

動物性蛋白質資源の生産向上研究グループ総括

原虫病研究センター センター長 五十嵐 郁 男

原虫病は世界的規模で人や動物に大きな打撃を与えており、特に開発途上国では動物性蛋白質資源の生産の重大な障害となり、動物性蛋白質資源の低い生産性の大きな要因ともなっています。しかしながら、細菌に効果のある抗生物質は原虫病に対してほとんどが無効であり、また予防効果のあるワクチンの開発も進んでいないのが現状であります。したがって、原虫病の制圧は、開発途上国さらに先進国の安全な動物性蛋白質資源確保に必須な重要研究課題であります。このような背景から、本プログラムの「動物性蛋白質資源の生産向上」研究グループでは、原虫のゲノムや抗原機能解析、原虫の宿主細胞侵入機構の解明、原虫病に対する薬剤・ワクチン開発、家畜生産病の予防などの研究を推進することにより、新たな原虫病に対する治療や予防法の開発について検討を行いました。また、牛の飼養管理システムを構築し、新たな生殖・成長技術の開発を行うことによって、健康な家畜を効率よく生産するための検討も進めました。その結果、原虫の遺伝子解析により、多くの診断や予防に重要と考えられる有用な遺伝子が見つかり、診断法の開発やワクチン開発のための基礎的研究が促進されました。また、原虫と宿主細胞の相互関係の解析により、侵入や増殖に関連する因子の解析が推進され、今後の応用開発が期待されます。また、新たな自殺型原虫ワクチン開発の基礎研究が進展したが、実際に応用されるためには解決すべき多くの検討課題が残されています。また、繁殖機能を阻害している因子、機構が明らかになり、今後、健康で泌乳繁殖能力の高い乳牛の生産に活用されることが期待されます。

(1) 原虫のゲノム解析とその機能解析

タイレリア原虫、バベシア、トキソプラズマ原虫等の全遺伝子を解析することにより、原虫の進化の過程や地域的な遺伝子の変異、原虫の分類学的位置が明らかになった。また、遺伝子の機能を解析するために、外来遺伝子の導入やRNA干渉等の原虫遺伝子の改変技術も開発され、今後の原虫病に対する診断、予防のための重要なツールとなった。例えば、トキソプラズマ原虫の14本の染色体の中で、Iaという最も小さい染色体が、原虫の進化の過程で、最も良く保存されていることが初めて明らかになった。また、トリパノソーマ原虫ミトコンドリアに局在するP0蛋白質のクローニング、分子性状解析並びにそのRNA干渉を行ったところ、本蛋白質の発現抑制は致死的事であることを解明した。更に、原虫のcDNAライブラリーと免疫血清を用いたイムノスクリーニングにより、多数の遺伝子が解析され、診断法の開発、治療薬や新規ワクチンの開発に応用された。

(2) 原虫 - 宿主細胞の相互作用の解析

多くの原虫は宿主動物の細胞に侵入・増殖することにより、宿主動物に病害を与えるが、その侵入機構、関与する因子についてはまだ明らかにされていない。本プログラムでは、バベシア、マラリア原虫、リーシュマニア原虫の宿主細胞への侵入機構について、遺伝子改変マウスならびに培養原虫を用いて解析を行った。その結果、 α -tocopherol transfer protein (α -TTP) 遺伝子欠損マウスがマラリア感染に対して有意な抵抗性を示すこと、 α -TTP活性の抑制とクロロキンの併用がマラリア感染に対しより効果的な治療法になる可能性が示された。また、バベシア原虫の赤血球への侵入に α 2-3結合型糖鎖が重要であることがグライコフォリンA欠損マウスを用いて明らかになった。更に、牛および馬のバベシア培養原虫を用いてシアル酸が赤血球への侵入に関与することが明らかになった。ヘパリン、赤血球膜コレステロール、カルシウムイオンもバベシア原虫の赤血球侵入に関与する事が明らかにされた。リーシュマニアが宿主細胞に侵入する際に、原虫のポリガラクトタンと宿主細胞のガレクチンが関与することが明らかになった。また、ウシ及びウマバベシア原虫の試験管内培養を用いて新規薬剤を探索したところ、ヘムの重合化を阻害するArtesunate, Triclosan, ClotrimazoleやKetoconazole等の薬剤がバベシア原虫の赤血球内増殖を抑えることが明らかとなった。

