

研究助成 2021 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

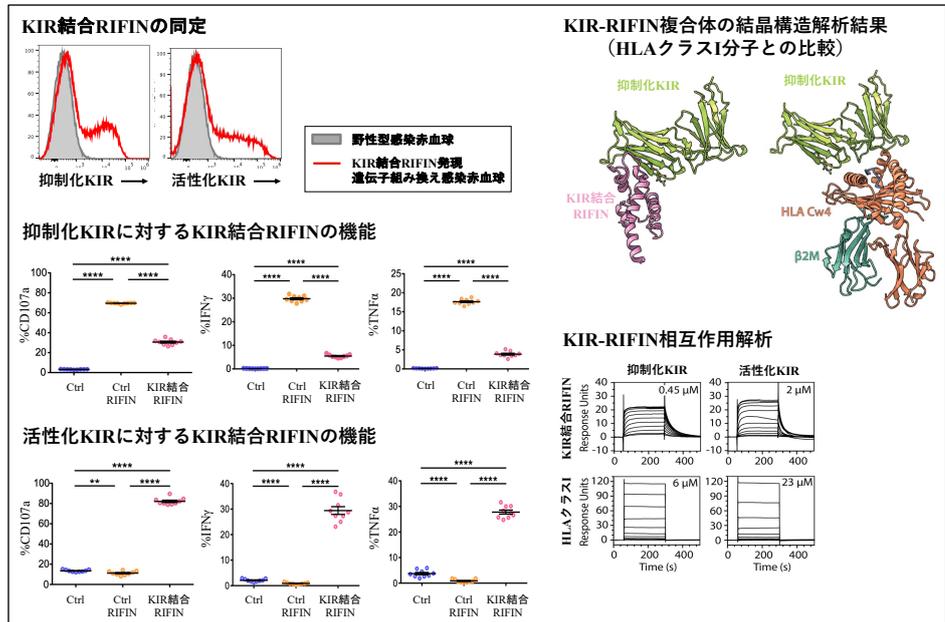
所属	大阪大学微生物病研究 分子原虫学分野
氏名	迫口 瑛史
研究テーマ	マラリア原虫と免疫抑制化受容体の相互作用の網羅的解析

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。（図表、写真などの貼付を含む）

マラリアは *Plasmodium* 属原虫感染による重症感染症だが、*Plasmodium falciparum*（以下、*P. falciparum*）感染による熱帯熱マラリアは特に重症化しやすく、さらに反復感染後も有効な獲得免疫が獲得されにくいことから、*P. falciparum* による積極的な宿主免疫逃避機構の存在が示唆されてきた。これまでの研究代表者らの研究で、*P. falciparum* 由来の RIFIN と呼ばれる赤血球表面抗原がヒト免疫細胞上の LILRB1 等の抑制化受容体と直接結合し宿主免疫細胞応答を抑制することで、積極的な免疫逃避機構を持つことが明らかになった（Nature, 2017, Nature, 2020, BBRC, 2021）。RIFIN とは、熱帯熱マラリア原虫ゲノム上で最大の多重遺伝子ファミリーを形成する赤血球表面抗原であり、一原虫あたり 150 種類以上の RIFIN 遺伝子が存在する。ところが、相互排他的発現様式により、それぞれの原虫は 150 種類からランダムに 2,3 種類の RIFIN しか発現しないため、RIFIN の網羅的機能解析は非常に困難であり、未だに全 RIFIN の 90% の機能は不明なままであった。

研究代表者はこれに対して、RIFIN の構造特異性に着目した遺伝子工学的手法により、*P. falciparum* 実験室株由来の全 RIFIN をカバーする RIFIN expression library というシステムを独自に樹立した。この library を導入した組み換え原虫感染赤血球と免疫受容体との相互作用解析により、RIFIN の免疫学的機能を網羅的に解析することを可能にした。この library を用いた網羅的解析により、今回新たに全体の 10% に相当する RIFIN が NK 細胞受容体である killer cell immunoglobulin-like receptors（以下、KIR）と結合することを明らかにした。KIR は抑制化・活性化受容体からなるペア型受容体であり、抑制化受容体の生理学的リガンドは HLA クラス I 分子であるが、活性化受容体のリガンドは多くの場合不明である。今回同定した KIR 結合 RIFIN の中には、抑制化・活性化受容体の両方に結合可能な RIFIN も存在し、実際にヒト NK 細胞を用いた機能解析により、これらの KIR 結合 RIFIN は抑制化・活性化受容体を介して、それぞれ抑制化・活性化シグナルを誘導することがわかった。さらに、KIR-RIFIN 複合体の結晶構造解析により、KIR は既知のリガンドとは異なる結合様式で RIFIN と結合し、KIR-RIFIN 相互作用は既報の KIR-リガンド相互作用の中で最も強力な結合活性を持つことが明らかとなった。

以上の結果から、研究代表者は KIR の初めての病原体由来リガンドとして RIFIN を同定した。



研究助成 2021 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	大阪大学微生物病研究 分子原虫学分野
氏	名	迫口 瑛史

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	<u>Sakoguchi, A.</u> & Arase, H. Mechanisms for Host Immune Evasion Mediated by <i>Plasmodium falciparum</i> -Infected Erythrocyte Surface Antigens. <i>Front Immunol.</i> 13, 901864 (2022)、査読あり
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年12月	第51回日本免疫学会学術集会、Akihito Sakoguchi, Immune activating receptors specific for variant surface antigens of <i>Plasmodium falciparum</i>
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023年中	本研究成果を投稿予定
2	2023年中	本研究課題と関連のある国際共同研究成果を投稿予定
3		
4		
5		
6		