

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07521

研究課題名（和文）感染赤血球特異的なホスファチジルセリン露出誘導による免疫誘導型抗マラリア薬の創出

研究課題名（英文）Direct activation of antimalarial immunity by artificial exposure of phosphatidylserine on malaria parasite-infected red blood cells

研究代表者

東岸 任弘（Tougan, Takahiro）

大阪大学・微生物病研究所・特任准教授

研究者番号：20379093

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：マラリア感染赤血球膜上にホスファチジルセリンが露出されるメカニズムの解明を目指して、熱帯熱マラリア原虫のin vitro培養系において、シゾン期で増殖が停止する低分子化合物のスクリーニングを実施した。Medicines for Malaria Venture (MMV)から提供されたPathogen Boxに含まれる400化合物から21化合物が特定し、これらの低分子化合物の中から赤血球膜上へのホスファチジルセリンの露出される化合物Xを見出した。この化合物Xで処理された感染赤血球はヒト単球株であるTHP-1細胞による貪食が亢進されることが確認できた。

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の宿主の免疫回避メカニズムを中心とした寄生原虫特有の生存戦略の解明につながり、マラリアに対する防御戦略、治療戦略を考える上で、低分子化合物による抗マラリア免疫の亢進、という新たな視点を提供する。本メカニズムの応用は“免疫誘導型抗マラリア薬”という新しい概念の抗マラリア薬を創造につながる。

研究成果の概要（英文）：In an effort to elucidate the mechanism by which phosphatidylserine is exposed on the surface of malaria-infected red blood cells, we conducted a screening of low molecular weight compounds that halt proliferation at the schizont stage in an in vitro culture system of Plasmodium falciparum, the causative agent of tropical malaria. From the 400 compounds included in the Pathogen Box provided by Medicines for Malaria Venture (MMV), we identified 21 compounds and found compound X, which exposes phosphatidylserine on the surface of red blood cells, among these low molecular weight compounds. It was confirmed that infected red blood cells treated with this compound X were more readily phagocytosed by the human monocyte line, THP-1 cells.

研究分野：寄生虫学

キーワード：マラリア 感染赤血球 ホスファチジルセリン エリトース 免疫誘導型抗マラリア薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

マラリアの臨床症状は赤血球期におけるマラリア原虫の増殖によって引き起こされる。マラリアの治療はアルテミシニンをベースとした他の抗マラリア薬との併用療法が第一選択療法として推奨されている。一方、赤血球期のマラリアワクチンは開発途上にある。

多くの病原体は細胞内での生存を達成するために、宿主細胞のアポトーシス経路を阻害することは良く知られている。マラリア原虫の場合、これは肝細胞への感染中に実証されている(van de Sand et al., 2005 年)。しかし、感染の赤血球段階における宿主-寄生虫相互作用についてはほとんどわかっていない。感染赤血球内の分子制御のメカニズムを解明することは、マラリア原虫とその宿主赤血球との相互関係を理解する鍵となる。マラリア原虫は酸化ストレスを課すことから、宿主赤血球は“eat-me”シグナルと呼ばれるホスファチジルセリン(PS)の赤血球膜上への露出を誘導する。この現象は赤血球のアポトーシスであるエリトーシスと呼ばれ、PSを露出した赤血球はマクロファージによって貪食される。しかし、マラリア感染赤血球ではPSの露出が抑制されているが、そのメカニズムについては明らかではなく、臨床への応用もなされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、感染赤血球特異的なPS露出の抑制メカニズムを解明し、抗マラリア免疫応答を解析することで、“免疫誘導型抗マラリア薬”の可能性を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 感染赤血球表面にPSを誘導する(PSの露出抑制を解除する)低分子化合物を取得するために、マラリア原虫の細胞周期がシズント期で停止する化合物に焦点を当てスクリーニングする。得られた低分子化合物の中からPSを露出する低分子化合物のスクリーニングをする。

(2) エリトーシスの誘導メカニズムを明らかにするために、低分子化合物暴露後の感染赤血球を観察する。

(3) マウスを宿主とした齧歯類マラリア原虫感染系での免疫応答等の解析をし、“免疫誘導型抗マラリア薬”の可能性を検討する。

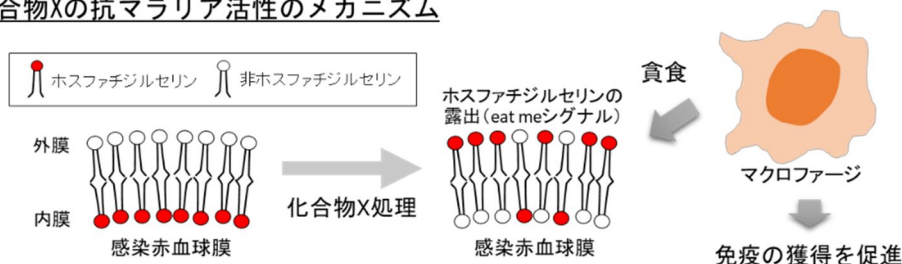
### 4. 研究成果

(1) 熱帯熱マラリア原虫の *in vitro* 培養系において、シズント期で増殖が停止する低分子化合物のスクリーニングを実施した。MMV から提供された Pathogen Box に含まれる 400 化合物から 21 化合物が特定できた。

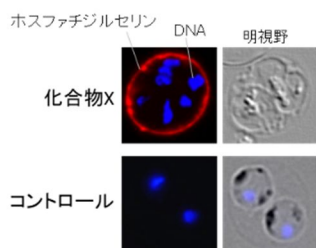
(2) これらの低分子化合物の内、化合物 X がマラリア感染赤血球特異的に PS を露出させることが蛍光顕微鏡において確認できた。なおこの化合物 X は非感染の赤血球に対しては PS の露出誘導活性を示さなかった。

(3) 化合物 X で処理された感染赤血球は蛍光顕微鏡下およびフローサイトメトリー法において、ヒト単球株である THP-1 細胞による貪食が亢進されることが確認できた。

#### 化合物Xの抗マラリア活性のメカニズム

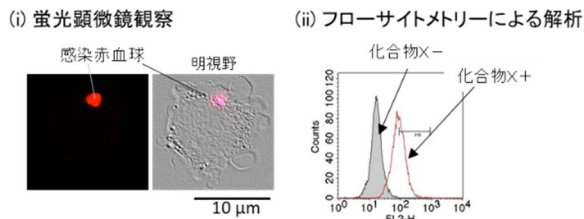


#### (1) 蛍光顕微鏡観察



化合物Xは感染赤血球特異的にホスファチジルセリンを露出させる。

#### (2) 貪食応答試験



化合物X処理された感染赤血球は貪食応答を亢進する。

以上の結果から、低分子化合物により感染赤血球特異的に PS を感染赤血球表面に露出させることができ、THP-1 細胞による貪食も確認できた。

マウスを宿主とした齧歯類マラリア原虫感染系での免疫応答等の解析は低分子化合物の合成にかかる時間、予算に問題があり、今後の課題となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------