(3) 原虫に対するワクチンの開発研究

原虫の複雑な生活環、免疫回避機構、抗原変異等の理由により、原虫に対するワクチンは未だ実用化されたものは少ない。本プログラムでは、病原性や原虫の生存・増殖に関与する遺伝子を改変し、安全性を高めた自殺型生ワクチンとしての効果を検討した。その結果、テトラサイクリン誘導型自殺トリパノソーマ原虫が、生ワクチンとして機能できることを明らかにした。また、トキソプラズマの宿主細胞侵入に必須であるTgMIC2過剰発現トキソプラズマは細胞侵入能および病原性が低下し、弱毒化されていることが明らかとなった。さらに、異種遺伝子発現用原虫ベクターの開発が試みられた。トキソプラズマ原虫に近縁なネオスポーラ原虫とクリプトスポリジウム原虫由来のワクチン候補遺伝子をそれぞれトキソプラズマ原虫ベクターに導入したところ、天然型抗原に類似した組換えタンパク質の発現が可能であることが示唆された。さらに、トキソプラズマ原虫ベクターはサイトカインなど生理活性物質の発現にも有効であることが示された。

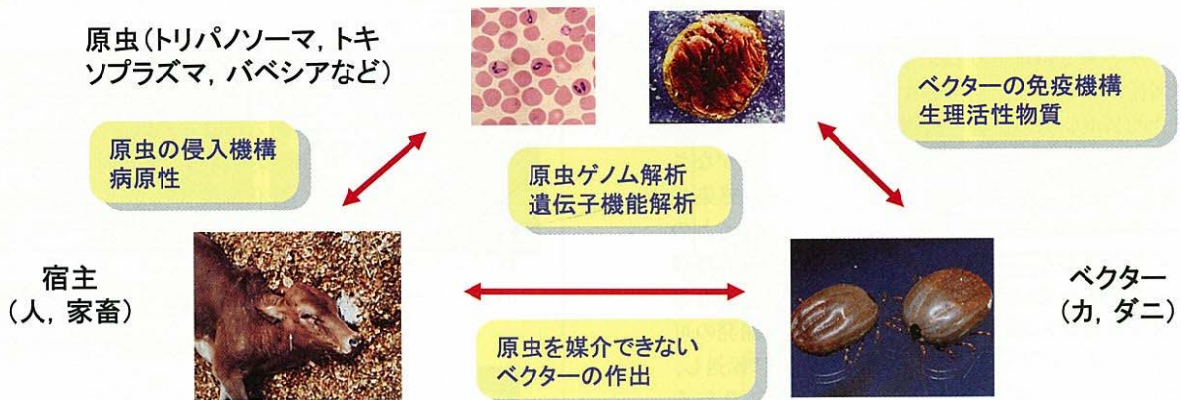
(4) 現代の高泌乳牛の健康医科学と新しい生殖技術の構築

乳牛は出産直後から乳を大量に出し続け、次に再び妊娠する様に改良されて来たため、母体に多大な負荷がかかり、出産後には、母体は感染症を含む多様な疾病に侵されることが多く、酪農家の経済的損失の7割以上がいわゆる周産期病に関係している。そこで、健康で泌乳繁殖能力の高い乳牛の生産のための繁殖飼養に関する群管理システムおよび新しい生殖技術の開発について検討した。その結果、乳生産のための肝機能に過大な負荷がかかり、インスリン様成長因子等の代謝因子の分泌が抑制され、生殖機能の回復を阻害することを明らかにした。また、乳牛の卵巣機能について、卵胞が2つ選抜され排卵に至る現象と、妊娠ホルモンを分泌する黄体が妊娠不成立の際に退行する直前に劇的に血流増加が起きるといふ生殖生理学上極めて重要な2つの現象を発見した。

将来への展望

原虫病研究センターは、我が国の獣医・農学系大学で唯一の家畜原虫病に関する研究拠点として、国内外の研究機関との連携により、原虫病に関する総合的研究をリードしてきました。原虫病研究に必要な教員ならびに施設は国内では最も充実している研究センターであることは、医学・獣医学の寄生虫学分野でも十分に認知されており、今回の21世紀 COE プログラムにより、東京大学医科学研究所や Sanger Centre 等国内外の大学や研究所と原虫ゲノムの解析に関する共同研究、原虫病ワクチン開発に対する新たな概念の提唱、若手人材の育成が更に促進され、国際的にも高い評価を受けています。現在、医学・獣医学科分野では寄生虫・原虫学分野の教員は減少傾向にあり、その中で原虫研に対する期待、要請は年々高まっており、国内外の研究機関との共同研究の推進、大学院教育や国際協力機構（JICA）との連携による研修コース等の若手研究者の育成、開発した技術の現場への移転、国際獣疫事務局（OIE）などのレファレンスセンター等の認定取得により、世界的な原虫研究拠点として更なる発展を期して行くことが重要と考えられます。

原虫病制圧戦略



新たな診断法、治療薬、ワクチン開発

地球規模での疫学調査
流行地での治療・予防
海外からの原虫病の侵入を阻止