



令和2年10月13日

報道関係者各位

国立大学法人帯広畜産大学

### 牛の致死的な脳性バベシア症に関わる分子を発見

#### 【リリース概要】

帯広畜産大学 原虫病研究センター 准教授 麻田正仁、特任研究員 晴希生ハッサンらの研究グループは、牛のバベシア原虫バベシア・ボビス(*Babesia bovis*)の新規宿主赤血球改変分子を2種類発見し、そのうちの1つが脳性バベシア症に関わる分子であることを明らかにしました。

#### 【研究の背景】

家畜伝染病に指定されているピロプラズマ病はマダニによって媒介され、哺乳類宿主の赤血球に寄生する、バベシア属、タイレリア属の原虫によって引き起こされます。このうち牛に最も高い病原性を示すバベシアであるバベシア・ボビスは、日本では媒介するマダニの撲滅によって清浄化に成功しましたが、中南米、オセアニアを含む世界各国では未だに多大な経済的被害をもたらしています。バベシア・ボビスでは原虫感染赤血球が牛の脳毛細血管に栓塞することで神経症状を引き起こし、致死的な「脳性バベシア症」という特徴的な症状が知られていますが、その分子機構については謎に包まれています。その一方で、ヒトの病原原虫として知られ、バベシア原虫に近縁なマラリア原虫においては、原虫が能動的に宿主赤血球を改変することにより、「脳性マラリア」といった症状のほか、宿主からの免疫回避、原虫の栄養取り込みなど多彩な現象に関わることが知られています。本研究では、バベシア・ボビス感染赤血球のタンパク質解析を行うことで、新規宿主赤血球改変分子を同定しました。

#### 【本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）】

本研究では、2種類のバベシア・ボビス新規赤血球改変分子を発見しました。そのうちの1つは、脳性バベシア症に繋がる、原虫感染赤血球の血管内皮細胞接着に関与することが明らかとなりました。今後更なる解析を行うことで、脳性バベシア症発症機構の全容が明らかとなり、バベシア・ボビス感染による重症化を防ぐ方法を開発することが期待されます。また、もう1つの分子は感染赤血球表面に存在し、原虫の栄養取り込みに関わることが推定され、同分子を標的としたピロプラズマ病治療薬の開発が期待されます。

マラリア原虫やトキソプラズマを始めとする細胞内寄生原虫の多くは宿主細胞を改変することにより寄生を維持しており、その解明は診断・治療・予防法の開発にもつながる重要な研究分野です。また、脳性バベシア症は脳性マラリアとの病態の類似性から、医学寄生虫学においても昔から着目されてきました。本研究による発見は、ピロプラズマ病のみならず他の原虫感染症に対する研究も加速させる知見であると考えられます。

### 【特記事項】

本研究は日本学術振興会・科学研究費助成事業(科学研究費補助金)および帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究費による支援のもと、帯広畜産大学および長崎大学・熱帯医学研究所において実施されました。研究成果は、米国の科学雑誌『PLOS Pathogens』のオンライン版(10月5日付け:日本時間10月6日)で公開されました。なお、晴希生ハッサン研究員は本研究内容で日本獣医寄生虫学会 第11回日本獣医寄生虫学奨励賞を受賞しています。

### 【発表雑誌】

雑誌名: PLOS Pathogens

論文タイトル: Novel *Babesia bovis* exported proteins that modify properties of infected red blood cells

論文 URL: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008917>

DOI: 10.1371/journal.ppat.1008917

### 【研究の詳細な説明】

バベシア・ボビス感染赤血球に局在する原虫由来タンパク質を同定するため、感染赤血球表面をビオチン標識し、標識されたタンパク質を精製したうえで、質量分析に供しました。その結果、既知の赤血球局在原虫タンパク質を含む、100種類以上のタンパク質が同定されました。その内の10種について、タンパク質の局在を確認した結果、2種類の新規赤血球局在原虫分子を同定しました。

このうち Bbmtm と命名した分子は赤血球膜表面に分布し、多数の膜貫通領域を持つことから、原虫の栄養取り込みに関与することが推測されました。そこで、抗生物質であるブラスチジジン S に対する耐性原虫を作製し、その表現型を解析した所、耐性原虫においては Bbmtm の発現量が低下しており、ソルビトールを使用した溶血試験において、溶血時間の延長が見られました。また、耐性原虫に Bbmtm を過発現させると、ブラスチジジン S に対する感受性が復帰することが明らかになりました。本研究では Bbmtm が栄養素として何を取り込む役割を担っているのかまでは明らかになりませんが、少なくとも Bbmtm がブラスチジジン S やソルビトールを通過させるチャネルとしての働きを有していることが明らかになりました。さらに、Bbmtm に似た構造を有するタンパク質はピロプラズマ原虫に幅広く存在するため、今後これらの分子の解析も併せて行うことで、原虫の栄養取り込み機構が明らかとなり、それを阻止するような薬剤の開発が可能になると考えられます。

