

No.	24-3112	
Project Title	ポリピアリスザル免疫細胞解析のための培養実験系構築	
Principal Investigator	Shusaku Mizukami (Nagasaki University・Associate professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Tomoji Mashimo (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	横田 伸一 (付属奄美病害動物研究施設・助教)
	Project Member (s)	Jiun-Yu Jian (長崎大学・熱帯医学研究所・シオノギグローバル感染症連携部門・免疫病態制御学分野・特任研究員)
	Project Member (s)	川合 覚 (獨協医科大学・熱帯病寄生虫病室(壬生)・学内教授)
	Project Member (s)	案浦 健 (国立感染症研究所・寄生動物部・室長)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

マラリアは年間で感染者が 2 億 5 千万人以上、死亡者が約 60 万人に至る感染症である。マラリアに対してはこれまでに 2 つのワクチンが WHO からの推奨を受けたが、質的・量的に新たなワクチンの開発は必要とされ続けている。

研究代表者らは、マラリアワクチン開発研究を実施中であるが、免疫応答の詳細な解析は、効果・安全性の両面からワクチン候補の評価に非常に重要である。代表者らは、主にマウスマラリアモデルを用いてワクチン候補の検討・評価を行っているが、マウスマラリア原虫はヒトに感染せず、反対に、ヒトマラリア原虫もマウスには感染しない。また、マウスとヒトの免疫には大きな違いもあり、マウスモデルのみで検討を行うのは難しい。しかし、当然ながら、一足飛びにヒトでの臨床試験においてワクチン候補の検討を行うことも困難である。

医科学研究所・奄美医科学研究施設（以下、奄美施設）で維持されているボリビアリスザルは、ヒトマラリア原虫の中で最も多くの感染者・死者を生んでいる熱帯熱マラリア原虫のある種の株に対する感受性を持つことが知られている。研究を進める中で、ボリビアリスザルについては免疫学的解析の既存情報が非常に少ないこと、特に、免疫細胞の培養条件については十分な検討がなされているとは言えないことが分かった。最適化された条件下で細胞の状態を良好に保つことは、機能に着目した詳細な免疫学的解析に必須と考える。そのため、代表者らは、「ボリビアリスザル由来免疫細胞の培養条件を最適化する」ことを目的として、本研究課題「ボリビアリスザル免疫細胞解析のための培養実験系構築」を 2024 年度より開始した。

2 年度目となる 2025 年度までには、基本的な PBMC 由来免疫細胞の培養系構築を終えている。その結果、ヒト・胎児ウシ・リスザル血清のいずれにおいても培養を可能な条件をこれまでに確認済みである。

また、代表者らは、2026 年度に下記のようなボリビアリスザル肝臓の細胞性免疫評価を実施することを目指すこととし、当該年度は関連する各種準備を進めた。スポロゾイトの形でヒト体内に侵入したマラリア原虫が最初に到達する標的臓器が肝臓であり、それに対する感染防御には細胞性免疫が重要であるとされている。そのため、代表者らは、肝臓の細胞性免疫評価とそのための実験系構築を目指すこととした。

「ボリビアリスザル肝臓由来免疫細胞の採取及び培養（2026 年度実施予定）」

- (i) バイオプシー（もしくは開腹手術）によって、ボリビアリスザルの肝臓の一部を採取する。
- (ii) 代表者らがマウス実験で用いている方法を参考に、採取された肝臓から免疫細胞を回収する。その際に、回収方法の最適化も実施する。
- (iii) これまでに検討した末梢血単核細胞(PBMC)の培養条件を参考に、回収された肝臓由来免疫細胞を培養する。その際に、培養条件の最適化も実施する。
- (iv) 培養後の各種免疫細胞の割合・絶対数や活性化状態をフローサイトメトリーで解析する。

また、培養上清中の IFN- γ をはじめとしたサイトカイン量を ELISA 法により測定する。

将来的には、本課題外で実施中のマラリア原虫感染実験やワクチン研究と連動させて、マラリア感染時及びワクチン投与時の PBMC 及び肝臓の免疫学的評価実施を目指す。

当該年度は、以下のような準備を進めた。

- (i) ボリビアリスザルの肝臓バイオプシーに使用可能な器具の選定
- (ii) ボリビアリスザル肝臓の切除部位・分量等を含む臓器回収プロトコルの策定
- (iii) ボリビアリスザル肝臓からの免疫細胞回収プロトコルの策定
- (iv) 実験計画の医科研実験動物委員会への申請と承認取得（実験課題名：ボリビアリスザルの肝臓に着目した免疫解析系の構築、承認番号：A2025IMS154、実験責任者：真下知士（本課題受入教員））

(v) ヒト血漿（実験では血清として使用）が使用可能な環境の整備：長崎大学熱帯医学研究所倫理委員会からの実験計画承認を既に受けており、また、この承認をもとに応募した日本赤十字社の献血血液の研究開発等への有効利用に関する公募に採択されている。2026 年度使用分についても継続申請を行い、血漿の提供を受ける予定である。（本報告書作成時点（2026 年 4 月 27 日）までに承認書類を受領済）

(vi) 実験に使用するボリビアリスザル個体の確保と飼育継続

また、研究代表者らは、2025 年 10 月に医科研、11 月に奄美施設を訪問し、受入教員・分担者らとの協議並びに施設見学を行った。（これに加えて、オンライン会議やメールでも緊密な連携をとっている。）また、実験と並行して実験結果を含む論文投稿に向けても準備中である。