

2016
Dec
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープンラボ

唾液の無い蚊はマラリアにほとんど感染しない

医動物学部門の山本大介助教、松岡裕之客員教授らと農業・食品産業技術総合研究機構の笠嶋めぐみ研究員らは、ハマダラカの唾液成分がハマダラカにおけるマラリア原虫の感染に重要なことを明らかにしました。その研究成果が *PLoS Pathogens* 誌に掲載されましたので、山本助教に研究の成果と意義を伺いました。

論文：Yamamoto DS, Sumitani M, Kasashima K, Sezutsu H, Matsuoka H. Inhibition of malaria infection in transgenic anopheline mosquitoes lacking salivary gland cells. *PLoS Pathogens*, 12(9): e1005872 (2016).

Q1. ハマダラカとは？

2014年の東京におけるデング熱流行や、最近の中南米でのジカ熱の感染拡大によって、感染症を媒介する衛生害虫（媒介者：ベクター）として蚊が注目されています。デング熱やジカ熱はネッタイシマカやヒトスジシマカなどのヤブカ類がベクターとして知られています。一方、ハマダラカは世界三大感染症の一つであるマラリアのベクターとして知られています。WHOの発表によると、2015年現在、マラリアは年間推定2億人以上の罹患者と40-50万人の死亡者を出しているといわれています。マラリアコントロール対策の一つとしてハマダラカの防除（駆除や制御）が重要視されています。このためハマダラカの吸血、生殖やマラリア媒介の機構を解析し、新しいマラリアコントロール対策を開発することが求められています。

Q2. 蚊の唾液腺とは？

ハマダラカの研究において、唾液腺は非常に重要な解析対象の組織の一つです。蚊の吸血はメスのみが、卵を成熟させるための栄養分を得るために行います。蚊のメス成虫の唾液腺には、抗止血作用、血管拡張作用、麻酔作用、抗炎症作用などの機能をもつ様々な唾液成分が蓄えられており、これらを口吻（口の器官）から宿主（人などの動物）の皮下に注入することによって円滑に吸血を行っています。これらの唾液成分は合成したタンパク質を用いて解析が進んでいますが、その一方で蚊の体内での機能解析はまだ進んでいません。また、ハマダラカの唾液腺はマラリア原虫（スポロゾイトとよばれる発生ステージ）が集積する場所でもあります。唾液腺に集まったスポロゾイトが吸血時に唾液と一緒に皮下に注入されることで、血を吸われた宿主はマラリアに感染します。スポロゾイトは唾液腺にしか集積しませんが、その機構は未知な部分がほとんどです。従って唾液腺を解析することで吸血やマラリア媒介を阻止する技術や血液凝固阻害剤などの薬剤開発が期待できると考えられています。

Q3. 今回の研究成果は何ですか？

上述の通り、蚊の唾液腺は重要な解析対象の組織です。本研究では、ハマダラカの唾液腺を遺伝子組換え技術により破壊して、吸血やマラリア媒介への影響を解析しました。まず、カイコで開発された技術をもとに、唾液腺特異的に細胞死を引き起こす作用をもつ遺伝子コンストラクトを作製し、ゲノムに組み込んだ遺伝子組換えハマダラカを作製しました。この遺伝子組換えハマダラカのメスでは唾液腺細胞が破壊され、唾液をほとんど持っていませんでした。このため、この蚊は吸血が出来ないことが予想されます。しかしながら、この蚊は吸血に要する時間が増加するものの、吸血が可能なが分かりました。また、産卵数や寿命も変化がありませんでした。そこでネズミマラリア原虫を用いたマラリア感染実験を行ったところ、驚いたことに通常のハマダラカと同等量のマラリア原虫感染血液を吸ったにもかかわらず、中腸でマラリア原虫がほとんど増殖しないことを見出しました。さらにこれらの蚊は唾液腺でもス

ポロゾイトがほとんど見られず、マラリアをマウスへ媒介しないことを明らかにしました。

マラリア原虫は吸血によって蚊の中腸に取り込まれると、発生のステージが生殖母体（ガメトサイト）から生殖体（配偶体、ガメート）へと移行し、これらが受精することで増殖を始めます。ハマダラカの体内には、中腸でのマラリア原虫のオスの生殖母体が生殖体への分化する際に重要な因子（Gametocyte activating factor: GAF）が存在しており、唾液はその GAF の含有量が高いことが知られています。また、ハマダラカは自分が皮下に出した唾液を血液と一緒に飲むことが知られています。このため、唾液腺中の GAF が中腸に運ばれることが重要な可能性が考えられます。本研究での解析の結果、遺伝子組換え蚊の破壊された唾液腺では GAF 活性が非常に減少していることも明らかにしました。

Q3. 今回の成果の意義と今後期待されることは？

本研究の結果から、ハマダラカの唾液成分には中腸におけるマラリア原虫の感染に重要な因子が含まれており、それを減少させることでマラリア媒介を阻害できることを明らかにしました。ハマダラカ体内でのマラリア原虫の生殖体への分化に重要な因子（GAF）の実体についてはまだ解明されていない点が多く残っています。本研究の成果は GAF の実体を解明し、それを標的とした新しいマラリアコントロール法開発に役立つ可能性があります。また近年、技術開発が進むゲノム編集技術などと合わせることで、マラリアを媒介しないハマダラカの作出が期待されます。

図：研究の概要

