

## マラリアはどうやって免疫システムを騙しているのか？

### — 三次元可視化技術によってマラリア原虫の生存戦略が明らかに —

#### 概要

この度、沖縄科学技術大学院大学(OIST)は、スウェーデンのカロリンスカ研究所との共同研究で、熱帯熱マラリアの病原体であるマラリア原虫(*P. falciparum*)のひとつのタンパク質と、それに対して感染初期段階の生体防御反応を担う抗体分子が結合した三次元構造を明らかにしました。同研究成果は、米科学誌 *Cell Reports* (セルリポーツ) に掲載されました。

OIST 構造細胞生物学ユニットを率いるウルフ・スコグランド教授らによる本研究成果は、抗マラリア薬の開発に向けて有用な知見をもたらすことが期待されます。

#### 背景

熱帯熱マラリアはマラリア原虫を媒介するハマダラカ(*Anopheles* 属)という蚊に刺されることによってヒトに感染します。マラリア原虫はヒトの体内に入るとすぐに肝臓に侵入し、そこで发育したあと赤血球に感染します。やがて感染した赤血球から出て、別の赤血球へと感染を広げながら存続しています。マラリアによる死亡者数は年々減少しているとは言われているものの、国際保健機関(WHO)の『World Malaria Report 2015 (世界マラリアレポート 2015)』によると、2015 年の世界のマラリア罹患患者数はおよそ 2 億 1400 万人、マラリアによる死亡者数はおよそ 43 万 8000 人と推計されており、マラリアとの戦いはまだまだ続いています。

#### 研究手法と成果

マラリア病原体には、その感染力を高めるための戦略の 1 つとして、「ロゼット形成」というものがあります。これは、感染赤血球を正常赤血球が囲んで花びら状の配列を形成するというものです。中央の赤血球に寄生したマラリア原虫が周囲に引き寄せられた正常赤血球を容易に感染できるため、感染効率が高まります。ロゼット形成はマラリアの重篤化と高熱の発症を引き起こします。細い血管ではロゼット状の感染赤血球は毛細血管の内壁に付着し、血液の流れを妨げるため、高熱を発します。幼児や高齢者では毛細血管内壁が薄いいため、マラリアに感染すると特に重篤化する恐れがあります。

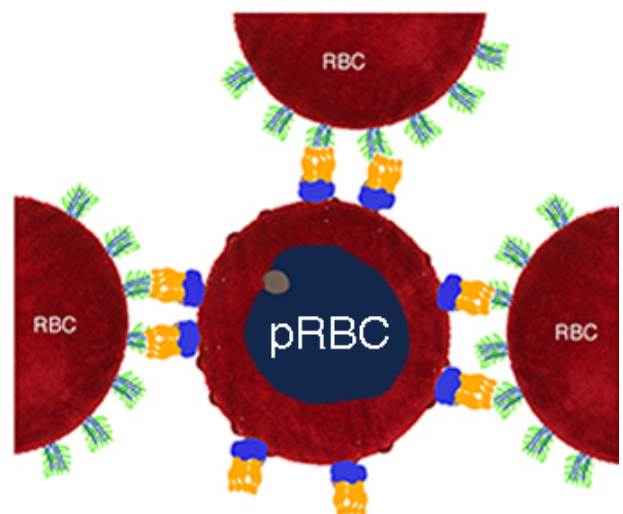


図1: マラリア原虫に感染した赤血球(pRBC)の細胞膜上にある IgM 抗体(紫色)と PfEMP1 タンパク質(黄色)が結合し、正常赤血球を誘導しロゼットを形成する。

ロゼット形成に重要な役割を担っているのが、熱帯熱マラリア原虫赤血球膜タンパク質 (PfEMP1) です。PfEMP1 タンパク質は感染赤血球の表面に発現し、感染初期の生体防御機能を担う抗体の 1 つである IgM 抗体を巧みに操ります。IgM 抗体は病原体または感染細胞に結合すると、補体系の様なほかの免疫分子を呼び寄せて補強します。OIST の研究員らは、IgM 抗体が 1~2 個の PfEMP1 タンパク質に結合し、感染細胞の表面にブーケ状の結合体を形成する様子を可視化することに成功しました。これにより、スコグランド教授が「PfEMP1 タンパク質と IgM 抗体はマジックテープのように絶妙な結合強度で絡み合い、免疫システムを巧みに操っています」と説明するように、マラリア原虫はブーケ状に形成された IgM 抗体をうまく利用し、より多くの赤血球を周囲に引き寄せロゼット形成を加速させる様子が見て取れます。さらに、ブーケ

