2021年6月24日　国立研究開発法人　科学技術振興機構　東京本部　B1大会議室

蚊は血の味をどのように味わい満腹になるのか？

- 病原体媒介蚊における味覚認識と飽血機構 -

東京慈恵会医科大学
熱帯医学講座・衛生動物学研究センター

講師　**佐久間知佐子**

ただかゆいだけではありません

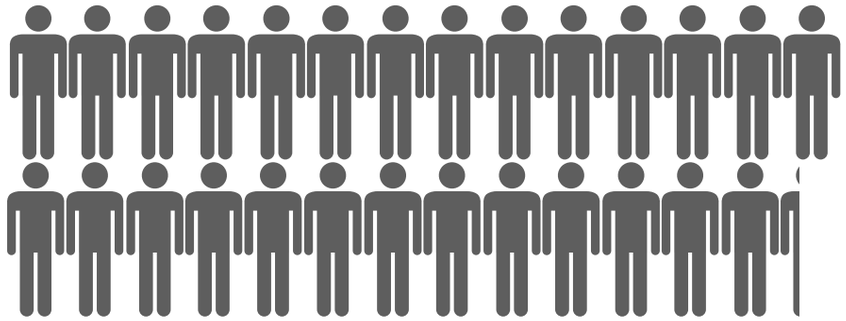
吸血行動の負の側面: 節足動物媒介感染症

病原体を伝播する能力 (病原体媒介節足動物＝ベクター)

★ **病原体** ウイルス
リケッチア
細菌
原虫
蠕虫

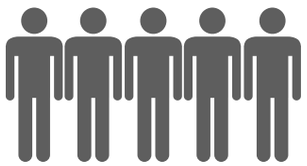
宿主 ヒト・家畜

マラリア



オンコセルカ症

デング熱



トリパノソーマ症

感染者数/年

千万人

吸血行動の分子基盤の解明は公衆衛生への波及効果が期待される

【吸血のメカニズムはベクター間で類似】

節足動物媒介感染症の拡がりやすさ

R_0: 基本再生産数（basic reproduction number）

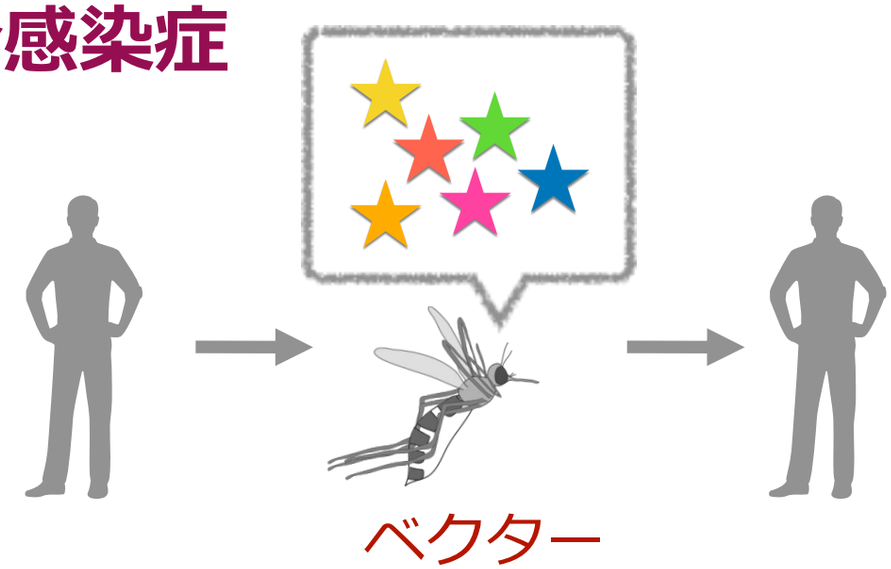
1人が平均何人に感染させられるか？

接触感染・飛沫感染等の感染症

インフルエンザ	1.5-3.5
COVID-19	2.1-3.2

※2021/4/19時点のRt=1.02
（国立感染症研究所HPより）

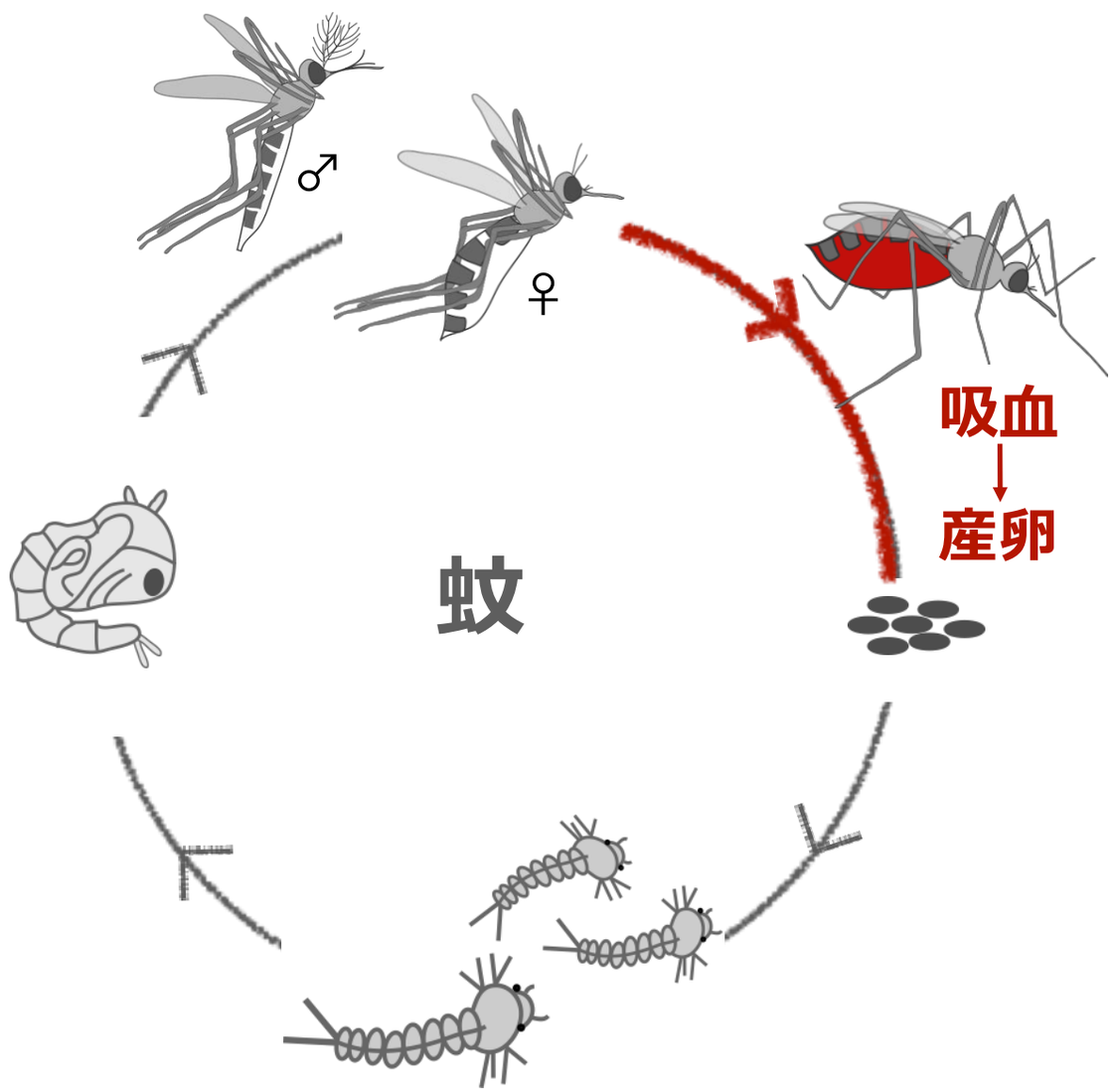
節足動物媒介感染症



マラリア	>200
デング熱の国内流行(2014)	7.78

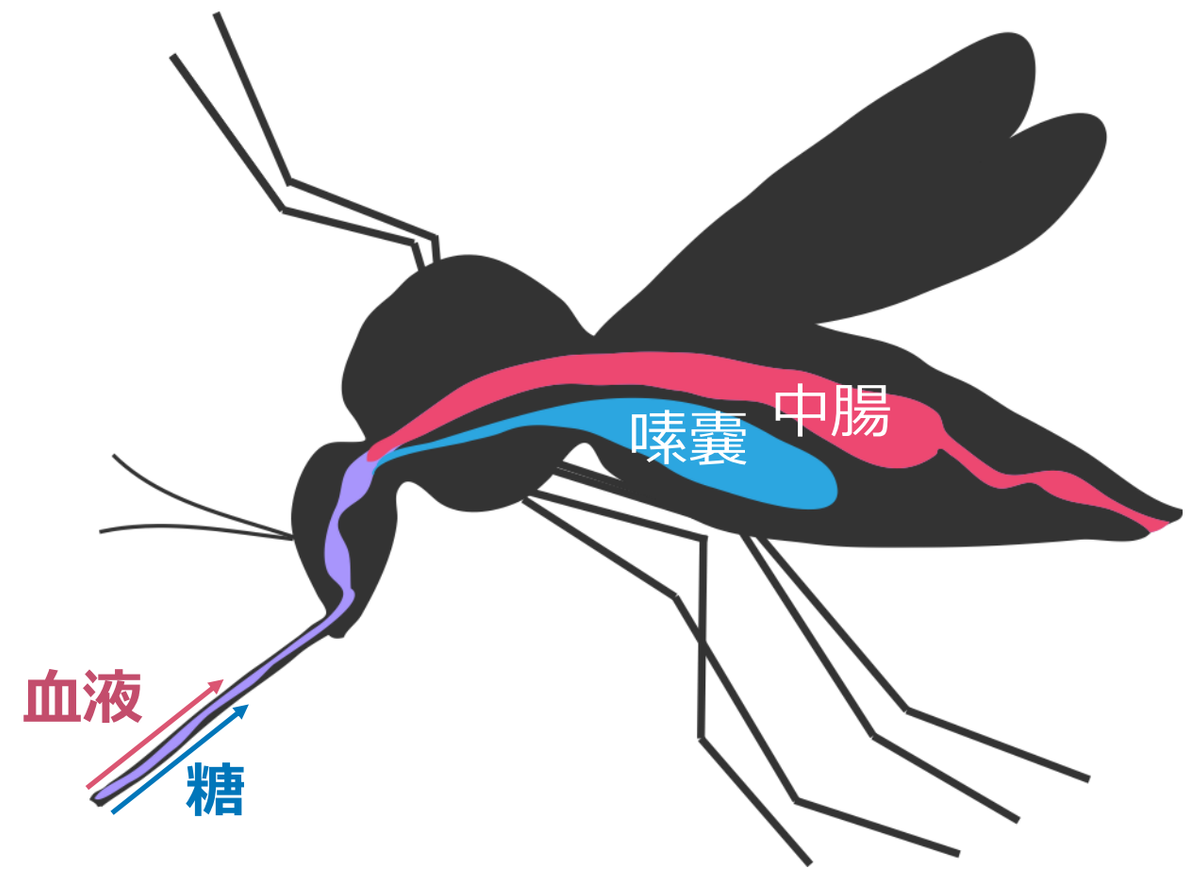
"マラリア感染者1人から200人の新たな感染者が生じる"

メス蚊は産卵のために吸血をする



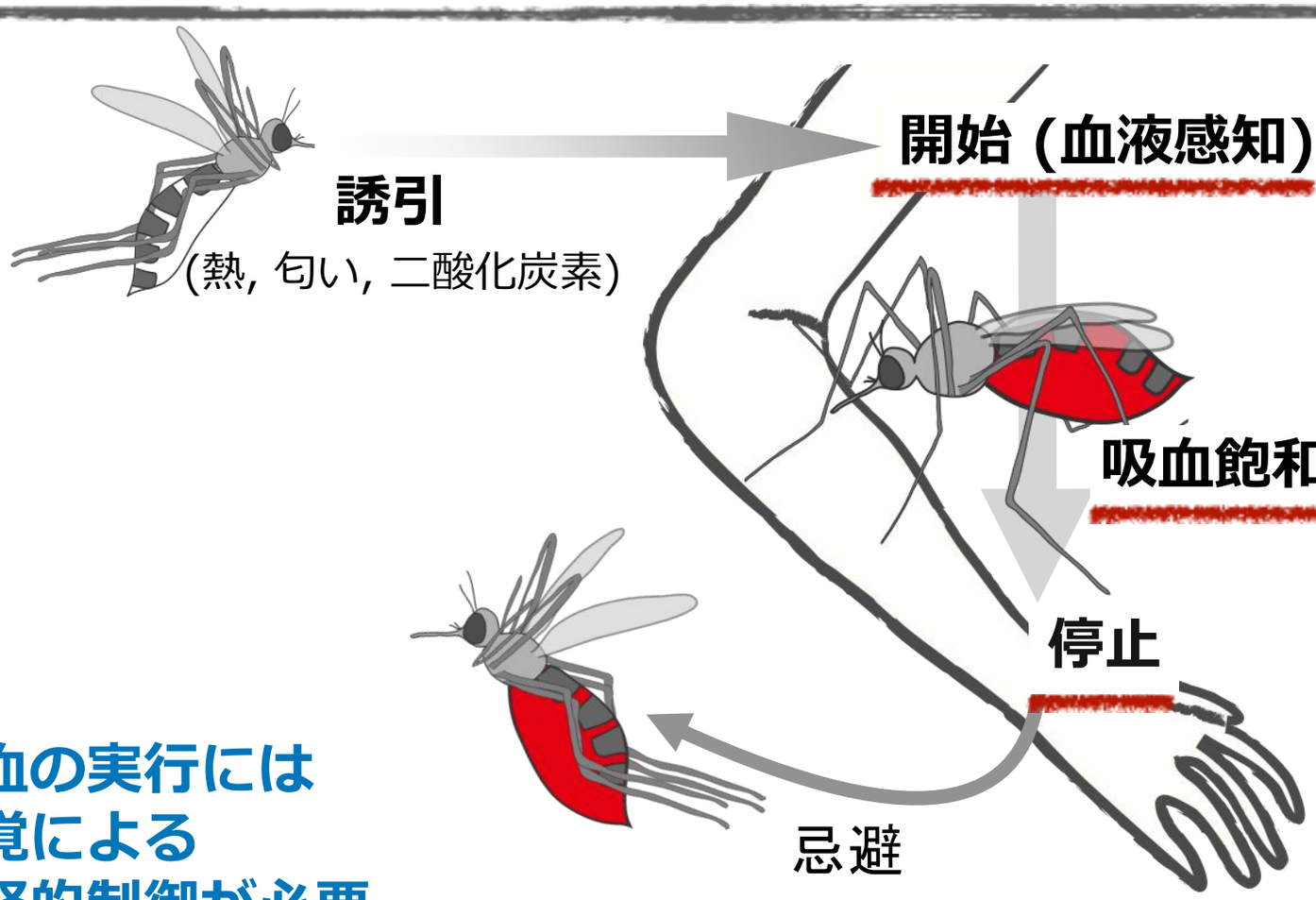
血液: 栄養豊富な食餌→卵形成

アミノ酸、コレステロール、脂質、微量元素



- 血液と糖は異なる器官へと運ばれる
- オス蚊は糖のみを摂取する
- 吸血に必要な時間は約2分間

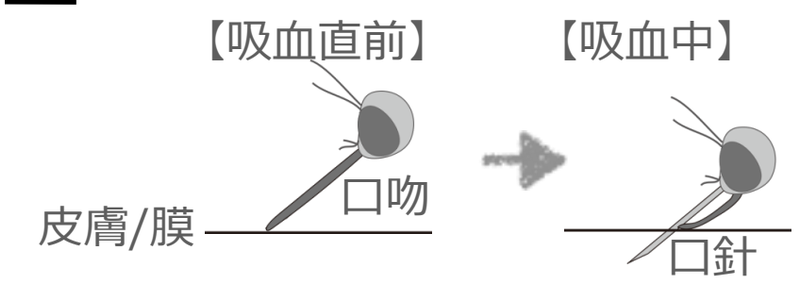
吸血行動は、複雑な段階を経て達成される



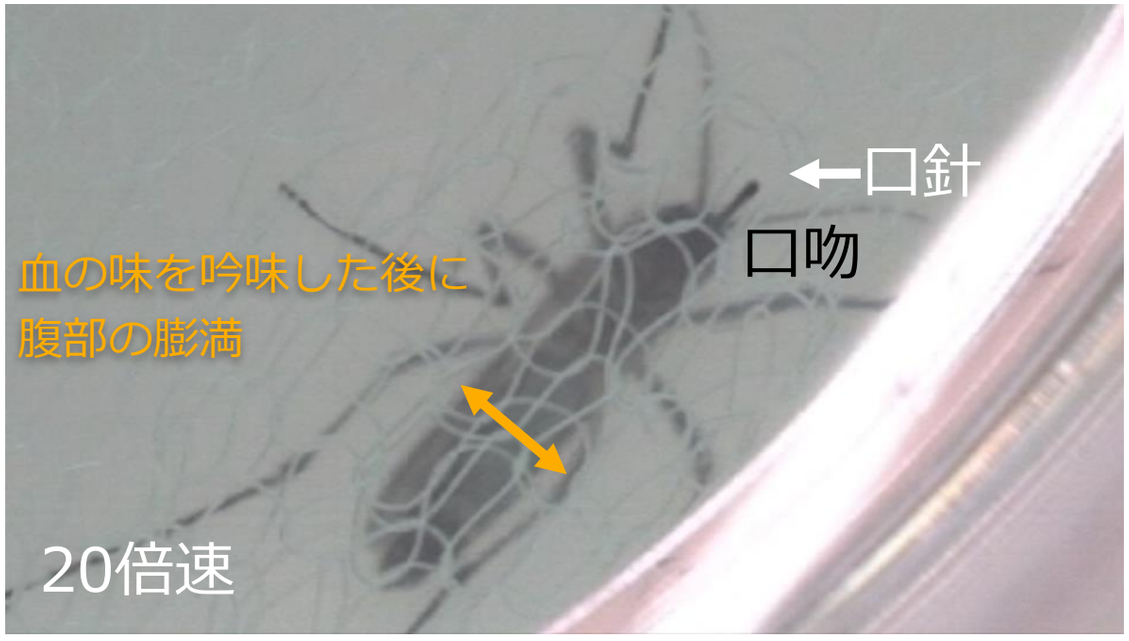
吸血行動

吸血行動は連続する
複数のステップから
構成される

口針を皮膚内に挿入して味見



**吸血の実行には
味覚による
神経的制御が必要**



研究目的：吸血を制御する味覚機構の包括的理解を目指す

【大目標】　吸血行動の分子基盤を解明したい！

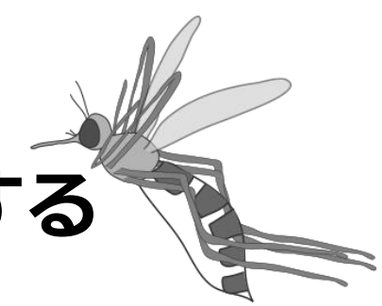
【中目標】

- どのような味覚制御が存在？
- 他知覚の影響は？

【小項目】

- ❶ 吸血促進機構：吸血開始を制御する分子・機構の同定
- ❷ 吸血阻害・停止機構：吸血停止を誘導する分子・機構の同定
- ❸ 味覚受容体：吸血に関与する受容体の網羅的探索
- ❹ 他知覚と吸血行動：嗅覚・二酸化炭素・腹部伸展等受容との相互作用

4つの柱で、味覚機構を多角的・包括的に理解する



Aedes aegypti

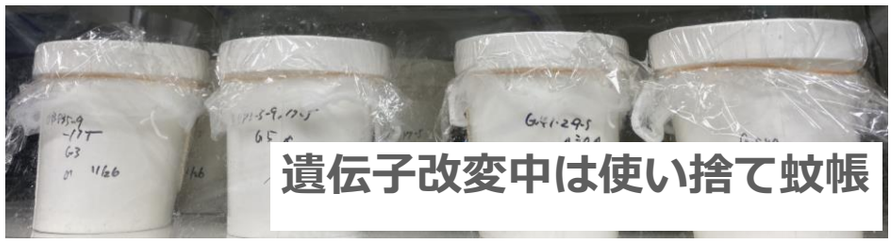
ネッタイシマカ（ヤブカ属）

公衆衛生上最も重要な蚊種の一つであり、研究基盤が整っている

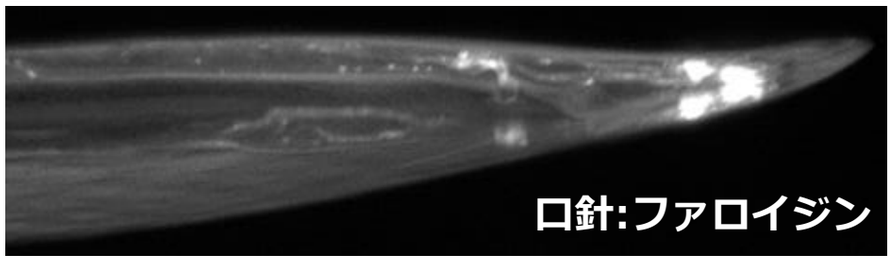
- **生態その他**
  - ✓ 熱帯・亜熱帯に生息
  - ✓ ヒト吸血嗜好性が強い
- **病原体媒介能**
  - ✓ デング熱
  - ✓ ジカ熱
  - ✓ フィラリア等
- **様々な技術が確立**
  - ✓ 実験室系統の存在
  - ✓ 乾燥卵での保存
  - ✓ 遺伝子改変・編集
  - ✓ 各種イメージング
  - ✓ 人工吸血

