

講演番号：2H07-17

質疑応答日時、会場：3月19日 13:30～ ミーティングルーム H

熱帯熱マラリア原虫が産生する Histidine-rich protein 2 の病原性メカニズムの解明

Pathogenic mechanism of Histidine-rich protein 2 produced by *Plasmodium falciparum*

○岩崎 崇^{1,2}、金山 葉瑠¹、下田 麻由²、河野 強^{1,2} (1鳥取大・農、2鳥取大院・持続)

○Takashi IWASAKI^{1,2}, Haru KANAYAMA¹, Mayu SHIMODA², Tsuyoshi KAWANO^{1,2} (¹Tottori Univ., ²Grad. Sch. Tottori Univ.)

熱帯熱マラリアは、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) がヒト赤血球に感染することで致命的な重症化を引き起こす深刻な感染症である。一方で、マラリア Histidine-rich protein 2 (HRP2) は、熱帯熱マラリア原虫がヒト赤血球に感染した際に、ヒト血中に多量に分泌されるタンパク質である。これまでマラリア HRP2 は感染診断の際の血中マーカーとして研究されてきたが、本研究ではマラリア HRP2 が様々なヒト細胞に取り込まれ、細胞内で基底レベルのオートファジーを阻害することで細胞毒性を示すことを明らかにした。特に、マラリア HRP2 は、熱帯熱マラリア原虫が感染したヒト体内と同じ濃度 (90-100 nM) においても毒性を示したことから、自然界において病原性因子として機能していることが示唆された。また、血清タンパク質濃度が低い場合は、マラリア HRP2 の細胞膜透過と細胞毒性が増加することを明らかにした。この結果は、栄養失調状態のような血清タンパク質濃度が低い状態では、マラリア HRP2 の危険性が高まることを示唆しており、実際に栄養失調状態ではマラリア感染による致死率が高まるという事実と一致する。さらに本研究では、マラリア HRP2 の細胞毒性には Ca^{2+} イオンが必須であることと、金属イオンキレート剤：エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) がマラリア HRP2 の細胞毒性を抑制することを発見した。EDTA はすでに金属関連疾患に対する医薬品として承認されていることから、マラリア HRP2 に対する有力な治療薬として期待される。

本研究では、これまで単なる血中マーカーとして考えられてきたマラリア HRP2 が、熱帯熱マラリアの重症化に関与する新たな病原性因子である可能性を明らかにした。さらに本研究は、マラリア HRP2 の細胞毒性メカニズムとその抑制方法を明らかにしたことで、熱帯熱マラリアの重症化を防ぐ治療法の開発に大きく貢献すると考えられる。

Plasmodium falciparum causes serious malaria symptoms. *P. falciparum* produces and secretes histidine-rich protein 2 (PfHRP2) in large amounts into human blood when *P. falciparum* infects human erythrocytes. Thus, PfHRP2 is well known as a diagnostic marker for malaria infection. However, here we identified PfHRP2 as a new pathogenic factor produced by *P. falciparum*. PfHRP2 showed cell-penetration and cytotoxicity against various human cells. The cytotoxicity of PfHRP2 required Ca^{2+} ion and was suppressed by ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Our findings suggest that PfHRP2 plays as a pathogenic factor in *P. falciparum*-infected patients and EDTA is a promising candidate of the therapeutic reagent to suppress the PfHRP2 pathogenicity.

malaria, histidine, cell-penetration

発表責任者：岩崎 崇 (itaka@tottori-u.ac.jp)