

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: マラリア感染成立の分子基盤の解明と新たな感染阻止法の創出

2. 研究代表者名: 鎮西 康雄 (三重大学医学部 教授)

3. 研究概要

マラリア原虫の肝臓感染ステージであるスポロゾイトと肝内型原虫に着目して、新たな感染阻止法を開発することを目的としている。肝臓感染に関わる遺伝子を同定するため、各感染ステージのESTデータベースを構築し肝臓感染ステージに特異的に発現する遺伝子を選択し、遺伝子欠損原虫を作出して機能解析を行った。この結果、蚊の吸血から肝細胞感染に至る過程で必須な多くの分子を同定することに成功した。特にスポロゾイトの細胞通過能とそれに関与する原虫分子が感染の成立に重要な役割を持つことを明らかにした。またスポロゾイトによる肝細胞の認識に関与する複数の分子を明らかにした。これらの成果により、これまでほとんど未解明であった「肝臓感染成立の分子機構」の一端を解明することに成功した。新たに発見された原虫分子は感染阻止のための標的分子として有望であり、今後この成果をもとに感染防御法の開発を進めることができる。

4. 中間評価

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は、当初予定の研究計画に沿って、ほぼ順調に進展している。目標の一つである原虫スポロゾイトの肝臓感染に関わる分子を同定し、感染の機構の核心部分の解明に迫ることができている。もう一つの目標である、感染機構の解明に基づいたマラリア感染防御法の開発については、残りの期間で多いに進展することを期待したい。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

原虫の肝臓感染の機構の一端が解明されていることと、それに関わる具体的な分子が複数同定できていることで、この分野において世界をリードする立場にある。今後は、更に肝臓への侵入・感染に関わる重要な分子(肝細胞側の相互作用分子を含めて)を探索して、原虫の肝臓感染機構の全貌を明らかにしていく必要がある。また、これまでに同定した重要な機能を持つ分子を対象として、それらの抗マラリアワクチンの標的としての可能性を検証してゆく必要があり、実用につなげて欲しい。

4 - 3. 今後の研究に向けて

この研究で明らかになった「細胞通過」や肝細胞の「認識」を制御する分子を免疫原とすることで、感染阻止抗体の誘導を試みる。これらの分子に対する抗体は皮下から血管内へのスポロゾイトの侵入、肝実質への侵入、肝細胞への感染を抑制する効果を持つことを期待したい。

4 - 4. 戦略目標に向けての展望

これまでの研究で、原虫の肝臓感染の分子機構の重要な部分の解明とそこに関わる鍵分子が

同定できている。これを基盤として、戦略目標であるライフサイクルを断つ新規マalaria防御法の確立が可能である。その分子をヒトマalaria原虫型に置き換えたキメラマalaria原虫を用いて、これらの分子を標的とした感染防御法の妥当性を実証する。ヒトマalaria感染阻止法の創出の戦略に向けての研究をスタートして欲しい。

4 - 5 . 総合的評価

マalariaの感染様式は、不明な点が多いが、スポロゾイトの肝臓感染に関与する因子を次々に見出し、感染防御に向けての研究が順調に進展していると評価した。マウスマalaria原虫の研究成果を、今後ヒトにどのように発展させていくかが課題であり、ヒトマalaria感染阻止法の創出の戦略に向けた成果につなげて欲しい。