行動実験を行う蚊は
恒温インキュベータで飼育

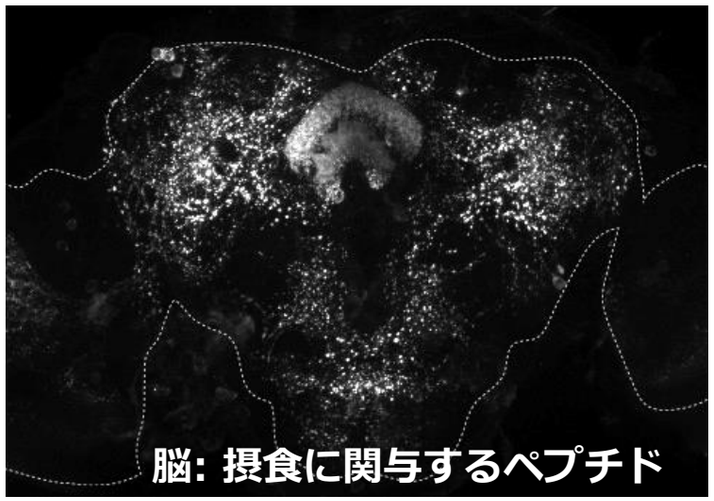
↑乾燥卵: 数ヶ月保管可能
↓幼虫飼育タッパー



遺伝子改変中は使い捨て蚊帳

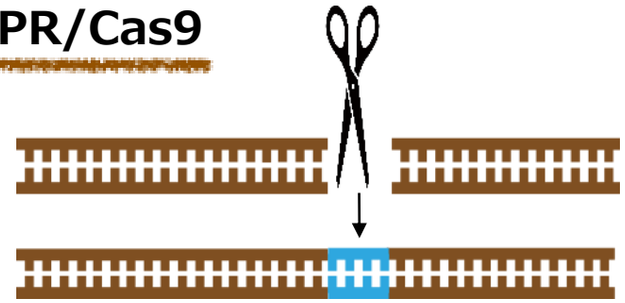


口針:ファロイジン



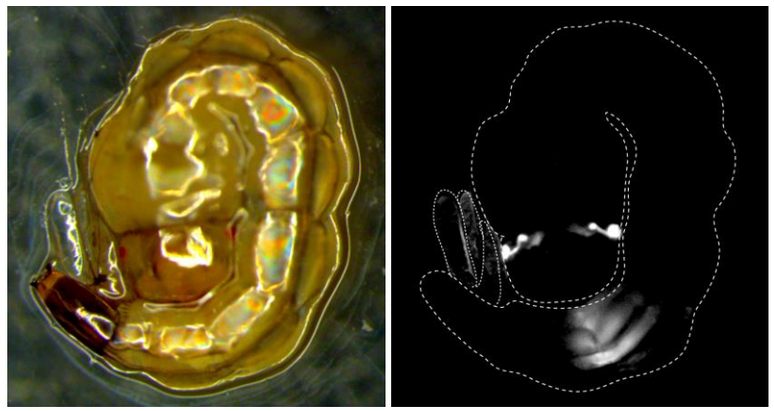
脳: 摂食に関与するペプチド

CRISPR/Cas9



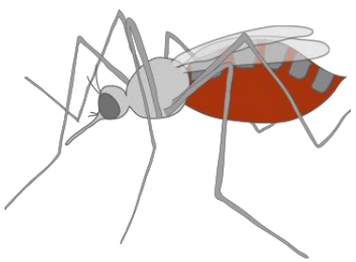
狙ったところでDNAの二本鎖を切断し
塩基の欠失・挿入やノックインを行う

眼が光るマーカーをノックインした幼虫

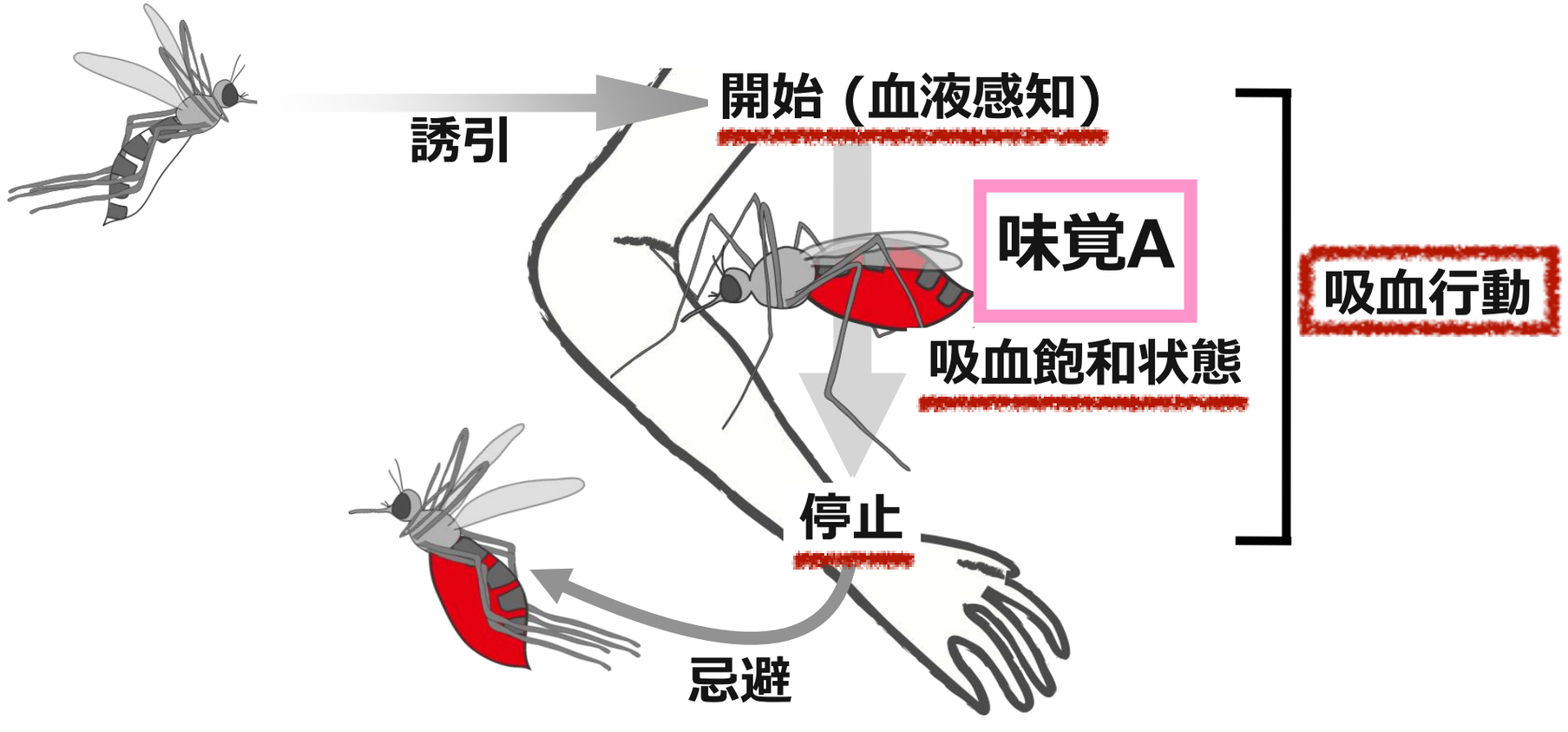


①吸血を正に制御する 味覚A が存在する

味覚A → 正の制御 → 吸血



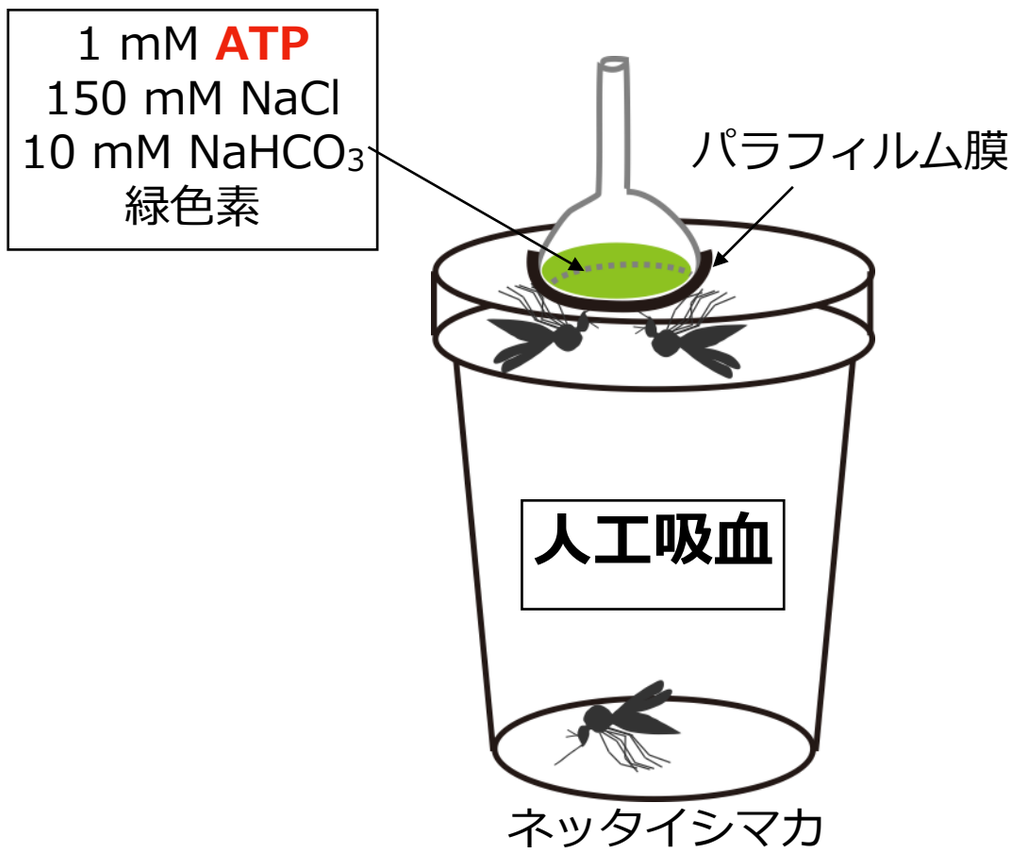
蚊は味覚Aを感知すると吸血を促進する



味覚A候補 アデノシン三リン酸（ATP）は吸血促進に働く

(1959, 1963)

