

夢のワクチン 自殺原虫ワクチン開発構想

帯広畜産大学 原虫病研究センター

連絡先:
センター長:五十嵐 郁男
〒080-8555帯広市稲田町西2-13
Tel.:0155-49-5641
Fax:0155-49-5643
E-mail: igarcpmi@obihiro.ac.jp

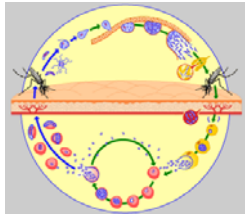
SARSより怖い？原虫病

原虫が動物や人に感染することによって引き起こされる疾病(原虫病)は、おそらく地球上に動物や人類が誕生したころから存在し、科学技術が高度に発展した現在においてもなお、毎年世界中で発生しつづけている。昨年度のトリパノソーマ症、マラリアおよびレーシュマニア症罹患者数は全世界で4,688万人(内死亡者数125万人)であった(WHO調査)。例にあげた3種類の原虫病は人に重篤な症状を引き起こすため、比較的正確な発生状況が報告されている。一方、気づかないうちに感染し、加齢や他の疾病によって免疫力が低下した際に病気を起こすトキソプラズマ(推定感染率~30%)、ひどい下痢を引き起こすが、成人の致死感染は稀なアメーバ、家畜のみに感染する原虫(タイレリア他)などの被害状況の把握は事実上不可能に近い。厄介なことに、多くの原虫病はひとたび感染すると完全に体内から原虫を排除することが困難である。つまり、一度感染したら最後、死ぬまで原虫を体内に持ったまま、常にその脅威におびえながら生活しなくてはならないのである。現在猛威をふるっている新型肺炎(SARS)でさえ、いったん感染し、快復した人が生涯病原体保有者になることはないというのに。。。

なぜ無くならない？原虫病

1) 複雑な感染経路(生活環)

吸血昆虫体内・人や動物の細胞内・血液中などを転々としながら、子孫を増やし続けるので、感染経路の遮断が困難です。
(下図:マラリア原虫の生活環)



2) 巧みなサバイバル戦略

トリパノソーマは細胞表面に変化自在の分子の鎖をまとぐことで、トリパノソーマに障害を与える宿主の免疫作用から逃れることができる。他の原虫もそれぞれ多様で巧妙なサバイバル機構をもっています。

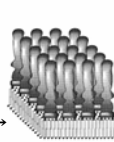


トリパノソーマ



表面の分子鎖

分子鎖の構造→



3) 人(動物)との類似性

原虫細胞は我々の体を構成する細胞とおなじ真核細胞です。したがって、原虫に害のある薬剤は動物細胞に対しても深刻な副作用がある場合が多く、抗原虫薬の開発を困難にしています。



トリパノソーマ

現在、原虫ワクチンの成功例や副作用の少ない薬剤が殆ど無いのはこれらの性質によります。

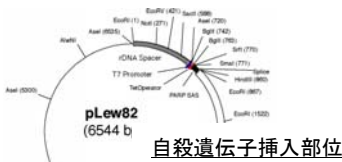
1回原虫に感染した人は2度と同じ原虫に感染しない？自殺原虫によるワクチン開発構想

多くの原虫病では、快復後も体内から原虫が完全に排除されませんが、体内に原虫を保有している人(動物)は同種原虫の再感染に対して抵抗性になることが知られています。この現象を専門用語で「感染免疫」と呼びます。それならば、人や動物に病気を起こしにくくした(弱毒化した)原虫を感染しておけば、原虫病に罹らずにすむのでは？と思われるかもしれませんが、しかし、体内に原虫を持ちつづけていることは、たとえそれによって重篤な原虫病に罹らずにすんだとしても決して良いことはいえないのです。健康なときはおとなしくしていた原虫が、加齢や他の病気などによる免疫力の低下をきっかけに、いつ何時暴れだすか分からないのです。そこで我々研究グループでは、遺伝子工学的技術を駆使し、必要に応じていつでも殺すことができる弱毒化原虫を作製できれば、新規の安全かつ効果的な原虫ワクチンが創造できるのではと考えました。

これを我々は、**自殺原虫ワクチン**と呼び、現在、原虫への自殺遺伝子導入法や導入した自殺遺伝子のスイッチオン・オフの制御法などについて基礎的検討を行なっています。

自殺遺伝子導入・発現法の検討例

スイッチオン→(例)有害蛋白遺伝子をスイッチオンすることで原虫を自滅させる。

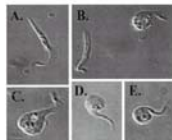


自殺遺伝子挿入部位



トリパノソーマ用テトラサイクリン誘導性蛋白発現プラスミドベクター pLEW82の模式図(左)、およびpLEW82/GFPを用いてGFPを発現し緑色蛍光を示すトリパノソーマ(右)。自殺遺伝子の発現も同様に行なうことができる。

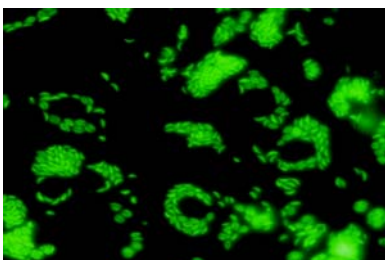
スイッチオフ→(例)必須遺伝子をスイッチオフすることで原虫を自滅させる。



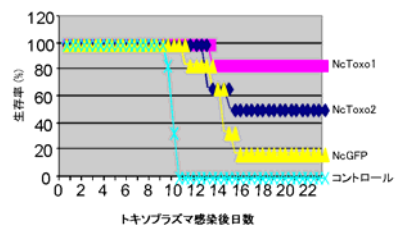
テトラサイクリン誘導性RNAiによって細胞骨格蛋白質(TUB)の発現を抑制することによって、形態異常(円形化)し、死につつまるトリパノソーマ(図B右、図C,DおよびE)(井上ら, Mol. Biochem. Parasitol., 120:309-313, 2002にて報告)。

迅速で簡便なトランスジェニック原虫作製法の開発

これまでに数多くのウイルスや細菌などが遺伝子発現用或いは生ワクチン用ベクターとして研究・開発されているが、いまだ有効な原虫ベクターは開発されていない。そこで、本研究では遺伝子発現用或いは**自殺型生ワクチン**用の原虫ベクターを開発するためにトキソプラズマ原虫のベクター化を試みた。その第一歩として、薬剤耐性遺伝子と自然発光遺伝子を選択マーカーとした迅速で簡便な組換えトキソプラズマ原虫作製法を確立した(玄学南ら、投稿準備中)。



(左写真)
高い効率で緑色蛍光蛋白質(GFP)遺伝子が導入されたトキソプラズマ。この方法によって、自殺原虫などのトランスジェニック原虫作製が容易になりつつある。



(上図)

弱毒原虫に強毒原虫由来の表面抗原蛋白質遺伝子を導入・発現し、生ワクチンとしての有用性を調査した結果、その有効性が明らかとなった。