

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10014

研究課題名(和文) マラリア原虫と宿主間のエクソソームを介したコミュニケーションの解明と治療への応用

研究課題名(英文) Study on the host-parasite communications in malaria mediated by platelet-derived exosomes.

研究代表者

磯尾 直之 (Iso-o, Naoyuki)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：80420214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は完全なステロール生合成系を持たないマラリア原虫が、赤内型の時期に宿主の血小板を活性化して放出されたエクソソームを取り込み、これに含まれるスカベンジャー受容体CD36を利用してさらに宿主のリポ蛋白HDLを取り込み、自身の分裂増殖に必要なコレステロールを得ていることを発見した。またCD36ノックアウトマウスはコンジェニックマウスと比較して原虫感染後有意に長生きすること、*in vitro*でスカベンジャー受容体アンタゴニストBLT-1が原虫の増殖を抑制することを併せて証明し、最近これらの成果を原著論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、マラリア原虫が増殖に必要な脂質と脂質受容体を共に宿主に依存しており、その脂質受容体を得るために、宿主血小板を活性化して脂質受容体含有エクソソームを放出させているという、生物学的に極めて興味深い現象を明らかにした。この過程はマラリア原虫のいわばアキレス腱であり、治療薬の有力な標的候補でもある。アルテミシニン耐性熱帯熱マラリア原虫株が出現している現在、新しいクラスの抗マラリア薬開発は喫緊の課題であり、本研究をさらに創薬研究に発展させているところである。

研究成果の概要(英文)：Malaria parasites cannot multiply in host erythrocytes without cholesterol because they lack complete sterol biosynthesis systems. This suggests parasitized red blood cells (pRBCs) need to capture host sterols, but its mechanism remains unknown. Here we identified a novel high-density lipoprotein (HDL)-delivery pathway operating in blood-stage Plasmodium. In parasitized mouse plasma, exosomes positive for scavenger receptor CD36 and platelet-specific CD41 increased. These CDs were detected in pRBCs and internal parasites. A low molecular antagonist for scavenger receptors, BLT-1, blocked HDL uptake to pRBCs and suppressed Plasmodium growth *in vitro*. Furthermore, platelet-derived exosomes were internalized in pRBCs. Thus, we presume CD36 is delivered to malaria parasites from platelets by exosomes, which enables parasites to steal HDL for cholesterol supply.

研究分野：脂質代謝学

キーワード：マラリア エクソソーム HDL 血小板 CD36

1. 研究開始当初の背景

マラリア原虫は完全なステロール生合成系を持たず、ステロール供給を宿主に依存していると想定される。マラリア症例では以前から著明な低 HDL 血症を示すことが報告されており、東大医科病院における自験例も同様であった。赤内型マラリア原虫が宿主血漿から HDL などのリポ蛋白を取り込み、これをステロール供給源にしている可能性が考えられた。

2. 研究の目的

我々は赤内型マラリア原虫が宿主リポ蛋白を取り込んでいるか、取り込むとすればそのリポ蛋白種は何か、どのような経路で取り込んでいるのかの検証同定を試み、併せてこれを標的とした新しいマラリア治療法を考究した。

3. 研究の方法

まず、各種標識リポ蛋白を用い感染赤血球 (PE) や内部原虫への取り込みを観察したところ、高比重リポ蛋白 (HDL) が PE と内部原虫に取り込まれた。低比重リポ蛋白 (LDL) は取り込まれなかった。HDL 受容体候補としてスカベンジャー受容体 (SR) を想定し、SR 遮断薬や SR 欠損マウスを用いリポ蛋白の取り込み阻害や障害によりマラリア原虫の増殖が抑制されるかを検証した。また免疫学的手法により PE や内部原虫のリポ蛋白受容体を検索した。その結果、HDL 取り込みは SR 遮断薬 BLT-1 により抑制された。BLT-1 は *in vitro* の原虫増殖も抑制した。CD36 欠損マウスは原虫接種後の生存が有意に長く、赤血球原虫感染率も低下していた。CD36 は野生型マウスの PE 細胞膜と内部原虫から検出されたが、非感染赤血球、CD36 欠損マウス PE、CD36 欠損マウスから骨髓移植した野生型マウスの PE からは検出されなかった。即ち、CD36 は赤血球以外の造血系細胞に由来すると考えられた。さらに感染マウス血漿で CD41 (血小板特異的) /CD36 二重陽性エクソソームが著増し、PE において CD41 と CD36 が挙動を共にしていた。これらの結果から、感染に伴って活性化された宿主血小板からエクソソームが放出され、感染赤血球に CD36 を供給し、原虫増殖に必要な脂質が取り込まれていると推定された。確認のため、培養血小板の細胞内 Ca 濃度を上昇させて放出させたエクソソームを精製、蛍光標識してから感染マウスの血球と共培養したところ、PE のみに強いシグナルが観察された。

