



平成29年 2月10日

マクロファージによる抗マラリア機構の解明

1. 発表者：

Mohamad Alaa Terkawi（北海道大学大学院医研究科 特任助教、帯広畜産大学 原虫病研究センター 特任研究員（当時））

加藤健太郎（帯広畜産大学 原虫病研究センター 特任准教授）

2. 発表のポイント：

◆抗マラリア効果を持つペプチド分子としてβ-ディフェンシンの同定に成功し、マクロファージがマラリア感染赤血球を貪食する際に、β-ディフェンシンの発現が上昇することを明らかにしました。

◆マクロファージがマラリア原虫を攻撃する仕組みの一端を明らかにしました。

◆本研究の成果は、マラリアの予防薬、治療薬の開発を進めていく上での基礎的な知見を提供するものです。

3. 発表概要：

マラリア（注1）は世界三大感染症の一つに数えられ、毎年50万近くの人命が奪われています。マラリアの予防薬、治療薬は開発されているものの、これらの使用に伴って、耐性原虫の発生が問題となってきました。従って、新たなマラリアの治療法の確立が必要です。これらの実現のためには、赤血球に感染したマラリア原虫への生体防御システムの理解が求められます。

今回、帯広畜産大学原虫病研究センターの加藤健太郎らの研究グループは、感染した病原体に対する免疫反応において鍵となる役割を果たし、病原体を認識し、貪食することで殺滅するマクロファージ（注2）に注目し、マクロファージがマラリア原虫を攻撃する際に放出するペプチド分子の同定を試みました。マクロファージがマラリア感染赤血球を貪食した際と赤血球のみを貪食した際の転写物の比較解析を行いました。この結果、抗マラリア効果を持つペプチド分子として、β-ディフェンシンの同定に成功しました。

本研究の成果は、マラリアの予防薬、治療薬の開発を進めるうえでの免疫学的な知見を提供するとともに、β-ディフェンシンやこれと同様の活性を持つ化合物を人工的に合成することができれば、有効な治療薬のシーズとなることが期待されます。

4. 発表内容：

①研究背景

マラリアは、熱帯、亜熱帯地域を中心に毎年2億人の感染者、50万近くの死亡者が発生していることから、世界的に極めて深刻な感染症です。その中でも熱帯熱マラリアが大部分の死因となっています。病原体である熱帯熱マラリア原虫は、ハマダラ蚊の吸血によってヒトに感染し、ヒトの血液にある赤血球に感染して増殖します。現在までに有効なワクチンが開発できていない一方で、多くの種類のマラリア治療薬が臨床応用されています。しかし、現在使われている主な予防薬、治療薬に対して、薬剤耐性マラリア原虫の出現が報告されており、さらなる予防薬、治療薬の開発が求められています。このためには、赤血球に感染したマラリア原虫への生体防御システムの理解が必要です。

一方で、マクロファージは病原体を素早く認識し、貪食することで、感染に対する自然免疫系において重要な役割を果たしています。認識された病原体はマクロファージの内部に取り込まれ、ファゴソームに貪食されます。ファゴソームは成熟して、ファゴリソソームとなり、貪食した病原体に抗微生物活性分子を浴びせます。また、マクロファージは、細菌、真菌、ウイルスに対する防御に重要となる数多くの蛋白質分解酵素、加水分解酵素、抗微生物ペプチド（注 3）を産生します。そこで、本研究ではマラリアに対する新しい予防、治療法を確立するため、抗マラリア作用のあるペプチドの同定を試みました。

②研究内容

まず、マラリア感染によって誘導される免疫反応を解析するため、DNA マクロアレイを使って熱帯熱マラリア原虫感染赤血球を貪食したマクロファージの遺伝子プロファイルを解析しました。その結果、熱帯熱マラリア原虫感染赤血球を貪食したマクロファージで発現が特異的に上昇した上位 3 位の中に β -ディフェンシン 130 が入っていました。この結果は、マラリア原虫感染赤血球とともに培養したマクロファージでは、非感染赤血球と培養したものと比較して、 β -ディフェンシン 130 を有意に多く発現しているという我々のデータからも裏付けられました。

さらに、 β -ディフェンシン 130 のペプチドの存在下で熱帯熱マラリア原虫の増殖が有意に阻害されました。ローデントマラリア原虫を感染させたマウスにおいても、 β -ディフェンシン 130 のペプチドの存在下でマラリア原虫の感染率が有意に低下しました。さらに、 β -ディフェンシン 130 のペプチドの前半部と後半部の存在下で熱帯熱マラリア原虫の増殖抑制効果を解析した結果、前半部のペプチドがより増殖抑制効果が高いことがわかりました。

③考察

本研究は、 β -ディフェンシン 130 が抗マラリア活性を持つことを示した初めてのものです。マクロファージがマラリア原虫を殺傷するメカニズムは複雑ですが、 β -ディフェンシン 130 は原虫を排除するための抗微生物ペプチドとして働いている分子の 1 つであると考えられます。さらに、宿主細胞の抗微生物ペプチドを発見する研究を続けることで、新しい抗マラリア薬の開発につながることを期待できます。

本研究は、科学研究費補助金 新学術領域研究（領域番号 3308、3407）、若手研究（B）、農林水産省 農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業、厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業、科学技術振興機構 テニユアトラック普及・定着事業、かなえ医薬振興財団の支援を受けて行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Scientific Reports (Nature Publishing Group)

論文タイトル：Involvement of β -defensin 130 (DEFB130) in the macrophage microbicidal mechanisms for killing *Plasmodium falciparum*.

著者：Mohamad Alaa Terkawi, Ryo Takano, Atsushi Furukawa, Fumi Murakoshi, and Kentaro Kato

DOI 番号：10.1038/srep41772

アブストラクト URL：<http://www.nature.com/articles/srep41772>

6. 問い合わせ先：

帯広畜産大学 原虫病研究センター 地球規模感染症学分野 特任准教授
加藤健太郎

Tel：0155-49-5645

Fax：0155-49-5646

7. 用語解説 :

(注1) マラリア

マラリア原虫の感染によって起こる熱病で、ハマダラ蚊がこの原虫を媒介します。ヒトが感染、発症するマラリアには、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵型マラリアの4種類があります。

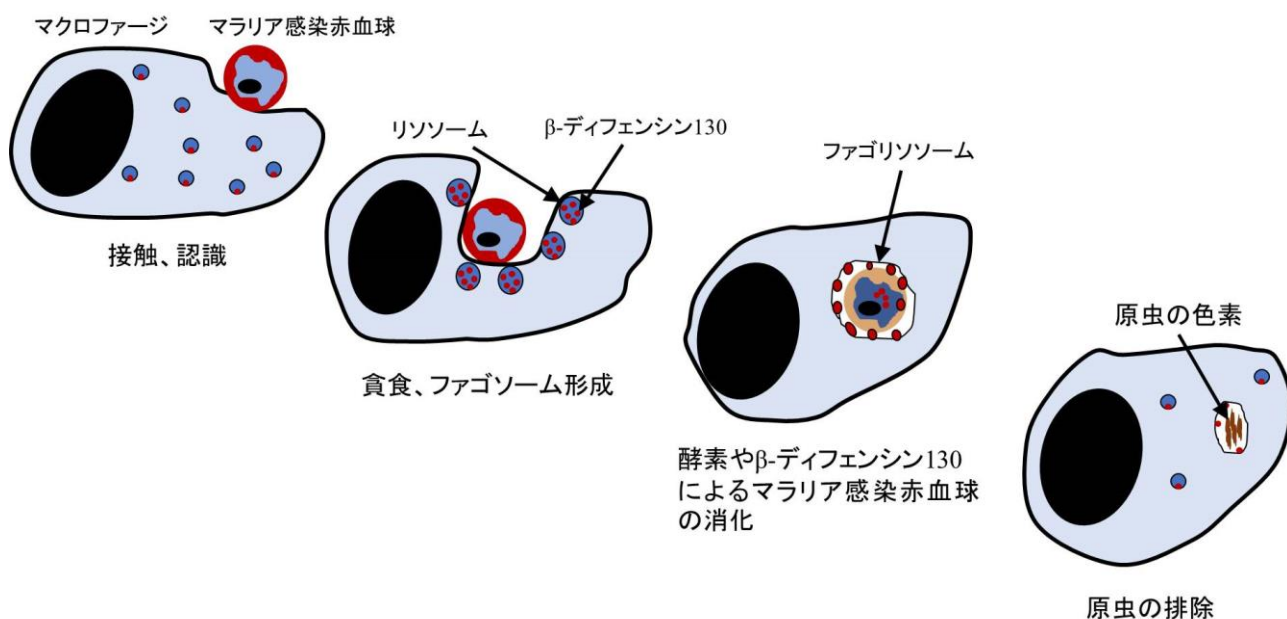
(注2) マクロファージ

病原体などの外来性の異物、生体内の老廃物を貪食、消化します。そして、病原体などの抗原物質を取り込むと、免疫情報をリンパ球に伝えます。

(注3) 抗微生物ペプチド

進化的に保存された自然免疫反応の1種として機能するペプチドの総称です。これらのペプチドは薬効とその広いスペクトルを持つことから、新規治療薬としての可能性を秘めています。

8. 添付資料 :



マクロファージによるマラリア感染赤血球の貪食作用の模式図

マクロファージは、マラリア感染赤血球に接触し、病原体として認識し（左から1番目の図）、これを取り込んで、貪食することで、ファゴソームを形成します（左から2番目の図）。ファゴソームはリソソームと融合してファゴリソソームとなり、蛋白質分解効果、加水分解酵素、β-ディフェンシン130を含む抗微生物ペプチドによって、マラリア感染赤血球を消化して（左から3番目の図）、原虫の排除を行うと考えられます（左から4番目の図）。