研究情報

マダニの吸血促進物質、ロンギスタチンを新たに分離

TSUJI Naotoshi
細菌・寄生虫研究領域　主任研究員　辻　尚利

マダニは寄生開始後、宿主皮下に血液を溜める Blood-pool を作り、ここから未吸血時体重のおよそ 300 倍もの血液を体内に取り込みます。蚊などの吸血昆虫にはない、こうしたマダニ特有の吸血行動は、主に唾液腺で作られる薬理物質によって維持されていると想定されていますが、数日に渡って大量吸血を可能にする実行因子の同定には至っていませんでした。今回私たちは、ロンギスタチンと名付けた蛋白分解酵素に、プラスミノーゲン活性化因子と抗血液凝固剤の機能を見出しました。

■吸血行動におけるロンギスタチンの役割

私たちは、まず遺伝子操作によって、ロンギスタチンを作れない、又は作れないようにしたマダニを作製し、ウサギに寄生させてみたところ顕著な吸血阻害作用が認められ、吸血部位に形成された Blood-pool は極めて未発達なものでした。そこで、この表現型を支える生体反応を探るため、各種生化学的実験系を解析した結果、ロンギスタチンにはフィブリノーゲンα、βおよびγ鎖の加水分解作用、フィブリンクロット形成遅延作用が確認され、さらに、ロンギスタチンはフィブリン網目構造と結合し、フィブリンクロット結合プラスミノーゲンを活性型プラスミノーゲンに賦活化し、フィブリンクロットと多血小板血栓を溶解することを突き止めました（図、Anisuzzaman et al., PLoS Pathog. 2011, 7, e1001312）。おそらく、マダニが体内に効率よく宿主血液をとり込めるのは、こうしたロンギスタチンの機能によるものと考えられます。

私たちが研究に使用するマダニを実験室で継代する際、マダニ個々の吸血行動を観察してみると吸血時間・量はほぼ一定です。分子レベルで吸血プロセスを支える物質を探索していくうち、吸血部位における創傷治癒の遅延に働くヘマンギンなど吸血調節物質の存在が次々と明らかとなってきています。さらに、疾病媒介とこうした調節物質の関連性を探ってみると、吸血だけでなくバベシア原虫の伝播を制御するロンギパインなどの「吸血・病原体伝播調節物質」の存在が明らかとなってきました。私たちは、これらの調節物質の密接な分子間連携・協調によって、マダニ吸血と病原体伝播の精妙な制御が可能になっていると考えています。

■マダニの寄生、生存・繁殖、病原体媒介者の特性に立脚したマダニ防除対策の構築

マダニ防除対策は、健全な家畜生産と畜産物の生産性向上に直結するだけでなく、伴侶動物の健康保持増進にも不可欠なものです。しかし、薬剤抵抗性マダニの出現や、残留薬剤による環境・食物連鎖の汚染などの深刻な問題点を指摘されており、これに代わる防除対策の構築は緊急の課題となっています。マダニの付着・吸血・血液消化と病原体伝播の仕組みについて分子レベルで行う研究からは、ロンギスタチンなど、宿主動物にはない物質が見つかり、こうした物質の機能・構造をうまく活用することによって、現状で唯一の防除手段である化学的殺ダニ剤が抱える諸問題解決の糸口が見つかるものと期待されています。

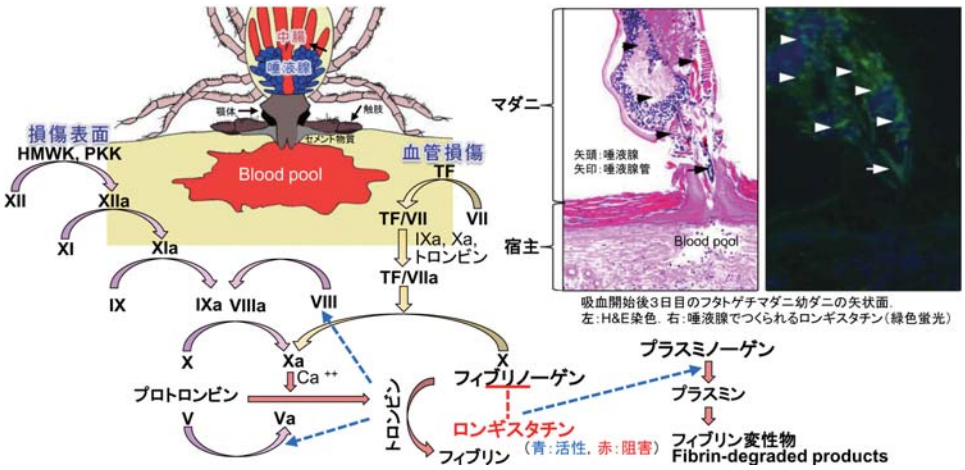

図 . ロンギスタチンの作用機序