4. 研究成果

本研究はマラリア原虫が宿主の HDL と SR を巧妙に盗用して増殖するという知見をもたらした。SR は宿主血小板から PE へエクソソームのカーゴ蛋白として供給されており、宿主とマラリア原虫のエクソソームを介したコミュニケーションという新概念が示唆された (図 1)。既にアルテミシニン耐性株がアフリカや東南アジアで発生している現状にあって、マラリア原虫の脂質供給経路を遮断する新しい治療法は、人類に安寧をもたらすものと期待される。

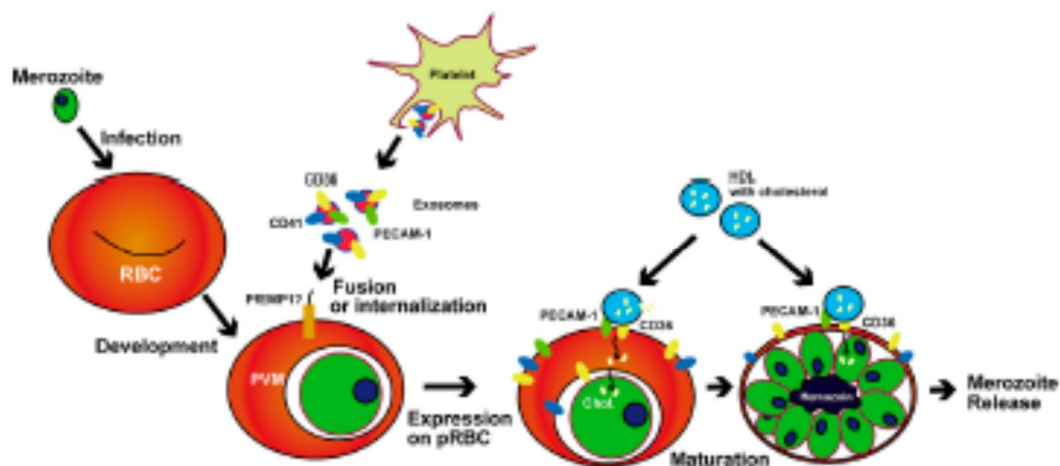


図 1. マラリア原虫感染赤血球による血小板由来エクソソーム取り込みと、宿主 CD36 を介した宿主 HDL の取り込み

マラリア原虫感染赤血球は、活性化された血小板から放出されるエクソソームを、融合またはエンドサイトーシスにより取り込む。この過程にはエクソソーム膜上の PECAM-1 や CD41 と、PfEMP-1 の親和性が関与している。

なおこれらの成果は、下記原著論文として公開された。

Naoyuki Iso-o, Keisuke Komatsuya, Fuyuki Tokumasu, Noriko Isoo, Tomohiro Ishigaki, Hiroshi Yasui, Hiroshi Yotsuyanagi, Masumi Hara, Kiyoshi Kita: Malaria Parasites Hijack Host Receptors From Exosomes to Capture Lipoproteins. *Front Cell Dev Biol.* (2021)Vol 9: 749153.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Iso-o Naoyuki, Komatsuya Keisuke, Tokumasu Fuyuki, Isoo Noriko, Ishigaki Tomohiro, Yasui Hiroshi, Yotsuyanagi Hiroshi, Hara Masumi, Kita Kiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Malaria Parasites Hijack Host Receptors From Exosomes to Capture Lipoproteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 749153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2021.749153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 磯尾直之、徳舛富由樹、小松谷啓介、北潔
2. 発表標題 赤内型マラリア原虫は宿主血小板由来エクソソームを介して脂質受容体CD36を供給され、増殖に必要なステロールを宿主HDLから取り込む
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoyuki Iso-o, Keisuke Komatsuya, Fuyuki Tokumasu, Noriko Isoo, Tomohiro Ishigaki, Hiroshi Yasui, Hiroshi Yotsuyanagi, Masumi Hara, Kiyoshi Kita
2. 発表標題 Malaria Parasites Hijack Host Scavenger Receptors for Lipoprotein Uptake Using Platelet-derived Exosomes.
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	北 潔 (Kita Kiyoshi) (90134444)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------