呈示溶液 (お湯を循環させることで約42℃で保温)



ATP: 宿主血液の赤血球由来

(Sakuma and Kanuka, 2021)

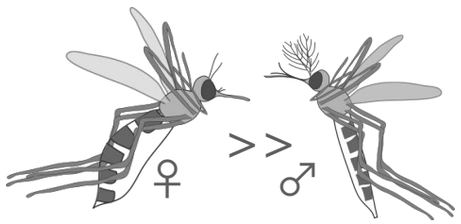
宿主血液内のATPを味覚受容することで吸血は促進する

味覚Aの受容体候補

味覚受容体Gr5は吸血促進に寄与する

P2X遺伝子を持たない昆虫においてATP受容体の実体は長年の謎だった

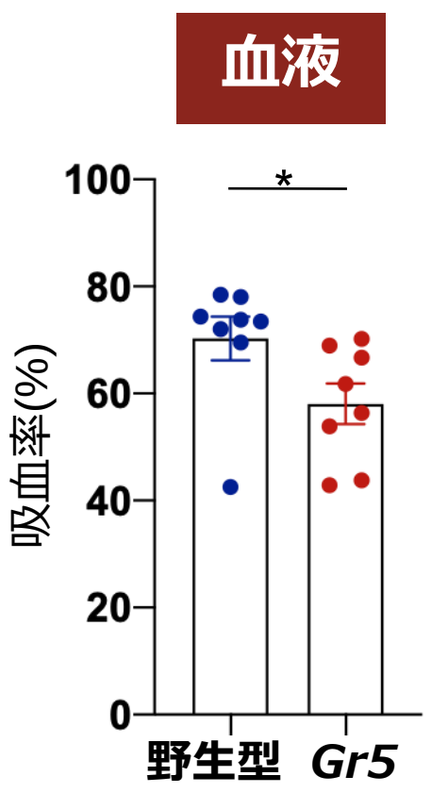
ネッタイシマカGr5

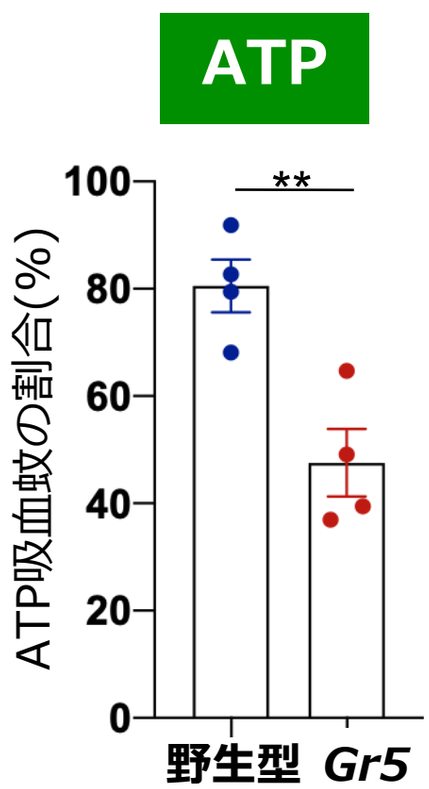


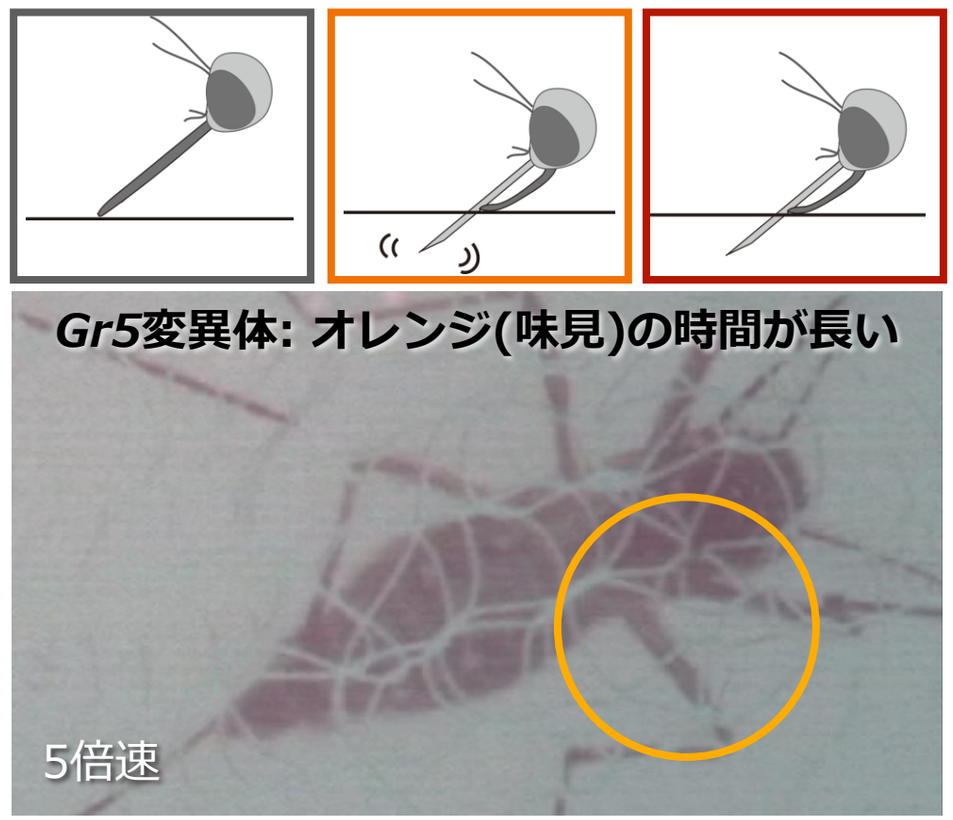
味覚受容体 (Gr)の1つ

口吻先端での発現 (Sparks et al., 2013)

CRISPR/Cas9システムで機能欠損ネッタイシマカを作製

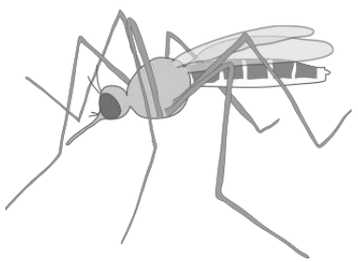






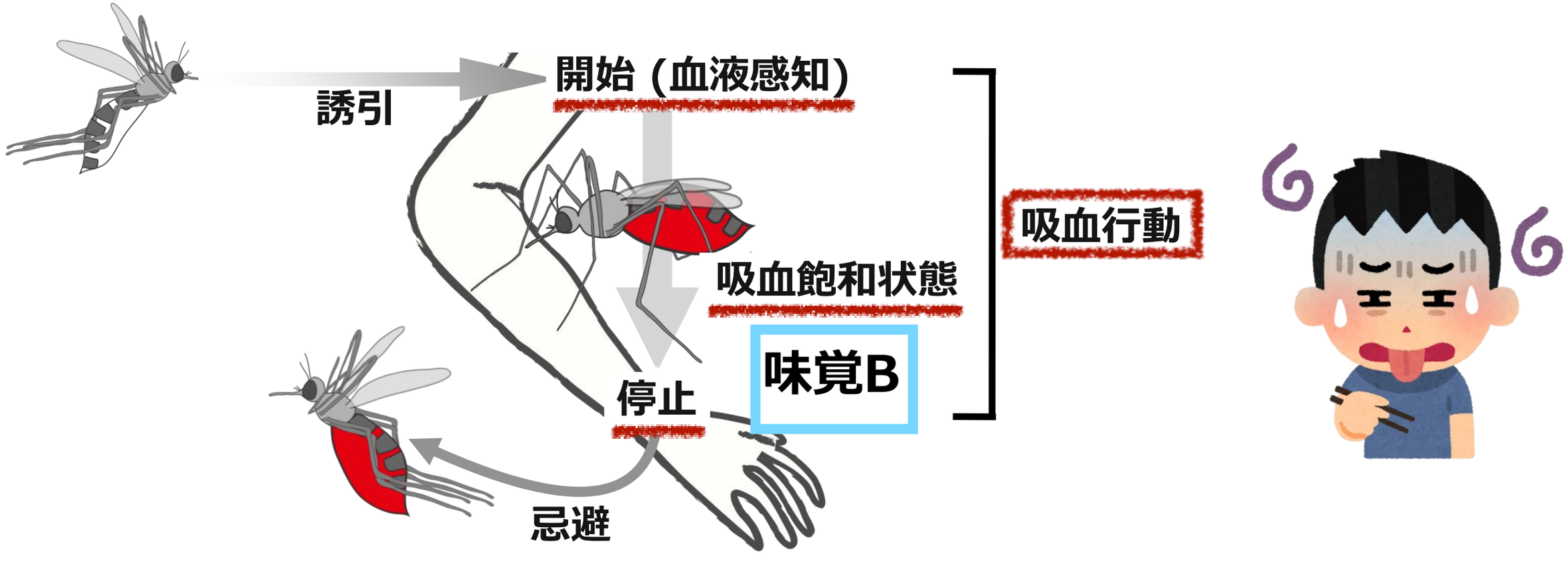
Gr5変異体は血液およびATPの受容に異常をきたした

②吸血を負に制御する 味覚B が存在する



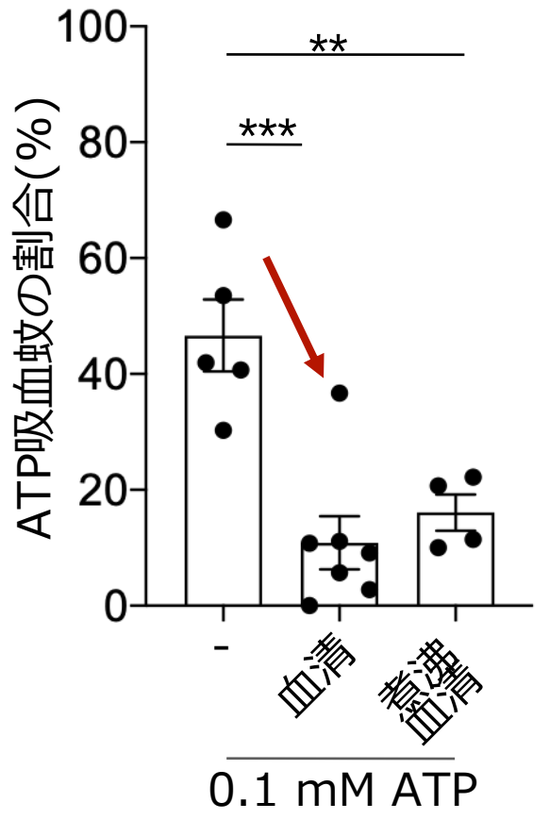
吸血 ⊣ 負の制御 味覚B

蚊は味覚Bを感知すると吸血を抑制する



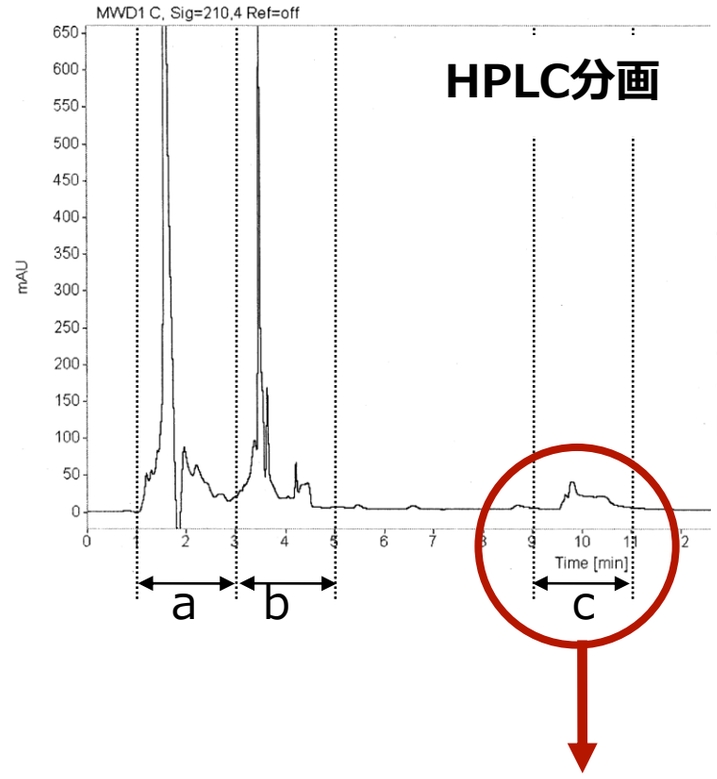
味覚B候補　血液中には吸血抑制成分も存在することを発見

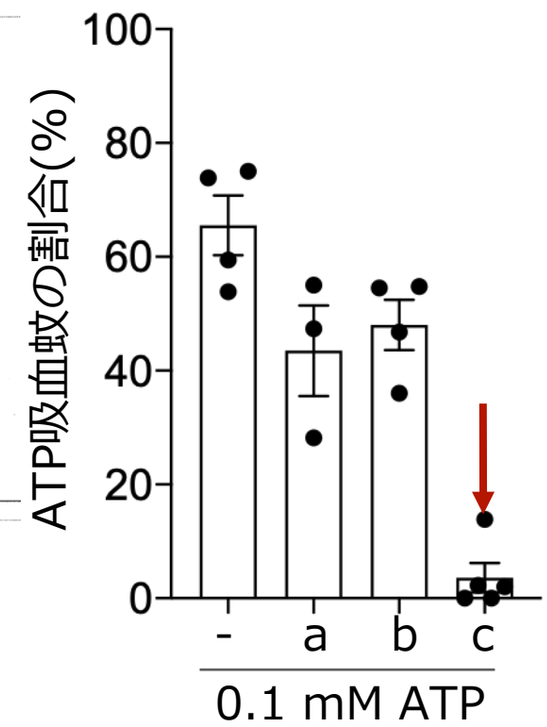
血清には吸血抑制能がある



- ✓ 非タンパク質性
- ✓ 多数の種で保存
  (ヘビ・マウス・ウサギ・ヒト血清で効果)

