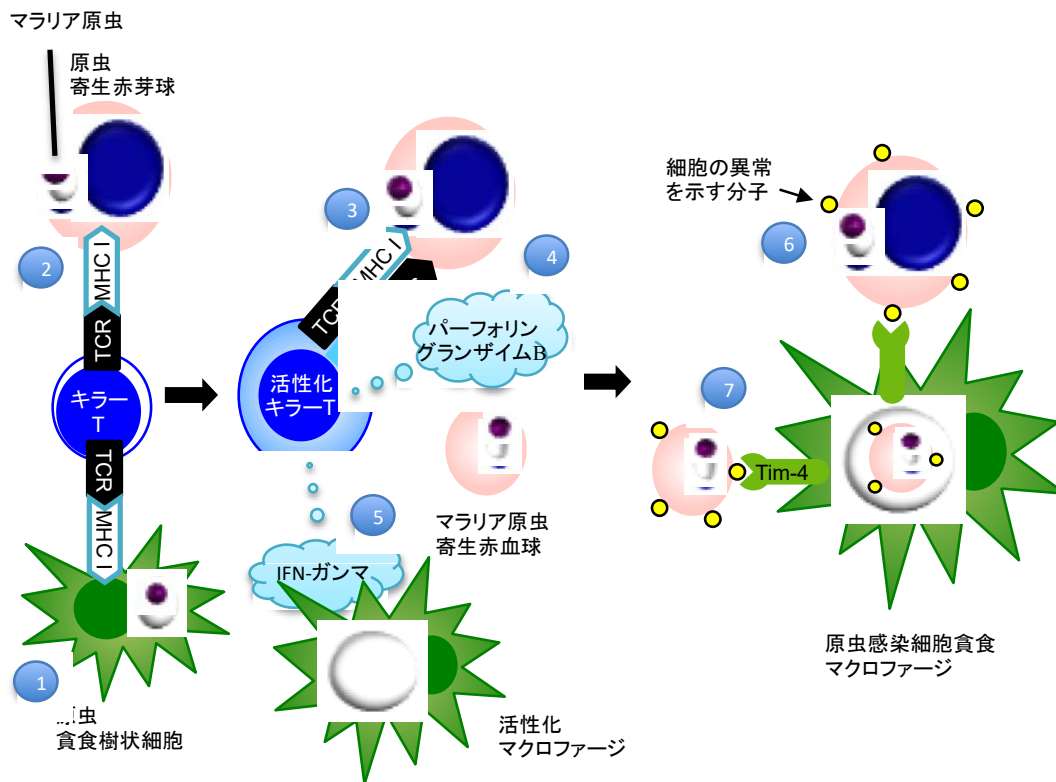


図 1. キラーT 細胞とマクロファージを中心とした赤内期マラリア感染防御メカニズム

上述のメカニズムの他にキラーT 細胞は IL-10 という、免疫を抑える役割を持つタンパク質が作られすぎないように調整していることもわかりました。

さて、マウスのマラリア原虫には、治癒する弱毒株の他に、高い虫血症を引き起こし重症貧血により個体を 10 日ほどで死に至らせる強毒株が存在します。今回研究が

ループは、強毒株感染による死因、あるいはキラーT細胞除去弱毒株感染による死因が、「高い虫血症、重症貧血のみ」なのかについて検討しました。マラリア原虫は、血中のグルコースを栄養源として取り込み、残りカスとして乳酸を排出します。そこで弱毒株と強毒株感染マウスの血中乳酸濃度の変化を調べました(図2)。

