

妊娠マラリアの病態モデルを用いた胎盤組織傷害機構の解明

新 倉 保

杏林大学医学部感染症学教室寄生虫学部門

マラリアは、熱帯および亜熱帯地域を中心に蔓延している寄生虫症である。全世界で約2億人がマラリアに罹患し、年間約44万人が死亡していると推測されている¹⁾。特に、妊娠中のマラリアは、母体だけでなく胎児にも重大な影響を与えることから、マラリア流行地において社会問題となっている^{2,3)}。

マラリア原虫に感染した妊婦では、胎盤の絨毛管腔にマラリア原虫感染赤血球が集積することが知られている³⁾。マラリア流行地での疫学調査によって、妊娠中のマラリアによる胎児の子宮内発育不全や早産、流産、死産などの妊娠転帰の不良は、胎盤におけるIFN- γ やTNF- α 、IL-6などの炎症性サイトカインの増加と相関することが示されている⁴⁻⁷⁾。しかし、妊娠中のマラリアによる妊娠転帰の不良と宿主炎症反応との関係を示す直接的な証拠はほとんどない。

Plasmodium berghei (*Pb*) NK65はマウスマラリア原虫の強毒株である。*Pb* NK65を用いた妊娠マラリアのマウスモデルでは、ヒトと同様に妊娠後期に病態が重症化し、早産や死産が認められる⁸⁾。また、この妊娠マラリアのモデルでは、妊娠後期に血中のIFN- γ の濃度が増加することが示されている⁸⁾。IFN- γ は、IFN- γ 受容体に結合することで貪食細胞におけるMHC class IIの発現やサイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素などの産生を促進させることから、宿主炎症反応の中心的な役割を果たすことが広く知られている。そこで本研究では、IFN- γ 受容体1 (INFR1)を欠損したマウス⁹⁾を用いて、妊娠中のマラリアによる妊娠転帰不良と宿主炎症反応との関係を明らかにすることを目的とした。

まず、妊娠させた野生型マウスに*Pb* NK65を感染させ、妊娠中のマラリアによる胎児への影響について解析した。その結果、*Pb* NK65を感染させた野生型マウスにおいて早産が認められ、胎児は全て死亡した状態で産出された。胎盤の病理組織学的解析の結果、*Pb* NK65を感染させた野生型マウスの胎盤では絨毛組織の変性が認められた。絨毛管

腔を観察したところ、絨毛管腔に多数の感染赤血球が認められた。次に、INFR1を欠損したマウスに*Pb* NK65を感染させたところ、早産や死産が認められず、全ての胎児が生存した状態で産出された¹⁰⁾。マラリア原虫を感染させたINFR1欠損マウスの胎盤では、絨毛管腔に多数の感染赤血球が認められたが、絨毛組織の著しい変性は認められなかった¹⁰⁾。

野生型マウスとINFR1欠損マウスの胎盤におけるマラリア原虫感染赤血球の蓄積量を比較するために、ルシフェラーゼを発現する*Pb* NK65を用いて生体イメージング解析を行った。解析の結果、INFR1欠損マウスの胎盤におけるルシフェラーゼの発光は、野生型マウスの胎盤と比較して同レベルであった¹⁰⁾。これらの結果から、INFR1のシグナル伝達を介して活性化される炎症反応によって絨毛組織が変性し、その結果、妊娠転帰が不良となることが示された。

次に、妊娠マウスと非妊娠マウスの肺、肝臓、脾臓、皮下脂肪組織におけるマラリア原虫感染赤血球の蓄積量を生体イメージング解析により比較した。その結果、妊娠マウスの皮下脂肪組織におけるマラリア原虫感染赤血球の蓄積量は、非妊娠マウスの皮下脂肪組織と比較して有意に増加することを見出した¹⁰⁾。これらの結果から、マラリア原虫感染赤血球の皮下脂肪組織への集積が妊娠マラリアの病態重症化の一端を担っている可能性が示唆された。現在、妊娠中のマラリアのマウスモデルを用いて、脂肪組織を基軸とした新たな妊娠マラリア病態発症機構の解明に向けて研究を進めている。

References

- 1) WHO: World Malaria Report 2017. Geneva: World Health Organization 2017, <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>.
- 2) Nosten F, Rogerson SJ, Beeson JG, McGready R, Mutabingwa TK, Brabin B: Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn? *Trends Parasitol*

- 2004, 20: 425-432.
- 3) Castillo P, Menendez C, Mayor A, Carrilho C, Ismail MR, Lorenzoni C, Machungo F, Osman N, Quinto L, Romagosa C, et al: Massive *Plasmodium falciparum* visceral sequestration: a cause of maternal death in Africa. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19: 1035-1041.
 - 4) Chene A, Briand V, Ibitokou S, Dechavanne S, Massougbdji A, Deloron P, Luty AJ, Gamain B, Fievet N: Placental cytokine and chemokine profiles reflect pregnancy outcomes in women exposed to *Plasmodium falciparum* infection. *Infect Immun* 2014, 82: 3783-3789.
 - 5) Rogerson SJ, Brown HC, Pollina E, Abrams ET, Tadesse E, Lema VM, Molyneux ME: Placental tumor necrosis factor alpha but not gamma interferon is associated with placental malaria and low birth weight in Malawian women. *Infect Immun* 2003, 71: 267-270.
 - 6) Ruizendaal E, van Leeuwen E, Mens PF: Peripheral and placental biomarkers in women with placental malaria: a systematic review. *Biomark Med* 2015, 9: 217-239.
 - 7) Gbedande K, Varani S, Ibitokou S, Houngbegnon P, Borgella S, Nouatin O, Ezinmegnon S, Adeothy AL, Cottrell G, Massougbdji A, et al: Malaria modifies neonatal and early-life toll-like receptor cytokine responses. *Infect Immun* 2013, 81: 2686-2696.
 - 8) Mineo S, Niikura M, Inoue S, Kuroda M, Kobayashi F: Development of severe pathology in immunized pregnant mice challenged with lethal malaria parasites. *Infect Immun* 2013, 81: 3865-3871.
 - 9) Huang S, Hendriks W, Althage A, Hemmi S, Bluethmann H, Kamijo R, Vilcek J, Zinkernagel RM, Aguet M: Immune response in mice that lack the interferon-gamma receptor. *Science* 1993, 259: 1742-1745.
 - 10) Niikura M, Inoue SI, Mineo S, Asahi H, Kobayashi F: IFNGR1 signaling is associated with adverse pregnancy outcomes during infection with malaria parasites. *PLoS One* 2017, 12: e0185392.