吸血抑制活性を持つ因子の同定





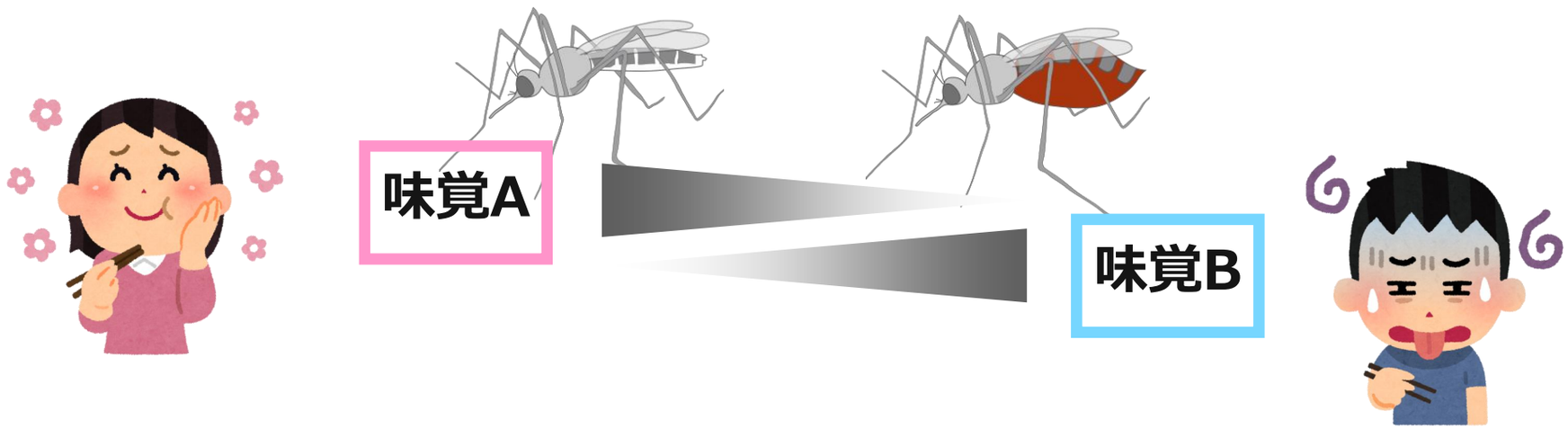
LC-MS/MSで主成分を同定中

吸血を促進するはずの血液に、吸血を抑制する能力がある！

味覚Bを理解することは満腹(飽血機構)の理解につながると期待される

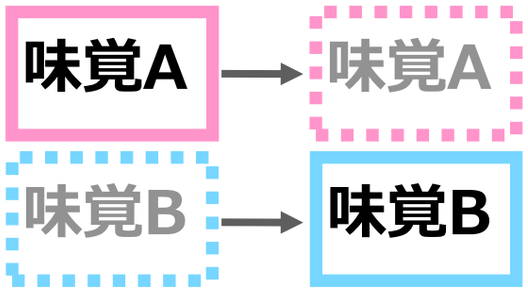
吸血における正・負の味覚制御と新たな疑問

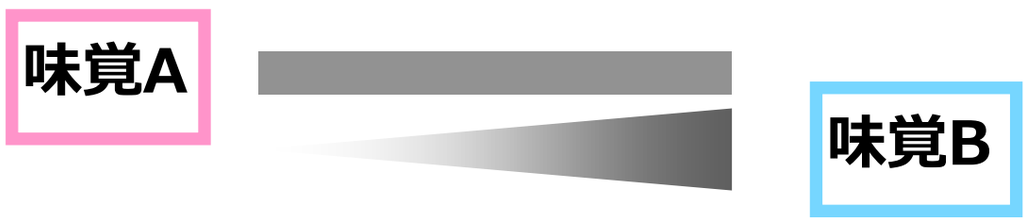
味覚A　ATP +受容体 (Gr5) —正の制御→ 吸血 ⊣負の制御— 血清成分　味覚B



<u>新たな疑問</u>

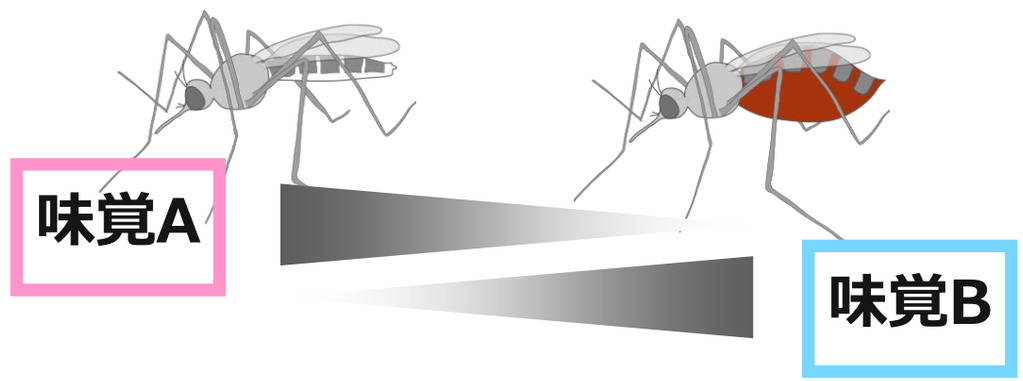
1. 吸血進行に伴って味覚Aは不活性化・分解する？
2. 吸血進行に伴って味覚Bは活性化・蓄積する？
3. 味覚Aの強度は変わらず、味覚Bが吸血進行に伴って優位になる？