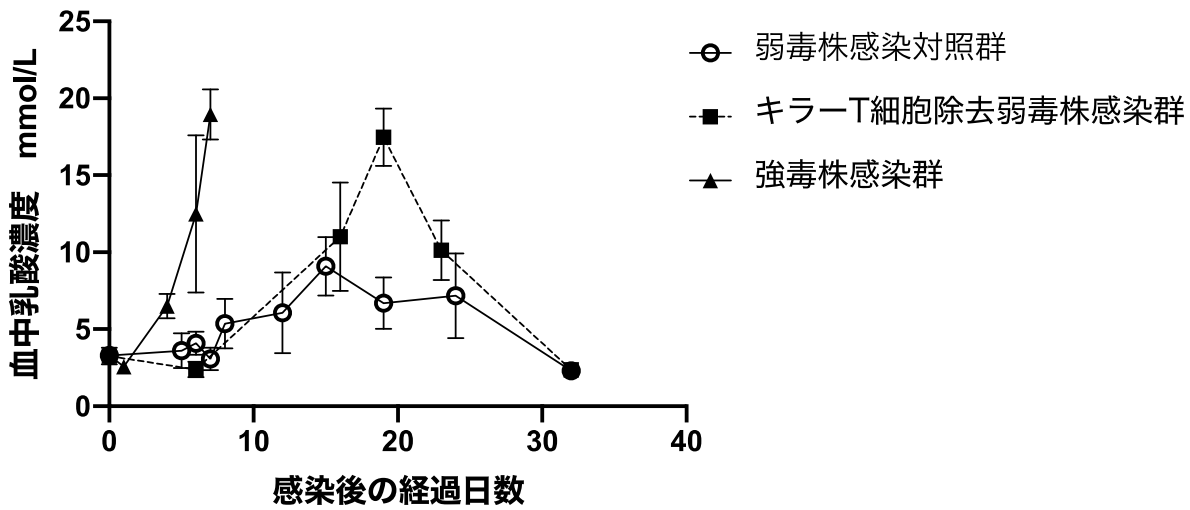


図2. マラリア感染後の血中乳酸濃度の変化

感染前のマウス血中乳酸濃度は2から4 mmol/L ほどですが、強毒株感染群では感染後、血中乳酸濃度が急激に上昇し平均19 mmol/L ほどに達し、その後全てのマウスが死亡しました。強毒株感染の虫血症率は平均80%ほどに達していました。一方で弱毒株感染対照群では最大血中乳酸濃度が平均9 mmol/L ほどで、ピークの虫血症率は平均35%ほどでした。キラーT細胞除去弱毒株感染群では最大血中乳酸濃度は平均17.5 mmol/L でピークの虫血症率は平均60%ほどでした。このことから虫血症の重症度と血中乳酸濃度に関係性が認められました。さらにキラーT細胞は高虫血症を抑え

るとともに高乳酸血症も抑えていることが明らかとなりました。

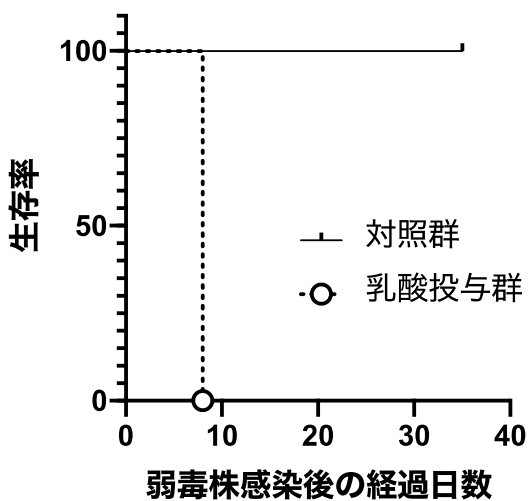


図3. マラリアにおいて乳酸が死因になり得る

次に乳酸が死因になり得るかを調べるため、弱毒株感染初期の通常では死亡しない状況下において乳酸10mgを感染4日と6日後に強制投与する実験を行いました(図3)。対照群と乳酸投与群はいずれも1.5%ほどの低い虫血症率(6日後)でしたが、乳酸投与群は感染8日後に全てが死亡しました。

今回の論文は、赤内期マラリア感染防御を解明し、高乳酸血症のみでマラリアによる死因になりうることを示した初めての報告です。

今後は、強毒株マラリア感染でなぜ高乳酸血症が引き起こされるのか、高乳酸血症により体内でどのような変化が起きているのかを研究したいと思っています。

本研究成果は令和元年9月25日に国際学術誌である『Frontiers in Immunology』に掲載されました。

Fluctuations of Spleen Cytokine and Blood Lactate, Importance of Cellular Immunity in Host Defense Against Blood Stage Malaria *Plasmodium yoelii*

Front. Immunol. | doi: 10.3389/fimmu.2019.02207

本研究は、主に以下の団体の研究費による支援を受けて行われました。

文部科学省

公益財団法人 先進医薬研究振興財団

多くの研究は、科学研究費その他により実施されています。国民の皆様からの日本で行われている研究へのご理解と、さらなるご支援をお願いしたく存じます。このプレスリリースは得られた知見を研究者だけでなく、国民の皆様還元するために行なっております。

参考文献

1 Imai T., et al., Eur J Immunol, 2010

2 Imai T., et al., Sci Rep, 2013

3 Imai T. et al., Int J Parasitol, 2014

4 Imai T. et al., Elife, 2015

【お問い合わせ先】

(研究について)

群馬大学 大学院医学系研究科 生体防御学
助教 今井 孝 (いまい たかし)

(取材対応窓口)

群馬大学 昭和地区事務部 総務課 広報係
TEL : 027-220-7895 FAX : 027-220-7720
E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp