

妊娠中のマラリアの病態モデルを用いた病態発症機序の解明

新 倉 保

杏林大学医学部感染症学講座寄生虫学部門

マラリアは、マラリア原虫が感染することで引き起こされる寄生虫疾患である。マラリアの病態は、マラリア原虫が赤血球への侵入・破壊を繰り返して増殖していくことで発症する。マラリアは、その特異な病態によって全世界で約2億人に健康被害を与え、年間約100万人もの人々を死に至らしめる。マラリア原虫に対する免疫を獲得していないヒトがマラリア原虫に感染した場合、宿主体内でマラリア原虫が急激に増殖し、病態が重症化する。一方、マラリア流行地で生まれ育ち、マラリア原虫に何度も感染することで免疫を獲得したヒトは、新たにマラリア原虫に感染してもそれらの増殖が抑制されるため、病態の重症化は稀である。しかし、マラリア流行地で生まれ育った女性が妊娠中にマラリアに罹ると、宿主体内でマラリア原虫が増殖し、重症貧血、急性脂肪肝、急性呼吸促進症候群などの重度の病態を発症することが知られている。また、妊娠中のマラリアは、胎児の発育遅延や流産・死産など、胎児にも重大な影響を与えることが報告されている。胎児の発育遅延や流産・死産は、マラリア原虫感染赤血球の胎盤への接着によって引き起こされる胎盤の機能不全に起因すると考えられている。しかし、妊娠中のマラリア原虫感染によって引き起こされる病態の発症機序は未だに明らかにされていない。

妊娠中にマラリア原虫が感染した場合の病態を研究するための病態モデルについては、主に、強毒株のマウスマラリア原虫を用いた報告がある。しかし、これまでのモデルでは、妊娠マウスに対するマラリア原虫感染は1回のみであるため、妊婦がマラリア原虫に初めて感染した場合のモデルにはなり得るものの、マラリア流行地に居住している女性が妊娠し、マラリア原虫に感染した場合の病態とその発症機序を探るには限界があった。そこで本研究では、マラリア流行地に居住する女性が妊娠し、マラリア原虫に感

染した場合の症状を反映する実験モデルとして、マウスに弱毒生ワクチンを接種してマラリア原虫に対する免疫を宿主に賦与した後、マウスの交配と同時に強毒株マラリア原虫 *Plasmodium berghei* NK65 を接種するという、妊娠中のマラリアの新たな病態モデルを作出し、この病態モデルを用いて妊婦のマラリアの病態発症機序を解明することを目的とした。

新たに作出した妊娠中のマラリアの病態モデルを解析した結果、妊娠中に炎症性サイトカインであるIL-10が増加することによってマラリア原虫に対する防御免疫が抑制されることが示唆された。妊娠中の防御免疫の抑制により、妊娠後期にマラリア原虫が宿主体内で急激に増殖し、妊娠マウスは重度の貧血を引き起こすことが明らかとなった。また、妊娠マウスの胎仔は、妊娠後期に子宮内で発育不全となり死産、流産となることが明らかとなった。妊娠マウスの胎盤には、多数のマラリア原虫感染赤血球の蓄積と胎盤組織の傷害が認められたことから、胎仔は胎盤病理によって発育遅延や流産・死産となることが示唆された。さらに、妊娠マウスは脂肪蓄積を伴う肝細胞傷害を引き起こすことを見出した。妊娠マウスの血漿中において、炎症性サイトカインであるIFN- γ および一酸化窒素(NO)の増加が認められたことから、妊娠マウスにおける胎盤組織の傷害と肝細胞傷害にはIFN- γ とNOが重要な役割を担っていると考えられた。

本研究により、新たに妊娠中のマラリアの病態モデルを作出し、流行地で起こり得る妊娠中のマラリアにおける病態発症機序の一端を明らかにすることができた。本研究で作出した妊娠中のマラリアのマウスモデルをさらに詳細に解析することにより、妊娠中のマラリアによる母体と胎児の病態重症化の抑制法を知る上で有用な情報が得られると期待される。