

## 宿主—病原体相互作用解明に向けたショウジョウバエ感染症モデル

新澤直明, 嘉糠洋陸\*

**Fruit Fly as a Tractable Model Animal for Infectious Diseases: Implication for Understanding of Host-pathogen Interaction**

Naoaki SHINZAWA and Hirotaka KANUKA\*

*National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Inada-cho, Obihiro City 080-8555, Japan*

(Received August 21, 2006)

Use of invertebrate models of infection has given exciting insights into host-pathogen interaction for a number of bacteria. In particular, this has revealed important factors of the host response with remarkable parallels in higher organisms. Recently, emerging of multi-drug resistant bacteria raises a requirement of developing new therapies such as controlling host defense system. Finding host factors that can purge bacteria from human body could give us a new concept of pharmaceutical targets. For this purpose, fruit flies, *Drosophila melanogaster*, has been used as a model animal for human infectious diseases and became a tractable tool for identifying novel gene products that can activate host defense mechanisms. In this review we will discuss about recent progress of *Drosophila* model of pathogen infection, which could imply a useful genetically tractable model for human infectious diseases.

**Key words**—infectious disease; pathogen; *Drosophila*; bacteria; genetics

**1. はじめに**

医薬技術の進歩や衛生環境の改善が劇的に進んだ現在においても、いまだ多くの感染症が世界中に蔓延している。感染性疾患を大別すると、結核や出血性大腸菌 O-157 などの細菌性感染症、インフルエンザやエイズ、西ナイル熱などのウイルス性感染症、そしてマラリアやシャーガス病といった寄生虫による感染症に分類される。近年、SARS (重症急性呼吸器症候群) や鳥インフルエンザといった新興感染症や再興感染症が数多く出現しており、このような感染症には従来のワクチン療法では対応が後手に回らざるを得ないことが指摘され、有効な対策が存在しない状況である。また、MRSA やレジオネラ菌、緑膿菌などの多剤耐性を獲得した細菌が幅を利かせるようになってから久しく、抗生物質による治療法の未来はけっして明るいものではないことは周知の事実である。このような背景から、新たな治

療法が開発されることが期待されている。

その感染症の新しい治療法のシーズとして、病原体と宿主間で成立する相互関係に注目が集まっている。感染症の本質は、個体と病原体に存在する「寄生する・寄生される」といった単純な生物学的関係といえる。かりに、感染症に係わる宿主因子や病原側因子が明らかとなり、そこから宿主—病原体相互作用が理解されれば、その調節はおのずと応用面へと結びつくと期待される。その宿主—病原体相互作用を研究するための感染症モデル動物として、これまではマウスやラットなどの哺乳類が広く用いられてきた。これらのモデル動物では、主に獲得性免疫や自然免疫の分子機構を中心に研究されている。しかしながら、哺乳類をモデルとして用いた実験系では、物理的・経済的見地から扱える個体数に限りがあり、加えて動物実験に関する倫理規制の高まりから、病原体の感染実験によりマウスやラットを死に至らしめることがほぼ不可能になりつつある。つまり、哺乳類個体を用いた感染実験には厳しい制約が付きまとい、個体レベルでの解析が必要不可欠である宿主—病原体相互作用をターゲットにした研究は、年々その実行が難しくなっているのが現状であ

帯広畜産大学原虫病研究センター (〒080-8555 帯広市稲田町西二線十三)

\*e-mail: kanuka@obihiro.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S5 で発表されたものを中心に記述したものである。

る。

このような背景の中、モデル動物として特に発生生物学の分野において華々しい存在であったキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) が、感染症研究において脚光を浴びている。ショウジョウバエはヒトや哺乳類と異なり無脊椎動物であるが、自然免疫と呼ばれる免疫システムが存在し、これは哺乳類のものとその機能・分子メカニズムともによく似ている。ショウジョウバエを用いたヒト疾患モデルは、感染症のみならずアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変成疾患や、アルコール依存症についても報告されており、既に病態メカニズムの解明や薬剤評価に大きく貢献している。<sup>1-3)</sup> つまり、ショウジョウバエをヒト感染症モデルとして利用することは、これまで不可能とされてきた疾患個体に対する新たな知見が得られると期待され、またショウジョウバエにおいて長らく培われてきた遺伝学的な研究手法は、感染症における宿主-病原体相互作用に関連した生命現象の解明にも有効に利用できると考えられる。本稿では、各種病原体を用いたショウジョウバエ感染症モデルについて紹介し、ヒト感染症の病態モデルとしての有用性を議論したい。

## 2. ヒト感染症モデルとしてのショウジョウバエ

これまでの研究から、多くのヒト病原体が哺乳類における感染と同様の経路を辿り増殖を行い、ショウジョウバエに対して病原性を示すことが明らかとなってきた。ショウジョウバエは獲得性免疫のようなメモリー式の免疫システムを持ち合わせておらず、抗菌ペプチドや貪食などを擁した自然免疫の一次的防衛的役割によって病原体を排除するため、感染時に常に“未知の病原体”と対峙していると考えてよい。これはいわば、新興感染症に感染した場合とよく似ている。つまり、ショウジョウバエに対しヒト病原体を人工的に感染させるという行為は、獲得性免疫が機能し難い新興感染症や再興感染症を模していると考えることが可能である。

感染症研究において、ショウジョウバエをモデル動物として用いる利点を以下にまとめてみる。1) ショウジョウバエのゲノム解読が終了しており、容易に遺伝子情報を得ることができる。また、ヒトの病気の原因遺伝子のうち、約6割がショウジョウバエのゲノム中に保存されている。変異体における表

現型・発現パターン・ドメイン構造などの情報も豊富であり、宿主-病原体相互作用に係わる遺伝子がショウジョウバエから同定された場合、哺乳類を用いた研究に迅速にフィードバックできるメリットがある。2) 哺乳類に比べ、個体そのものを扱った感染実験が容易である。従来のマウスやラットなどの哺乳類を扱った実験系では、1回の実験において数十匹の個体を供与するにも、経済的や物理的弊害が生じてしまうのが現実である。また、動物を用いた感染実験の倫理面も重視する必要がある。それに比べ、ショウジョウバエを用いた実験系では、病原体をマイクロインジェクターにより体内に微量注入することにより感染を成立させる (Fig. 1)。よって通常の実験室のような比較的小さなスケールで、数千匹-数万匹という単位での大規模感染実験が可能である。大量の個体に病原体を感染させられるということは、病原体側の遺伝子変異体を用意することで、病原性そのものについての解析を行うことが可能であることを意味する。3) 宿主側の遺伝子変異体を利用した網羅的解析が容易である。ショウジョウバエでは、トランスポゾンや化学変異原物質を用いた機能欠失型スクリーニングや GAL4-UAS システムを利用した機能獲得型スクリーニングにより、ショウジョウバエが持つ遺伝子の大多数について表現型を基にした宿主-病原体相互作用の解析を行うことができる。このような実験において指標となる表現型として、ショウジョウバエ体内での病原体の分化・増殖、そしてショウジョウバエ個体に対する致死性を選択することが望ましい。

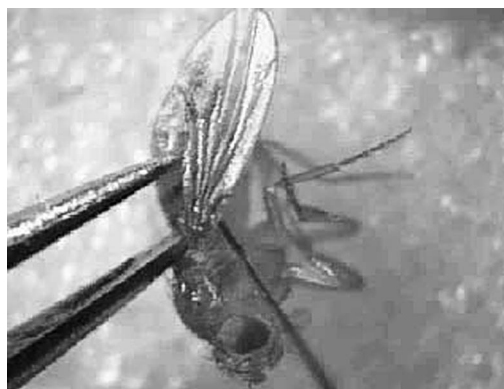


Fig. 1. Direct Injection of Pathogens into *Drosophila*

Injection is carried out by using an individually calibrated pulled glass needle. Flies are injected in abdomen, close to junction with thorax and just ventral to the junction between ventral and dorsal cuticles.

以上に挙げたアドバンテージは、ショウジョウバエとヒトとの間に存在する様々な生物学的差異によるデメリットをはるかに上回ることが多くの研究者に認められ、ここ数年の間に様々なヒト感染症の病原体を用いたショウジョウバエ感染症モデルが発表されている (Table 1)。以下に細菌・ウイルス・寄生虫の各々の感染症モデルについて紹介する。

### 3. 細菌感染症モデル

**3-1. サルモネラ菌** サルモネラ菌は *Salmonella* 属のほぼ全種がヒトに対して病原性を持ち、チフス菌 *S. Typhi* は腸チフスを引き起こす。また、ネズミチフス菌 *S. Typhimurium* は食中毒の原因菌として知られている。サルモネラ菌はグラム陰性菌であり、感染した宿主体内では宿主細胞内で増殖を行う。Brandt らは、*S. Typhimurium* をショウジョウバエ成虫に感染させる系を構築した。<sup>4)</sup> この系では、1万個の菌体を注入されたショウジョウバ

エは、その貪食細胞内でサルモネラ菌が増殖し、約2週間前後で致死に至る。サルモネラ菌はそのゲノム上に *Salmonella Pathogenicity Island (SPI)* と呼ばれる病原体遺伝子クラスターを持っている。SPI-1 は細胞侵入性、SPI-2 はファゴソームとリソソームの融合阻害に係わる領域である。これらの領域から転写・翻訳される因子群は、III型分泌機構 (TTSS) と呼ばれるタンパク質分泌機構を形成しており、サルモネラ菌はこれを用いて宿主細胞へと侵入する。TTSS は、サルモネラ菌だけでなく *Yersinia*, *Shigella*, *Pseudomonas* など多くの病原性細菌が保持している。この SPI-1, SPI-2 領域のサルモネラ菌変異株をショウジョウバエに感染させたところ、その致死誘導能の低下が観察された。<sup>4)</sup> このように、ヒトなどの哺乳類に感染する際と同様の機序によりサルモネラ菌がショウジョウバエに感染し病原性を示すこの実験系は、ヒトでの感染症を模した

Table 1. *Drosophila* Models for Infectious Diseases

Pathogen	Introduction	Lethality
Gram-negative bacteria		
<i>Escherichia coli</i>	Abdomen	× (mutant : ○)
<i>Salmonella typhimurium</i>	Abdomen	○
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Abdomen	○
<i>Pseudomonas entomophila</i>	Oral	○
<i>Vibrio cholerae</i>	Abdomen	○
<i>Serratia marcescens</i>	Oral	○
<i>Erwinia carotovora carotovora 15</i>	Oral	× (mutant : ○)
<i>Enterobacter cloacae</i>	Abdomen	○
Gram-positive bacteria		
<i>Listeria monocytogenes</i>	Abdomen	○
<i>Mycobacterium murinum</i>	Abdomen	○
<i>Micrococcus roseus</i>	Abdomen	○
<i>Micrococcus luteus</i>	Abdomen	× (mutant : ○)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Abdomen	○
<i>Bacillus megaterium</i>	Abdomen	× (mutant : ○)
<i>Bacillus subtilis</i>	Abdomen	○
<i>Staphylococcus aureus</i>	Abdomen	○
Fungi		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Skin	○
<i>Beauveria bassiana</i>	Skin	○
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Oral	○
Viruses		
<i>Drosophila C virus</i>	Abdomen	○
<i>Drosophila X virus</i>	Abdomen	○
<i>Flock house virus</i>	Abdomen	○
Protozoan parasite		
<i>Plasmodium gallinaceum</i>	Abdomen	× (only proliferation)

非常に効率のよい実験系であると言える。Brandtらはさらに、腫瘍壊死因子 Tumor Necrosis Factor (TNF) のホモログ Eiger の変異体ショウジョウバエにサルモネラ菌を感染させた場合では、その生存率が上昇することを見出した。<sup>4)</sup> Eiger は細胞死をも誘導するリガンドであることを踏まえると、<sup>5)</sup> このいわば過剰な免疫応答の結果、自身が死に至る経路の存在が推測される。

**3-2. リステリア菌** リステリア菌 *Listeria monocytogenes* は、サルモネラ菌と同様にヒトの食中毒の主要な原因菌の1つである。リステリア菌はグラム陽性細菌であり、サルモネラ菌と同様に宿主側細胞内で増殖を行う。Mansfieldらはリステリア菌などの細胞内侵入のメカニズムを探るために、リステリア菌をショウジョウバエに感染させ、その結果顕著な菌体の増殖とショウジョウバエの致死性を確認した。<sup>6)</sup> このとき、リステリア菌はショウジョウバエの血球系細胞であるヘモサイトに侵入し増殖したのち、細胞外へ脱出することが示された。リステリア菌のアクチンを作る *actA* 遺伝子の変異体では、ショウジョウバエ培養細胞への感染において、宿主細胞のファゴソームへの融合から逃れより多くの菌体の増殖がみられたが、隣接した細胞への再侵入は観察されなかった。このリステリア菌の *actA* 変異体株をショウジョウバエ個体に感染させると、その致死性に低下がみられたことから、細胞レベルでの細菌の増殖機構と個体に対する病原性との明確な相関が示された。<sup>6)</sup> この実験手法をさらに拡大応用すれば、細菌の病原性に係わる因子を機能的かつ網羅的に同定することが可能である。

**3-3. 黄色ブドウ球菌** 黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* は、通常はヒトの皮膚などに常在する菌であり、傷口から体内に侵入することで骨髄炎や心内膜炎、さらには敗血症を引き起こすグラム陽性細菌である。また、メチリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの抗生物質が効かない多剤耐性菌は、院内感染を引き起こし、問題となっている。Needhamらは黄色ブドウ球菌をショウジョウバエに感染させ、体内での細菌の増殖とそれに伴う致死性を確認した。<sup>7)</sup> 黄色ブドウ球菌の感染によりショウジョウバエは24時間以内に死滅する。この表現型を利用して、黄色ブドウ球菌の様々な遺伝子が破壊された変異体株を用い、ショウジョウバエに感染

させることで細菌の病原性関連因子の同定が試みられている。その結果、黄色ブドウ球菌の *pheP* 及び *perR* 変異体株について、ショウジョウバエ体内での菌体の増え方に遅れがみられ、これらの変異体株に感染したショウジョウバエの致死に至るまでの時間が延長されることが明らかとなった。<sup>7)</sup> これらの変異株の原因遺伝子の機能はいまだに不明であるが、ショウジョウバエ感染モデルが細菌側の病原性因子の探索に有効であることを示す一例となっている。

**3-4. 緑膿菌** シュードモナス *Pseudomonas* 属の代表的なものである緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* は、黄色ブドウ球菌と同様に院内感染の原因として問題になっているグラム陰性菌である。緑膿菌は主に好中球やマクロファージに感染し細胞毒性を示す。緑膿菌のショウジョウバエ感染症モデルを用いた研究は数多く存在し、精力的に解析が進められている。D'Argenioらは、ショウジョウバエに緑膿菌を感染させると30時間程度で致死に至ることを明らかにした。<sup>8)</sup> その病原性を網羅的に明らかにするため、トランスポゾン挿入変異によって緑膿菌のゲノム遺伝子をランダムに破壊した株を作成した。それら約1500の緑膿菌変異体株を別々にショウジョウバエに感染させ、致死性の変化を調べたところ、54系統が弱い致死性を示した。その原因遺伝子はいずれも、*pil* 遺伝子クラスター又は *chp* 遺伝子クラスターに含まれるものであった。これらの遺伝子クラスターは twitching motility と呼ばれる細菌運動を制御しており、またこの運動は緑膿菌が標的表面を移動する際に必須であるため、twitching motility が緑膿菌の病原性に深く関与していることが明らかとなった。<sup>8)</sup>

また Fauvarqueらは、ショウジョウバエに緑膿菌及び近縁菌種である *Stenotrophomonas maltophilia* をショウジョウバエに感染させた。<sup>9)</sup> その結果、緑膿菌に感染したショウジョウバエは100%の致死率を示したが、それに対して *S. maltophilia* の感染はほとんど致死性を示さなかった。同様に、緑膿菌はショウジョウバエ体内でほぼ直線的に増殖するが、*S. maltophilia* は感染120時間後には体内から完全に排除されていた。これは、*S. maltophilia* がIII型分泌機構 (TTSS) をコードする遺伝子クラスターを持たないことが理由の1つとして考えら

れる。さらに、TTSS 関連遺伝子である *exsA*, *exsD*, *dsbA*, *pilV* に変異が存在する緑膿菌株の感染ではショウジョウバエの致死性が低下することから、TTSS が細菌の病原性に関する重要な因子であることが明らかになった。<sup>9)</sup>

Apidianakis らは、緑膿菌がショウジョウバエ感染時に抗菌ペプチドの発現を抑制することにより、宿主側の防御システムを回避することを報告している。<sup>10)</sup> 抗菌ペプチドは、無脊椎動物から哺乳類にまで広く保存された抗菌活性を持つタンパク質の総称であり、その一部は病原体の感染に伴い速やかにその発現が急激に上昇することが知られている。Apidianakis らはまず、緑膿菌の臨床分離株である PA14 株はショウジョウバエに強い致死性を示すが、この PA14 株からある遺伝子領域を欠損させた D12 株はそれが弱いことを見出した。この性質を利用して、これらの株を感染させた際のショウジョウバエにおける遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイにより比較検討した。その結果、緑膿菌 PA14 株の感染ではいくつかの抗菌ペプチド (*Attacin*, *Cecropin*, *Defensin*) の発現量が顕著に低いことが明らかになり、またこれらの抗菌ペプチドの強制発現により PA14 株による致死性は回避された。<sup>10)</sup> D12 株において欠失した遺伝子領域の機能は不明であるが、PA14 株は何らかのメカニズムによって宿主側の免疫機構を抑制し、増殖と病原性を増強していると考えられる。これに関連して、別のグループによるシュードモナス属の *P. entomophila* とショウジョウバエを用いた変異体解析により、*aprA* 遺伝子はその致死性において重要であることが分かった。*aprA* 遺伝子の翻訳産物はプロテアーゼの一種であり、その後の解析により AprA プロテアーゼは抗菌ペプチドの作用を直接阻害する因子であることが示された。<sup>11,12)</sup> 今後、このような病原体が持つアンチ『抗病原性』因子の存在とその機能の解明が進むと期待される。

**3-5. コレラ菌** コレラ菌 *Vibrio cholerae* が属するビブリオ属はグラム陰性細菌であり、淡水の中でも海水の中でも見出される水棲の細菌である。コレラは発展途上国で頻発する感染性疾患の1つであり、ヒトのコレラの特異的原因となるコレラ菌は通常は他の宿主に感染しない。最近の研究から、コレラ菌の病原性モデルとしてショウジョウバエが注目

されている。Park らは、ショウジョウバエがコレラ菌感染時に速やかに死ぬことを明らかにした。<sup>13)</sup> ビブリオ属の細菌 6 種類をショウジョウバエに感染させたところ、コレラ菌のみが強い致死性を示し、20 時間以内に死滅した。その際、コレラ菌はショウジョウバエ体内で増えたが、他のビブリオ属の菌の増殖は一切観察されなかった。興味深いことに、ショウジョウバエ致死活性のない *V. vulnificus* を前もってショウジョウバエに感染させておくことにより、次に感染したコレラ菌の致死性が抑えられることが明らかになった。<sup>13)</sup> *V. vulnificus* はその弱い病原性を利用して抗菌ペプチドを中心とした自然免疫原性を誘導し、逆にコレラ菌はその強い病原性のため致死が誘導されると解釈される。コレラ菌についても各種変異体についての網羅的解析が行われ、コレラ菌が持つ病原性の全容解明が現在進んでいる。

**3-6. 結核菌** マイコバクテリウム属はグラム陽性細菌であり、代表的なものは結核の原因菌である結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* である。結核そのものについては抗生物質の台頭によりその治療法が確立されているが、老人、小児や免疫不全患者にとっては依然として脅威であり、*Mycobacterium* 感染症モデルは非常に有用であると考えられる。マイコバクテリウム属である *M. marinum* は、主に魚類等の変温動物に感染し結核様の症状を示す。Dionne らは *M. marinum* をショウジョウバエに感染させ、本菌細胞 5 個の感染により致死性がもたらされることを明らかにした。<sup>14)</sup> 感染初期 (インジェクション後 12 時間) ではショウジョウバエの血球系細胞であるヘモサイト内での菌体増殖がみられ、感染後期 (インジェクション後 5 日) のショウジョウバエでは多数の空胞化を伴った脂肪体の組織破壊が観察された。この研究で注目すべきは、*M. marinum* の感染において抗菌ペプチドの発現が上昇しなかったことである。さらに、抗菌ペプチドの発現は自然免疫経路により制御されているが、その構成因子の変異体ショウジョウバエ (*Toll* 変異体又は *imd* 変異体) に *M. marinum* を感染させても、野生型が示す感受性と比べて変化はなかった。<sup>14)</sup> これらの原因として、宿主側 (ショウジョウバエ) が病原体の認識に失敗している可能性と、細菌側の因子が宿主の免疫系の機能を抑制している可能性の 2 つが考えられているが、いずれにせよ *M. marinum* の

極めて強い病原性が、宿主側の免疫応答不全によって引き起こされている事実は興味深い。

#### 4. ウイルス感染症モデル

インフルエンザやエイズ、西ナイル熱などウイルスによって引き起こされる感染症は数多く存在し、根本的な治療法が確立していないことから、ウイルス感染症モデルの構築は熱望されていた。そのような事情を背景に、この数年の間にショウジョウバエのウイルス感染症モデルが立て続けに報告されている。また、西ナイル熱に加え黄熱や日本脳炎などの原因となるウイルスは総称してアルボウイルス (arthropod-borne virus) と呼ばれ、蚊やダニなどの吸血性節足動物によってヒトや脊椎動物に伝播され、ウイルス性疾患を引き起こす。これまでに 500 を越えるアルボウイルスがみつきり、ヒトに臨床症状をもたらすものは 100 を上回る。つまり、ショウジョウバエを感染症モデルとして利用することは、ウイルス媒介節足動物を模するという面からも合理的であり、節足動物媒介性ウイルス感染症の解析に一役買うと考えられる。

Cherry らは、*Drosophila C virus* (DCV) を用いて、クラスリンを介したエンドサイトーシスによってウイルスが細胞に侵入することを明らかにした。<sup>15)</sup> エンドサイトーシスに機能不全を持つショウジョウバエ変異体群では、組織に侵入するウイルス数が減少し致死率が劇的に回復する。つまり、ウイルスの宿主細胞内への進入が病原性発揮に必要なステップであることが明らかとなった。

宿主の抗ウイルス反応において、Jak-STAT シグナル経路の関与が示唆されている。<sup>16)</sup> 哺乳類では、Jak-STAT シグナル経路の欠損はウイルス感染に対する感受性が上昇するという報告がある。Dostert らは、ショウジョウバエに DCV を感染させた場合と、針で傷を付けた場合の遺伝子変化をマイクロアレイを用いて比較し、DCV 感染時に特異的に発現が上昇する *vir-1* という遺伝子を同定した。この *vir-1* 遺伝子について、細菌感染やヒートショックや脱水などのストレス刺激ではその発現量に全く変化がみられない。Jak キナーゼのショウジョウバエホモログである *hop* の変異体では、DCV 感染時の *vir-1* の発現上昇が抑制された。STAT の機能を減弱させた場合も同様であった。さらに、ショウジョウバエの *hop* 変異体では DCV の増殖速度が上昇

