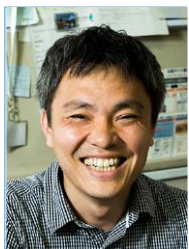


パラサイトミメティクス：寄生虫が持つ高度機能因子の同定とその利用



領域代表者	東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授 後藤 康之（ごとう やすゆき）	研究者番号:50553434
研究領域情報	領域番号：22B301 キーワード：寄生虫、免疫制御、生物資源	研究期間：2022年度～2024年度

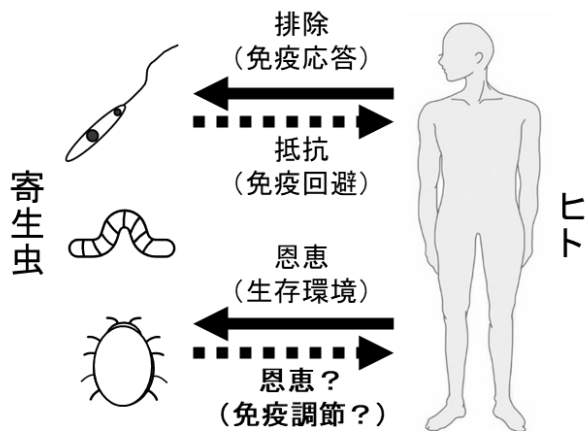
なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

がんやアレルギー、自己免疫疾患といった免疫関連疾患が増加している現代において、特定の抗原に対する免疫応答の増強もしくは抑制を自在に制御できる技術は疾病対策の鍵となる。例えば、免疫チェックポイント阻害薬はがん治療のあり方を大きく変えた。このような免疫制御因子を新たに同定していくうえで、多様な生物を資源として有効活用する試みは有効な手段だと考えられる。しかしながら、土壌細菌や藻類、植物など様々な天然物から有用物質を探索する試みは多くあるものの、それらの生物はわれわれ哺乳類との接触を必ずしも前提としない。ヒトの免疫系に影響を及ぼし得る物質を多数持つ生物資源として何か適切な生物はいないだろうか？そこで、私たちは寄生虫に注目する。

ウイルス・細菌と比較して慢性的な感染を特徴とする寄生虫は、宿主適応を生存の必須条件とし、さまざまな宿主介入機構を有する。一方、我々も寄生虫感染という選択圧によって様々な免疫機構が形成されている。つまり、我々と寄生虫は共進化を遂げたパートナーであり、言い換えれば、寄生虫が宿主から一方的に恩恵を受けるのではなく、宿主も寄生虫から恩恵を受けることができると考えられる。実際、衛生環境の改善など社会の成熟に伴い、寄生虫症が世界的に減少している一方、がんやアレルギー、自己免疫疾患などの免疫関連疾患が増加している。この二者の関係について、寄生虫感染症の減少がアレルギーや自己免疫疾患の増加につながったという「衛生仮説」は、多くの論文によって裏付けられている。以上のことから、『現代社会において「寄生虫がある状態」を再現すれば免疫バランスの調節がうまくいくのでは』という考え方は妥当である。しかし、免疫バランスの改変を狙った寄生虫の人工感染は、リスクベネフィットの観点から現実的ではない。

本研究は、**高い宿主適応能力を持つ寄生虫を生物資源ととらえ、寄生虫そのものではなく、その特徴を明確に捉え、それを模倣した製品を開発する「パラサイトミメティクス（Parasitomimetics）：寄生虫模倣」という学問分野の開拓**を目指す。疾病の原因となる寄生虫を有効利用するという背理的概念に、模倣戦略による安全性配慮を導入する新たな学問分野であり、その応用的発展性は大きいと期待できる。



パラサイトミメティクス（寄生虫模倣）

寄生虫が持つ高度機能因子の同定とその利用

寄生虫はその寄生様式により、介入能力を持つ対象（細胞や組織の種類や生体応答反応）が異なる。
→Proof-of-conceptとして、原虫、蠕虫、外部寄生虫から1つずつ選び、特徴的な機能因子を同定する。

