



プレスリリース

群馬大学昭和地区事務部

表題：マラリアに対する新しい防御メカニズムを解明
～キラーT細胞とマクロファージが協調、ワクチン開発に期待～

概要

群馬大学大学院医学系研究科国際寄生虫病学分野の久枝 一 教授、今井 孝 助教、大塚製薬株式会社微生物研究所の石田 英和 研究員らの研究グループは、赤血球ステージのマラリア原虫に対し、キラーT細胞とマクロファージが協調して働き、感染を防御する、新しいメカニズムを解明しました。

キラーT細胞は、感染した細胞やがん細胞が表面に発現する主要組織適合型抗原（MHC クラス I 分子）を目印に攻撃し殺すことで、生体防御に役立っています。しかし、赤血球は例外的に MHC クラス I 分子を持っておらず、マラリア原虫が感染した赤血球を排除するのに、キラーT細胞がどのように働いているか分かっていませんでした。

本研究で得られた、赤血球ステージマラリアに対するキラーT細胞による防御メカニズムの知見から、画期的なマラリアワクチン戦略が生まれることが期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌「eLIFE」電子版に 2015 年 3 月 11 日（日本時間 11 日）に掲載されました。

背景

マラリアはマラリア原虫という寄生虫による感染症でエイズ・結核と並ぶ三大感染症の一つに数えられ、年間 60 万人もの子供たちが命を落としています。マラリア撲滅のために、ワクチンの開発が切望されていますが、有効なマラリアワクチンは存在しません。宿主の防御免疫を解明することでワクチン開発の一助となることが期待されます。

マラリアはハマダラカによって媒介され、感染した原虫は肝細胞に寄生し、そこで発育すると血中に移行し赤血球に感染します。赤血球中で増殖し、感染赤血球を破壊して、新たな赤血球へと感染を繰り返します。発熱や致死性合併症である脳マラリアなど全ての症状はマラリア原虫が赤血球でのサイクルを回している時に生じます。

私たちの免疫系は、マラリア原虫を排除するために様々な攻撃を試みますが、マラリア原虫は宿主免疫の攻撃を巧妙に回避します。例えば、脾臓に存在するマクロファージなど貪食細胞は感染赤血球を取り込みますが、それを逃れるため感染赤血球上に接着性の蛋白質を発現し血管内皮に結合して、脾臓への流入を阻止します。また、宿主はマラリア原虫に対する抗体を作りますが、原虫が肝細胞や赤血球に侵入すると抗体は結合することが出来なくなります。

そこで、肝細胞に感染したマラリア原虫に対しては、キラーT細胞が感染細胞もろとも殺滅し排除します。この時、キラーT細胞は感染細胞上に発現する、原虫の抗原を結合したMHCのクラスI分子を目印にします。

しかし、赤血球は例外的にMHCクラスI分子をもたない細胞で、キラーT細胞はマラリア原虫に感染を受けた赤血球を認識することができないとされ、キラーT細胞の感染赤血球の排除への関与はよく分かっていませんでした。

研究成果

本研究では、マウスのマラリアモデルでキラーT細胞の防御免疫への関与を詳細に検討しました。マウスに感染赤血球を接種すると一過性に発症した後全てが治癒するのに対して、キラーT細胞を除去したマウスでは多くのマウスがマラリア原虫の増殖を抑制できずに死亡しました。この結果は、キラーT細胞の防御的役割を明確に示しています。

一方で、マラリア原虫は赤血球だけでなくMHCクラスIを発現する幼弱な網状赤血球や赤芽球にも感染することを見出し（参考文献1）、キラーT細胞はこれらの細胞を認識することが分かりました。

また、キラーT細胞には標的細胞の殺滅を誘導するFasLが、感染赤芽球にはFasLの受容体で細胞死のシグナルを伝達するFasが発現し、FasLとFasを介した両者の接触により感染細胞の膜構造に変調が起こることが明らかになりました。キラーT細胞の接触により、普段は細胞膜の内側に存在するフォスファチジルセリンと呼ばれるリン脂質が感染細胞の表面に露出されるようになります。フォスファチジルセリンを露出した細胞は、死んだ細胞と認識され、マクロファージによって速やかに取り込まれるようになります。キラーT細胞は感染細胞に接触し取り込まれやすくさせると同時に、インターフェロンガンマを分泌しマクロファージにも働きかけ、感染細胞をより効率よく取り込むように活性化することも先行研究で発見しました（参考文献2）。

以上のように、キラーT細胞は感染細胞に作用するだけでなく、マクロファージと協調してマラリアに対する防御効果を発揮することを新たに解明しました。

社会的意義とこれからの展望

これまでのワクチン戦略は抗体を基盤にしていますが、その標的となる抗原は抗体に結合される細胞表面に存在します。そのような抗原は免疫（抗体による認識）の選択圧によって多様性を獲得し、同じ抗原性を持つものにしか効果を発揮しない、「株特異的免疫」の原因となりワクチン開発の大きな障害となってきました。

本研究で明らかにした「キラーT細胞による防御」を基盤とするワクチンとなる抗原は細胞表面にある必要はなく、マラリア原虫株間で高度に保存された多様性のない原虫の細胞内に存在する分子でもよく、マラリア原虫の排除により適したワクチン開発へのブレークスルーとなるかもしれません。

参考文献

- 1 Imai T., et al., Sci Rep 3: 1572, 2013
- 2 Imai T., et al., Eur J Immunol 40: 1053 -1061, 2010

本件に関するお問い合わせ先:

(研究について)

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

国際寄生虫病学分野 教授 久枝 一 (ひさえだ はじめ)

(取材対応窓口)

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋 (いけもり よしひろ)

電話 :027-220-7895

F A X :027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp