

つ ばた しゅん すけ

氏 名 津 端 俊 介
学 位 博 士 (医学)
学 位 記 番 号 新大院博(医)第14号
学 位 授 与 の 日 付 平成17年 3月23日
学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名 抗エリスロポエチン抗体によるマラリア抑制効果

論文審査委員 主査 教授 青 柳 豊
副査 教授 安 保 徹
副査 教授 山 本 達 男

博士論文の要旨

【目的】

近年われわれは、マウスがマウスマラリア（マラリア）に感染すると、その肝や脾で赤血球が造血されること、そしてそのようにして発生した肝の幼弱赤血球はマラリア感染の標的になりうることを報告してきた。また一方で、造血促進に関与するエリスリポエチン（EPO）の血中濃度が、マラリア感染において亢進することが知られている。

これらのことから、EPO がマラリア感染に及ぼす影響について検討した。

【方法】

8週齢の C57/BL6 マウスを用いた。

マラリア感染と EPO との関連を検討する目的で、コントロール群、EPO 投与群、抗 EPO 抗体投与群の3群を設定した。各群にはマウスを6匹ずつ用いた。

コントロール群と抗 EPO 抗体投与群には、*Plasmodium yoelii* の非致死株（17NXL）と致死株（17XL）を、EPO 投与群には 17NXL を感染させた。感染後、各々寄生虫血症と血中の EPO 濃度、ヘマトクリット値（Ht 値）を経時的に測定し、各薬剤と感染との関連を検討した。

また、17NXL を感染させたマウスについて、コントロール群、EPO 投与群、抗 EPO 抗体投与群のおのおのについて、その肝・脾・骨髄について抗 CD3 抗体と抗 TER119 抗体を用いたフローサイトメトリー法を用いて、各薬剤がマラリア感染時に造血に及ぼす影響を検討した。

【結果】

17NXL を感染させたマウスに EPO を投与した群においては、コントロール群に比し感染が遷延した。このとき、EPO の血中濃度は著明に亢進した。そして、フローサイトメトリー法による解析では、骨髄だけでなく肝や脾においても造血が認められた。しかし、Ht 値はむしろ低下した。

一方、17NXL を感染させたマウスに抗 EPO 抗体を投与した群においては、感染が抑制された。このとき EPO の血中濃度は検出感度以下に抑制され各臓器での造血も抑制されたが、Ht 値はコントロール群に比し著明な低下は認めなかった。

次に、17XL を感染させたマウスに抗 EPO 抗体を投与した。コントロール群においては、17XL を感染させるとすべてのマウスが死に至ったが、抗 EPO 抗体投与群においてはすべてのマウスで感染が抑制され全例生存した。

【考察】

マラリア感染を成立したマウスに EPO を投与したとき、感染はコントロール群に比し遷延した。一方、抗 EPO 抗体を投与すると感染は抑制された。興味深いことに、致死株のマラリアを感染させたマウスにおいても、抗 EPO 抗体投与により感染は抑制されマウスは全例生存した。

マウス感染に伴い貧血が起こり、この代償として EPO 分泌が促進され造血が亢進される。このときに発現する幼弱な赤血球が、血液期におけるマラリアの感染母地となると考えられている。抗 EPO 抗体は、本来促進されるべき造血を抑制し、この経路を抑制することで、マラリア感染を抑制するものと考えた。

幼弱な赤血球のほうが成熟した赤血球よりもマラリア感染の標的になりうるという報告は、われわれのほかにもいくつかの施設からなされている。また人間においても、幼弱な赤血球の表面抗原である CD36 抗原が *Plasmodium falciparum* の感染の標的になることが知られている。つまり、ヒトマラリアにおいてもマウスマラリアと同様に幼弱な赤血球が感染の標的になりうると思われる。抗 EPO 抗体によって造血を抑制することで、マラリア感染は抑制された。しかし一方で、貧血はさほど深刻にはならなかった。以上より、EPO はマラリア感染に関与し、抗 EPO 抗体はマラリア感染の抑制に有用であると考えた。

審査結果の要旨

申請者らはマウスのマラリアの感染に際して肝や脾で造血が起こること、そして肝において造血された幼弱赤血球を場にしてマラリア感染が遷延することを報告してきた。本研究では、これらの事実から、抗 EPO 抗体によって造血を抑制することでマラリア感染が抑制し得るか否かの検討を行った。

マラリア, *P. yoelii* の致死株 (17XL), 感染マウスに抗 EPO 抗体を投与した群, しない群の比較を行った。また否致死株の投与で EPO 投与による影響を観察した。抗 EPO 抗体効果の確認は血中 EPO 濃度を測定し確認した。

致死株 17XL を感染させたマウスは、通常感染成立後 7 日以内に 100% 死に至った。しかし、抗 EPO 抗体を投与されたマウスでは感染が早期に終焉し、最終的にマウスは 100% 生存した。否致死マラリア株感染群では EPO 投与によるマラリア感染の遷延化を認めた。

以上、本研究は、抗 EPO 抗体による造血抑制でのマラリア感染抑制機序を解明し、マラリア治療の新しい考え方を示したものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。