中に取り込まれた IgM 抗体は補体系と結合することができず、感染細胞を攻撃することができないということがわかりました。

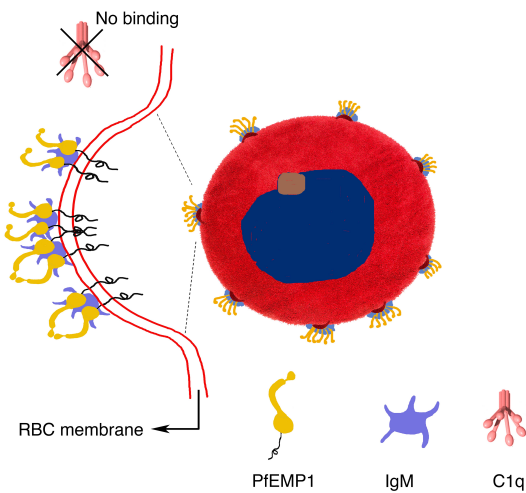


図2:マラリア原虫に感染した赤血球(RBC)は PfEMP1 タンパク質 (黄色)を表面に発現する。PfEMP1 タンパク質と IgM 抗体(紫色)はブーケ状の結合体を形成し、より高い感染力で正常赤血球を周囲に引き寄せる。さらに、ほかの免疫システム(補体、C1q、ピンク)は防御機能を果たすことができず、感染細胞の存続を許してしまう。

### 研究の意義・今後の展開

OIST の研究チームが用いる三次元可視化技術により、これらタンパク質分子の構造変化を動的に観察することができます。スコグランド教授は、「PfEMP1 はアルファベットの C の形をした堅固なタンパク質構造であることが分かりました。この堅固な構造こそが重要なのです。もし柔軟な構造であつたらうまく機能しないでしょう。一方、IgM は、拡張形、鐘形、カメ形という三種の形態をとることが分かりました。」と、本研究成果の意義を強調しています。

今回明らかになった PfEMP1 タンパク質と IgM 免疫複合体の立体構造は、患者に苦痛を与えることなく感染赤血球のロゼットを破壊・排除を可能にする抗マラリア薬物療法の開発に役立つことが期待されています。

### 発表論文詳細

発表先および発表日: *Cell Reports* (セルリポーツ) 2016 年 1 月 14 日アメリカ東部標準時間正午 (日本時間 1 月 15 日午前 2 時) に電子版および 2016 年 2 月 2 日発行の同誌に掲載

論文タイトル: Architecture of human IgM in complex with *P. falciparum* erythrocyte membrane protein-1 (PfEMP1)

著者: Reetesh Raj Akhouri<sup>1</sup>, Suchi Goel<sup>1</sup>, Hirotooshi Furusho<sup>2</sup>, Ulf Skoglund<sup>2\*</sup>, Mats Wahlgren<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Center for Infectious Disease Research (CID), Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology (MTC), Karolinska Institutet, Nobels väg 16, Box 280, SE-171 77 Stockholm, Sweden

<sup>2</sup> Structural Cellular Biology Unit, Okinawa Institute for Science and Technology Graduate University, 1919-1 Tancha, Onna-son, Okinawa 904- 0495, Japan

\*MW and US are joint senior authors of this work

本件お問い合わせ先
-----------

<研究について>

沖縄科学技術大学院大学 構造細胞生物学ユニット 教授 ウルフ・スコグランド

TEL: 098-966-8695 (英語のみ) E-mail: [ulf.skoglund@oist.jp](mailto:ulf.skoglund@oist.jp) (英語のみ)

<OISTについて>

沖縄科学技術大学院大学

コミュニケーション・広報ディビジョン メディアセクション 大久保知美

TEL: 098-982-3447(直通) E-mail: [tomomi.okubo@oist.jp](mailto:tomomi.okubo@oist.jp)