

サルモネラ由来エンドトキシンによるマラリア免疫記憶への影響

兼松 健也^{1, 2)} 井上 信一²⁾ 新倉 保²⁾
朝日 博子²⁾ 小林 富美恵²⁾

1) 杏林大学保健学部臨床検査技術学科4年

2) 杏林大学医学部感染症学教室寄生虫学部門

【目的】

マラリアは、世界で毎年2億人以上が発症し、約44万人の命を奪う寄生虫感染症である。マラリア流行地域では、マラリア原虫とサルモネラの共感染がしばしば確認される。この共感染は、サルモネラ病態を悪化させることが疫学的に示されている。マウスマラリアモデルを用いた研究でも、マラリア原虫感染によってサルモネラに対する感染防御能が低下することが示唆されている。一方、この共感染がマラリアに対する感染防御能にどのような影響を与えるのかについては全く分かっていない。熱帯熱マラリア流行地域では、マラリア原虫の度重なる感染により、ようやく免疫記憶が成立して重症化を免れるようになる。マラリア原虫とサルモネラの共感染におけるマラリア防御免疫と免疫記憶への影響を解明するための前段階研究として、本研究はサルモネラ由来エンドトキシン刺激によるマラリア防御免疫への影響を解析することを目的とした。

【材料と方法】

マウスは、C57BL/6J系統で8～12週齢の野生型マウスを用いた。マラリア原虫は、弱毒株 *Plasmodium berghei* XATと強毒株 *P. berghei* NK65を用いた。マラリア原虫の感染赤血球 1×10^4 個をマウスの尾静脈より接種して感染した。マラリア原虫感染後、経時的にギムザ染色した末梢血薄層塗抹標本を用いて光学顕微鏡下（ 10×100 倍）で赤血球を計測し、[赤血球感染率 = (感染赤血球/全赤血球) $\times 100$] %を算定して、原虫血症の経過を観察した。サルモネラ由来エンドトキシンとして、サルモネラより抽出されたりボポリサッカライド (LPS) を用いた。LPSは、尾静脈注射もしくは腹腔内注射により、正常マウスにおける非致死量を投与した (1.5mg/kg)。弱毒株または強毒株マラリア原虫をマウスに感染した後、LPSを投与して、それ

らのマウスにおける原虫血症の経過を観察した。また、弱毒株マラリア原虫感染後150日目のマウスにLPSを投与して、さらに40日経過後に強毒株マラリア原虫のチャレンジ感染をおこなって、原虫血症の経過を観察した。

【結果及び考察】

まず、弱毒株 *P. berghei* XATまたは強毒株 *P. berghei* NK65をマウスに感染させた後、サルモネラ由来LPS刺激を与えた場合の原虫感染経過を比較した。その結果、弱毒株と強毒株マラリア原虫ともに、感染直後のLPS刺激は感染赤血球率の低下を引き起こした。そして、強毒株マラリア原虫感染直後のLPS刺激により、急激な原虫増加による炎症性サイトカイン産生に起因する死亡が回避され、マウスが延命することがわかった。これらの結果は、LPS投与が貪食細胞の活性化を誘導していることを示唆している。一方で、感染赤血球率の最初のピークを示す時期（感染5日目）にLPS投与をおこなった場合、弱毒株マラリア原虫感染であってもLPS投与翌日までにマウスが全て死亡することが分かった。これらは、マラリア原虫感染によりエンドトキシン感受性が増すためと推測された。また、以上の結果は、サルモネラの感染時期によってマラリア防御免疫への影響が異なってくることを強く示唆している。さらに、弱毒株マラリア原虫の感染耐過マウスにサルモネラ由来LPS刺激をおこなった場合、強毒株マラリア原虫のチャレンジ感染に対する防御免疫能が低下することが分かった。この結果は、サルモネラ感染によりマラリア免疫記憶能が低下する可能性を示唆している。エンドトキシンの投与実験と比較して、サルモネラの生菌感染は、生体に対してより複雑な免疫応答を誘起する。したがって、今後は、実際のマウスマラリア原虫とサルモネラとの共感染実験を進めて、複合的な感染における宿主防御免疫機構の解明を目指す予定である。