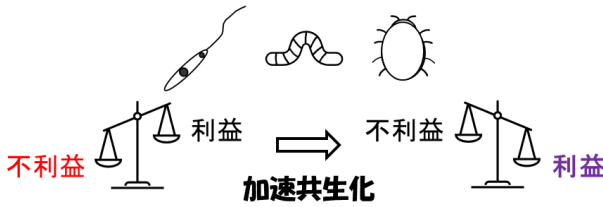
1. 内部寄生虫・原虫がもつ宿主細胞操縦機能
2. 内部寄生虫・蠕虫がもつ生存環境制御機能
3. 外部寄生虫がもつ外界からの生体制御機能

図1 本領域研究のコンセプト

病原性微生物の感染でも人によって症状が異なり、この症状の多くが異物の排除に係る免疫応答自体がもたらす不利益である。言い換えれば、寄生虫を「寄生虫」たらしめるのは、しばしば我々の過剰応答が原因である。寄生は共生の一種であるが、寄生と片利共生、双利共生を区別するのは我々の主観である。本領域

研究が目指す寄生虫の「利益の強化」が達成されることで、寄生虫の立場がこれまでの「抗寄生虫薬で排除すべき敵」から「我々に利益をもたらす共生生物」へ概念的にも生物学的にも加速的に転換されることになる。この加速共生化は、Withコロナにも代表される「新興・再興感染症との新たな共存法の確立」に繋がる学問であり、また資源生物学としても新たなリソースの開拓に繋がる学問である。SDGsの達成目標にも様々な観点から貢献する重要な学際領域として期待できる。

寄生虫 (不利益>利益) から共生生物 (不利益<利益) への概念的・生物学的転換法の研究



利益の強化

- 有用物質の同定を介した利益的側面の正しい理解
- 有用物質の利用を介した利益的側面の正しい活用

不利益の抑制

- 病原因子欠損寄生虫の作製を介した疾病制御
- 病態の理解に基づく寄生体排除を介さない疾病制御

仮想敵をも仲間にする
資源生物学
↓
SDGsに貢献

図2 領域研究が目指す寄生虫のreputation転換

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 研究領域および各計画研究の達成目標

パラサイトミメティクス（寄生虫模倣）が目指すのは、寄生虫が持つ高度機能因子の同定とその利用である。そのため、領域としての達成目標は、各計画研究において寄生虫由来因子を寄生虫疾患以外に応用した成功例を示すことである。寄生虫は大きく原虫（単細胞の内部寄生虫）、蠕虫（多細胞の内部寄生虫）、外部寄生虫の3つに分類できるが、それぞれの区分で計画研究を1つずつ予定している。

各計画研究は、それぞれ3つの達成目標を設定する。対象はリーシュマニア原虫、腸管寄生蠕虫、そしてマダニ（外部寄生虫）である。一般的に寄生虫は寄生部位や栄養摂取法が多様であり、独自の寄生様式を達成するために必要な因子が異なる。事実、本研究で取り上げる3種類の寄生虫だけでも非常に異なる宿主免疫介入能力を有する。例えば、マダニは哺乳類の体表に一週間にもわたり寄生して大量の吸血を成し遂げるが、その達成には宿主体表への固着に必要なセメント様物質や長期の吸血を可能とする抗止血物質、抗炎症物質など多種多様な薬理物質を調合する必要があり、多様な吸血動物のなかで「薬剤師」とも称される。計画研究では、これら活性物質の同定にとどまらず、寄生虫症と異なる疾患モデルでの有用性を示すまでを目標としている。

計画研究A01：リーシュマニア原虫が持つマクロファージ

操縦機能の解明～免疫の多方位制御に向けて～

- 1) 抗がん作用をもつ免疫抑制解除因子の同定
- 2) 敗血症・エンドトキシンショック制御因子の同定
- 3) 細菌感染症ワクチンの効果増強因子の同定

計画研究A02：寄生虫由来物質による

宿主-腸内細菌間相互作用の解明

- 1) 自己免疫疾患の発症抑制因子の同定
- 2) 抗肥満効果因子の同定
- 3) ウイルス感染重症化抑制因子の同定

計画研究A03：吸血節足動物の唾液

～薬理的効能の解析と利活用～

- 1) 抗アレルギー物質の同定
- 2) 抗止血物質の同定
- 3) 血管新生抑制物質の同定

計画研究に共通する 研究遂行ステップ



図3 研究の進め方の概略

領域HPは現在鋭意制作中

ホームページ等

研究代表者研究室HP：<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/immune/>