



大学院医学系研究科教授
鎮西康雄

ちんぜいやすお
医学博士・農学博士
専門分野は、医動物学・寄生虫学・
昆虫生理学・分子生物学
1944年生まれ

URL
http://www.medic.mie-u.ac.jp/idoubutsu/

世界から注目される マラリア防圧の独自研究



なぜ今マラリア研究なのか？ そんな声も聞こえてきそうですが、世界では未だマラリアが撲滅できず、耐性・抵抗性を持つ病原体や媒介蚊が出現しています。マラリア防圧のためにはワクチン開発が急務。三重大学医学部では、独自の視点と手法から難題に切り込み、世界の研究者から注目される成果を生み出しています。

耐性を備え、マラリアの脅威再び

マラリアという病気をご存知ですか？ ハマダラカという蚊(図1)によって媒介される寄生虫病です。かつては日本中に分布していましたが、戦後の撲滅対策が実を結び、今では定着したマラリアはなくなりました。外国で感染した人が持ち込みいわゆる「輸入マラリア」の患者が年間100人前後出る程度です。

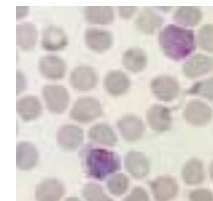
しかし、アジア・アフリカ・中南米など熱帯地域(図2)では、毎年数億人が感染し、数百万人が死亡する最も重要な感染症の一つです。今マラリアは以前より広がりを見せ、より深刻になっています。それは特効薬に対して耐性を持つ病原体や、殺虫剤に対して抵抗性をもつ媒介蚊が出て広がっているためです。



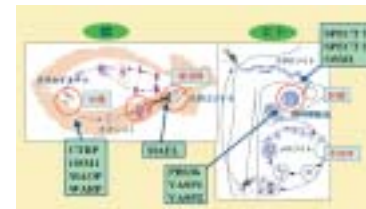
吸血中のハマダラカ(図1)



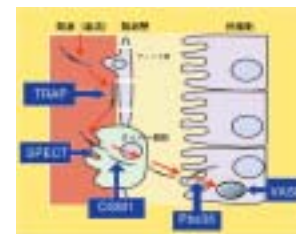
世界のマラリア分布域(図2)



赤血球に感染したマラリア原虫
(三日熱マラリア原虫)(図3)



マラリア原虫の生活環と
これまでに我々が機能を明らかにした分子(図4)



肝臓のミクロ構造と原虫の感染に関わる分子(図5)
血流に乗って肝臓の類洞に達した原虫は類洞壁のクッパー細胞を通過して肝細胞に達する。この細胞通過に原虫分子TRAP、SPECT、OSM-1が必須。またディッセ腔に入った原虫はPbs36によって肝細胞を認識し「寄生」にモードを転換する。

新たな視点から挑むワクチン開発

マラリアの病原体は単細胞の動物(原虫という)で、この原虫が赤血球に感染寄生することによって(図3)、貧血・発熱・脾腫などの症状が出ます。人に感染するマラリアは4種ありますが、その中の「熱帯熱マラリア」は脳が侵され重症化します。特に初めて感染を受ける子供や旅行者などは、重篤になって死亡するケースが多いのです。今、マラリア防圧への期待はワクチン開発に向けられています。ワクチンを開発するためには、マラリア感染機構の研究が基盤になります。

マラリア原虫の生活環は複雑です(図4)。これまで多くの研究が赤血球ステージであるメロゾイトに向けられてきました。しかし、まだ効果的なワクチンはできていません。それは耐性ができやすいことなどこのステージの持つ特性と限界によると考えられています。一方、蚊の中で増殖し人に伝播されるステージ(オオカイネート・スポロゾイト・肝内型原虫)は、研究材料の準備が大変難しいため、充分には研究されてきませんでした。私たちはこれらのステージに着目し、原虫が宿主細胞へ感染する分子機構を解明すると共に、蚊から人への伝播と肝臓での増殖をターゲットにしたワクチンの創出を研究の目標としています。

独自の研究手段で感染機構を解析

材料の得難さを克服するために、私たちは二つの方策を考えました。一つは、これらの時期に発現している遺伝子を全て拾い出すこと(ESTデータベースの構築)と、もう一つはその中から特定の遺伝子を選んでノックアウトした原虫を作って表現型を解析すること(遺伝子欠損原虫を用いた逆遺伝学的機能解析)でした。数年の努力と苦勞の末、幾つかのステージのESTデータベース構築を終え、ノックアウト原虫の作製にも成功して、遺伝子機能の解析が効果的にできるようになりました。

これまでに、蚊の中での感染・増殖の機構や人の肝臓への感染の機構を解明し、その各ステップに必須な特異分子を多数同定することができました(図4)。また、特にスポロゾイトが肝細胞に侵入寄生する機構を詳細に解析し、原虫は肝細胞に達するまでに類洞壁のクッパー細胞を通過することを初めて明らかにしました。さらに、クッパー細胞への侵入と通過に必須の分子や肝細胞を認識し「寄生」への切り替えに必須の分子を突き止めました(図5)。現在も更に新しい分子の探索を進めています。

マラリア制圧へ独創性を発揮

これまでに同定された感染に必須の分子の中に優れたワクチンになる可能性を持った分子があると確信して、ワクチン開発の研究を進めています。マラリア原虫ゲノムが解読されましたので、その情報を生かしつつ、原虫の感染機構の全貌解明と効果的なマラリア制圧技術の開発がこれからの課題です。私たちの研究は他の多くの研究者が着目しなかったステージの原虫を扱ったこと、新しい独自の研究戦略をとったことにより、世界の研究者から注目される成果を上げることができました。独創性を持った新しい研究フィールドを開拓してきたと自負しています。

なお、この研究は文部科学省の科学研究費や学術振興会の未来開拓事業(1999-2003)および科学技術振興機構の戦略的創造研究(CREST:2002-2007)の研究助成を受けて実施してきました。またこの研究が、医動物学研究室の多くの共同研究者や研究補助員の協力で遂行されていることを付け加えます。