一方、VEAP と命名したもう一つの分子は感染赤血球の細胞質に分布するタンパク質でした。VEAP の役割を明らかにするため、VEAP をコードする遺伝子の破壊を試みましたが、遺伝子破壊原虫は得られず、原虫の生存に重要な役割を担っている分子であることが推定されました。そこで、VEAP の発現を制御可能な遺伝子組換え原虫を作製し、機能解析を行いました。VEAP の発現を抑制すると、予想通り原虫の増殖が抑制されたのですが、非常に興味深いことに、発現抑制原虫においては電子顕微鏡を用いた解析からバベシア・ボビス感染赤血球に特徴的な感染赤血球表面の Ridge と呼ばれる突起物が減少していることが観察されました(図1)。原虫感染赤血球は Ridge を介して血管内皮細胞に接着し、ひいては脳を始めとする毛細血管の栓塞を起こすことから、VEAP 発現抑制原虫を用いて脳毛細血管内皮細胞に対する接着試験を行いました。その結果、VEAP 発現抑制原虫では感染赤血球が脳毛細血管内皮細胞に接着性を示さないことが明らかとなり、VEAP が Ridge の形成に重要な役割を果たしており、脳性バベシア症に関与する分子であることが明らかとなりました(図2)。

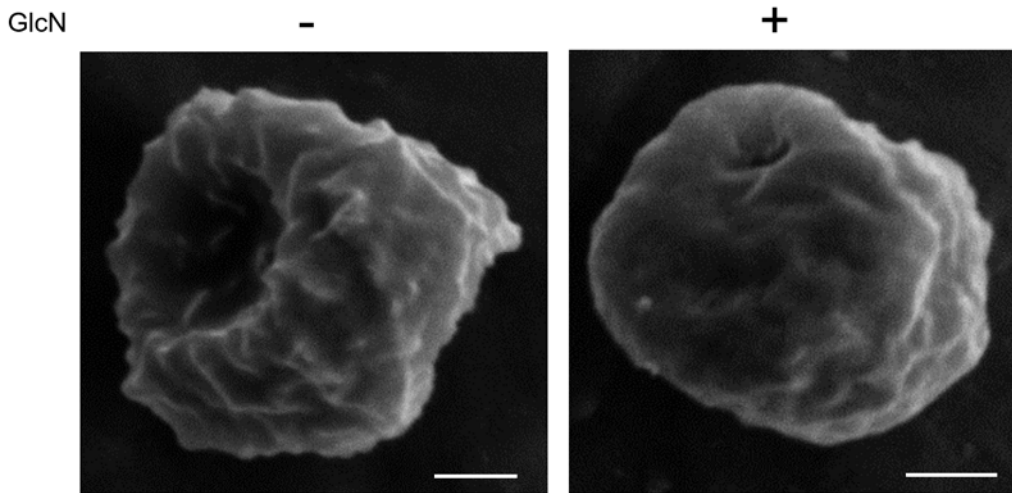


図1. VEAP 発現 非抑制(左)、及び抑制(右) バベシア・ボビス感染赤血球。VEAP の発現を抑制することにより、赤血球表面の突起(Ridge)の減少が見られる。

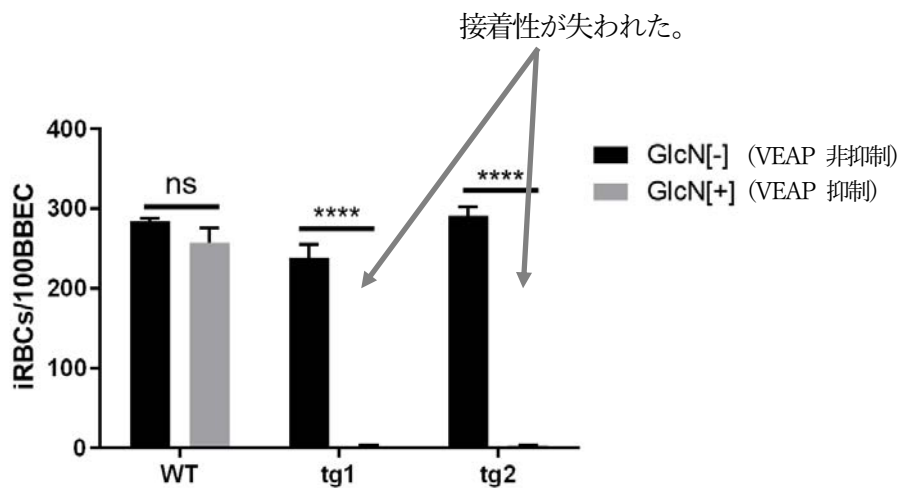


図2. VEAP の発現を抑制することにより、ウシ脳毛細血管内皮細胞への感染赤血球接着性が失われた。

**【お問い合わせ先】**

国立大学法人帯広畜産大学

原虫病研究センター

准教授 麻田 正仁

電話：0155-49-5642

E-mail：masada@obihiro.ac.jp