

マラリアにおける免疫回避

久 枝 — 1

はじめに

寄生虫による感染症は我が国では激減したが、世界に目を向けると、全人口の半数以上が寄生虫感染症の流行域に住んでおり、今もなお多数の感染者が出ている。なかでもマラリアは、年間200万人もの死者を出し続けているように世界最大規模の感染症である。

マラリアの問題点

免疫という言葉は“疫”を“免”れるという意味であり、一度かかった感染症には二度とかからなくなるため、“免疫がついた”と表現する。例えば、はしかやおたふくかぜは一度かかるとその後感染を受けても二度と発症することはない。これらのウイルス感染症には免疫が正常に機能しており、ワクチンも著効を示す。一方、マラリアは流行域で繰り返し感染を受けている人でさえも、何度でもかかる。このことは、マラリアに対しては免疫が正常に機能していないことの何よりの証明である。言い換えれば、マラリア原虫が巧妙に宿主の免疫を回避しているということである。これこそが、マラリアに対するワクチン開発が困難である最大の理由である。本稿ではマラリア原虫の免疫回避機構を、筆者らの知見も交えて概説する。

マラリア原虫の免疫回避機構

抗原多型 マラリア原虫の抗原分子は非常に多様性に富む。これを抗原多型といい、原虫間で抗原性の異なる抗原をコードする遺伝子(対立遺伝子)が複数個存在する事による。抗原多型は、感染を受けた原虫に対する免疫応答が異なる抗原型を持つ株の感染には防御効果を発揮しない、という「株特異的免疫」の原因となる。

抗原変異 マラリア原虫には50もの遺伝子でコードされる分子があり、そのうちの1つだけを発現している。¹ そのいずれも抗原性が異なり、それに対する抗体応答が起こり原虫を排除するようになると、残った原虫で



は別の遺伝子が発現する。抗原性の異なる分子に対しては、それまで排除に効いていた抗体は機能しなくなる。抗原多型が原虫集団での免疫回避機構であるが、抗原変異は原虫個体での事象である。

分子煙幕 マラリア患者では大量のマラリア原虫に対する抗体が産生されるが、そのほとんどが防御には働かない。多くのマラリア抗原はアミノ酸の繰返し配列を持ち、B細胞(抗体)による認識の格好の標的となる。このような分子は原虫の発育に必須の機能を果たすものではなく、原虫が生存するのに必要な分子に対して免疫応答を起こさせないための、おとり、煙幕として機能しているとされている。

非特異的免疫抑制 マラリア患者では他の抗原に対しても免疫応答が弱い事が知られており、マラリア原虫が積極的に免疫応答を抑制していることが示唆される。免疫応答の中心的役割を果たすT細胞の活性化阻止、あるいは抑制するメカニズムである。T細胞の活性化には樹状細胞による抗原提示と活性化シグナルが必須であるが、マラリア原虫は樹状細胞の活性化を抑制し、T細胞の活性化を阻止することが知られる。² また、TGF- β は抑制性のサイトカインとして知られ、通常は不活性化型で存在し酵素反応で活性化型へと変換される。マラリア原虫の

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科国際寄生虫病学
平成23年8月8日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科国際寄生虫病学 久枝 一

蛋白分解酵素が不活性型 TGF- β に作用して活性型に変換させる。³

制御性 T 細胞活性化による免疫回避

著者らはマラリア原虫が制御性 T 細胞 (Treg, regulatory T cells) を選択的に活性化し宿主免疫を抑制するという新規免疫回避機構を見出した。^{4,5} Treg とは CD4T 細胞のうち恒常的に CD25 を発現する集団で、通常の T 細胞の活性化や増殖を抑制する。Treg は自己応答性 T 細胞の活性化を阻害することで自己寛容の維持に関わる細胞として同定された。⁶ また自己免疫の抑制だけでなく、感染症の成立や増悪における関与が報告されてきた。⁷ 我々の研究成果は以下のごとくである。

ネズミマラリア原虫は一過性感染を起こした後すべてが排除される弱毒株と、原虫の増殖によって致死性感染をおこす強毒株が存在する。弱毒株感染マウスでは血清中での抗原抗体の増加、脾臓 T 細胞の増殖反応の亢進が認められる。一方の強毒株感染ではそれらの反応は抑えられていた。逆に、Treg が増加し、さらにその抑制性の機能も増強していた。感染前に Treg を除去すると強毒株感染に対しては低反応であった免疫応答の回復を伴い致死性感染に抵抗性が得られ、ほぼ全てのマウスが生き残った。このような知見は他のマラリアモデルでも認められた。^{8,9} さらに実験的に感染させた熱帯熱マラリア患者においても原虫の増殖と Treg の活性化に相関性がみられたこと。¹⁰ 三日熱マラリア患者において Treg が増加していること¹¹ からも、マラリア原虫の免疫回避における Treg の関与が普遍的であると思わせる。

さらにマラリア原虫による Treg 活性化のメカニズムについて詳細に解析した。マラリア原虫は樹状細胞に作用し、Treg の活性化を行っている事を見出した。マラリア原虫の樹状細胞への作用は、MyD88 と TLR9 に依存しており、TLR9 を欠損するマウスでは Treg の活性化が

みられず、その結果として防御的 T 細胞応答が誘導される。それに付随してこのマウスでは致死感染に抵抗性となる。以上の事からマラリア原虫は樹状細胞上の TLR9 を介して Treg を活性化することが明らかとなった。¹² マラリア原虫は TLR9 リガンドを持つことが報告されているが、¹³ いずれのリガンドが Treg の活性化に関わるかは今後の研究課題である。

おわりに

マラリア原虫のもつ多彩で巧妙な免疫回避機構に関して概説した。マラリアにおける Treg の関与は原虫の免疫回避だけでなく、紙面の関係で言及していないが、免疫病理の関わる脳マラリアの発症あるいは抑制にも何らかの役割を果たしているとされている。マラリアにおける免疫抑制を詳細に解析することで、免疫応答の人為的操作が可能となることも期待できる。感染症のみならず腫瘍に対する免疫の増強、逆に自己免疫やアレルギーといった免疫による病態の抑制に新しいアプローチを提供できるだろう。

参考文献

1. Smith JD et al. Cell 1955; 82: 101-110.
2. Urban BC et al. Nature 1999; 400: 73-77.
3. Omer FM. et al. J Exp Med 2003; 198: 1817-1827.
4. Hisaeda H et al. Nat Med 2004; 10: 29-30.
5. Hisaeda H et al. Eur J Immunol 2005; 35: 3516-3524.
6. Sakaguchi S et al. J Immunol 1995; 155: 1151-1164.
7. Belkaid Y et al. Nature 2002; 420: 502-507.
8. Long TT et al. Int J Parasitol 2003; 33: 175-183.
9. Wu Y et al. Exp Parasitol 2007; 115: 301-304.
10. Walther M et al. Immunity 2005; 23: 287-296.
11. Jangpatarapongsa K et al. Eur J Immunol 2008; 38: 2697-2705.
12. Hisaeda H et al. J Immunol 2008; 180: 2496-2503.
13. Coban C et al. J Exp Med 2005; 201: 19-25.