吸血行動の理解から応用へ

味覚A　ATP +受容体 (Gr5) —正の制御→ 吸血 ⊣負の制御— 血清成分　味覚B



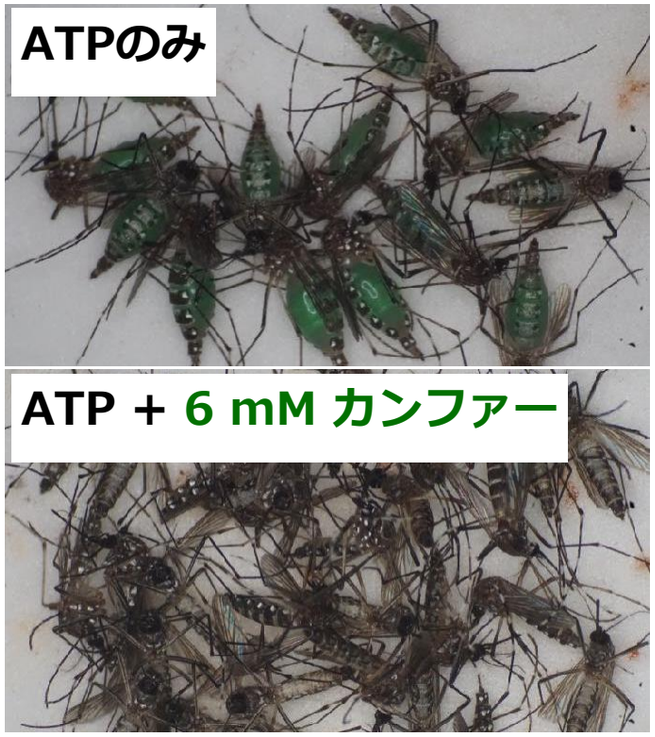
味覚C

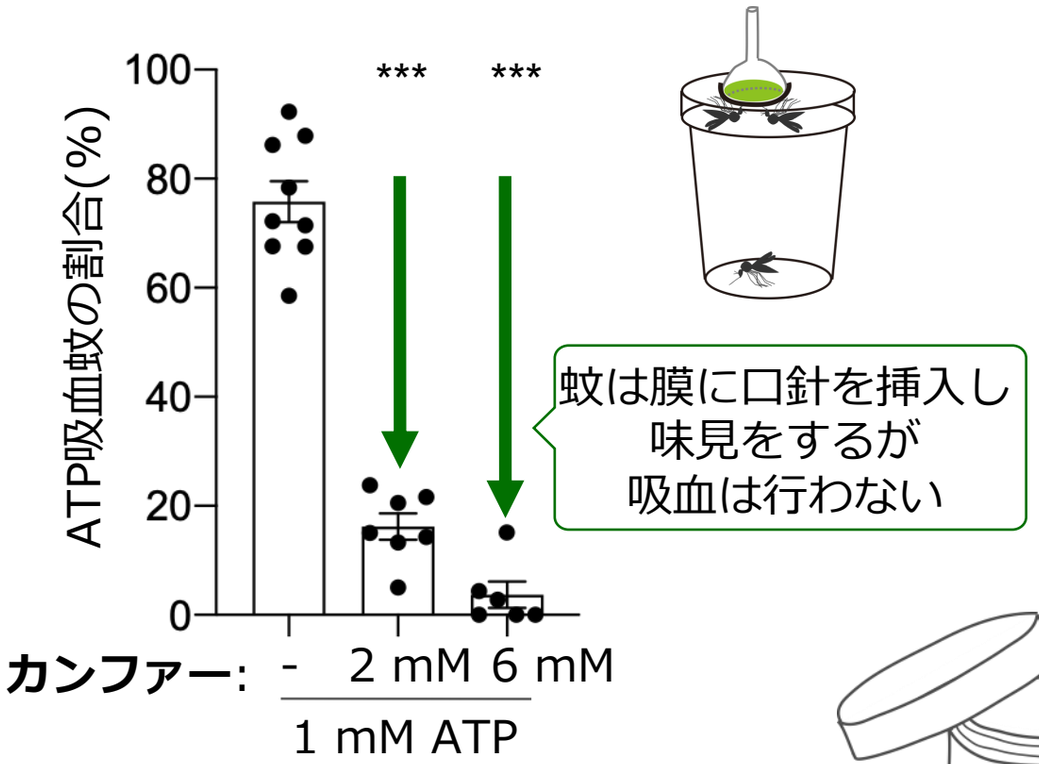
【味覚C入り人工血液】

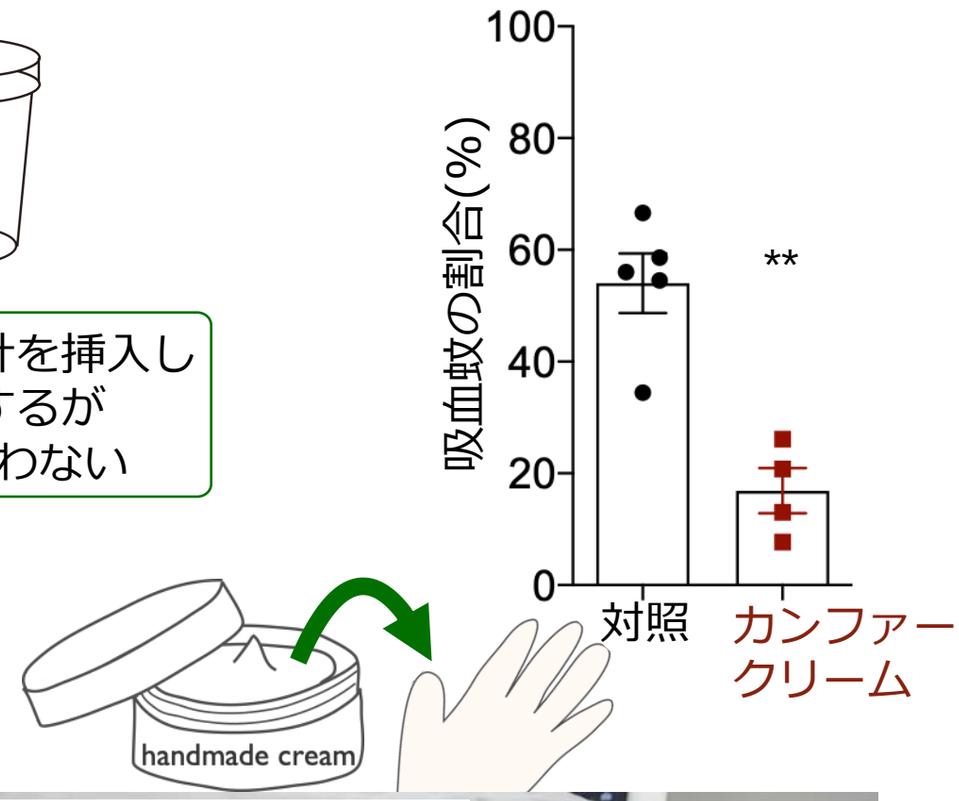
吸血を人為的に操作する:
<u>正の制御を負に調節する</u>因子を活用

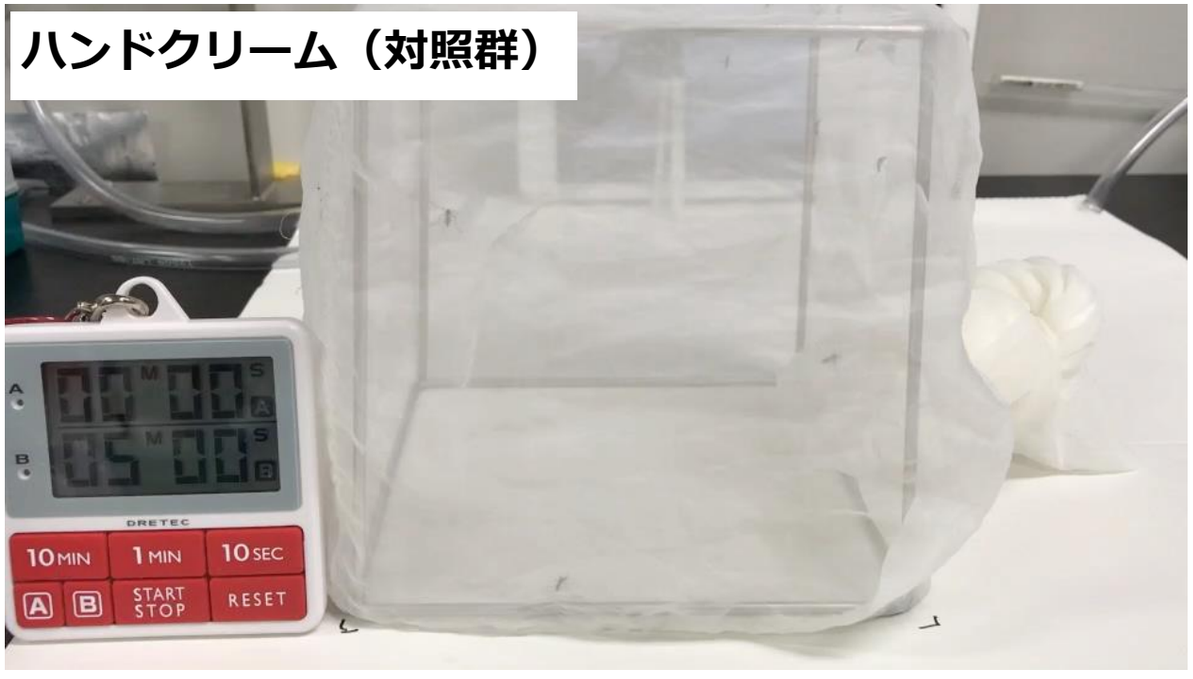
カンファー(苦味物質)はATP吸血を抑制する

カンファー: クスノキ精油、血行促進作用などにより多くの医薬部外品に含まれる









本研究の発展性と波及効果

4つの柱で、吸血を制御する
味覚機構を包括的に理解

❶ 吸血促進機構
ATP, Gr5

❷ 吸血阻害・停止機構
血清因子, 苦味物質

❸ 味覚受容体
糖受容と区別

❹ 他知覚と吸血行動
嗅覚・CO_2・腹部伸展

【長期にわたる挑戦的研究】

モデル生物でないため時間・労力を要する

新規概念の吸血制御様式の提案

創発的研究支援事業の理念・制度設計だからこそ実現可能

ベクターコントロール

・2度目以降の吸血を阻止する囮
・味覚に作用する新規忌避剤
・他吸血節足動物への応用

神経科学

・行動制御の正・負の機構の理解
・正・負の制御の相互作用の理解
・外部情報と自己状態の認識

エコロジー・進化

・吸血の起源と進化
・宿主と吸血の関係性
・蚊種と吸血の関係性
・外部環境と吸血

病原体媒介蚊の制御と生物の摂食に関するエソロジー分野への貢献へ！