し、結果として DCV に対する感受性が高まり、致死性の増悪が観察された。<sup>16)</sup> また、自然免疫シグナル経路の 1 つである Toll 経路が抗ウイルス反応に重要であるという報告もある。<sup>17)</sup> *Drosophila X virus* (DXV) の感染において、Toll 経路のショウジョウバエ変異体では致死率が上昇する。もう 1 つの自然免疫シグナルである Imd 経路の変異体では変化はみられない。DXV が感染すると抗菌ペプチドの発現が上昇し、その上昇幅は細菌感染時と同程度であった。しかしそれほど顕著な表現型を示さないことから、自然免疫の貢献度はさほど高くないと考えられ、さらなる解析が期待される。これらの研究から、ウイルス感染に対して宿主が能動的に反応する防御機構の存在が示されつつある。

また、ショウジョウバエにおいて宿主側の RNA 干渉 (RNAi) 機構が抗ウイルス作用を持つことが報告され、一躍脚光を浴びている。<sup>18,19)</sup> RNAi とは、二本鎖 RNA が相補的な標的 mRNA の特異的な分解を促進することにより、標的タンパク質の発現を抑制する現象である。RNAi が作用するときには必須なタンパク質として、Dicer が知られている。驚くべきことに、ショウジョウバエ *Dicer-2* の変異体は、野生型に比べて各種 RNA ウイルスである FHV (Flock House Virus)、DCV 及び SINV (Sindbis Virus) の感染によって高い致死性を示すことが明らかとなった。このうち、SINV については通常はショウジョウバエに対する感染が成立せず、結果としてハエが死ぬことはないが、ショウジョウバエ *Dicer-2* 変異体では SINV 感染によって始めて致死性が誘導される。このように、宿主は細胞内に侵入したウイルスの RNA を積極的に分解することにより、ウイルスの複製と増殖を阻止していると考えられる。こういったウイルス感染症モデルを構築し解析を進めていくことによって、ウイルス感染における宿主-病原体相互作用の全容が解明されていくと思われる。

#### 5. 寄生虫感染症モデル

節足動物により伝播される感染症は、代表的なものとしてマラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、西ナイル熱、日本脳炎などが存在する。その中でも、熱帯熱マラリアは年間約 100 万人以上の死者を出しており、結核、エイズと並ぶ世界三大感染症の 1 つである。マラリアは、マラリア原虫

(*Plasmodium*) という単細胞の真核生物によって引き起こされる。宿主と同じ真核生物であるため、抗マラリア原虫薬剤のターゲットが限られ、また獲得免疫による防御機構が効率よく働かないという点などから、これまで有効な治療法が確立されていない。一方、マラリア原虫は蚊の一種であるハマダラカによって媒介されるため、マラリア原虫と蚊の相互作用を解明することによって、病原体媒介節足動物を標的としたマラリア制圧のプランが広く検討されている。しかし、マラリア媒介蚊そのものを用いた様々な生物学的実験には技術的な限界があるため、Schneiderらはショウジョウバエを導入した。<sup>20)</sup> ショウジョウバエ体内にマラリア原虫を直接注入すると、蚊の体内と同様にマラリア原虫が各発生段階を経てスポロゾイトと呼ばれるステージにまで発育する。筆者らはこの手法を用いて、様々な遺伝子機能欠失ショウジョウバエ変異体群にマラリア原虫を注入し感染させた。その中で、*furrowed* 遺伝子の機能が欠失したショウジョウバエ変異体ではマラリア原虫が異常に増殖し、体内で大量のスポロゾイトが観察されることが判明した（未発表）。この *furrowed* がコードするのはC型レクチンドメインと10回繰り返し補体様ドメインを持つ1回膜貫通型タンパク質であり、これらの構造的な特徴と機能欠失時の表現型とを併せて考えると、このタンパク質はマラリア原虫を認識するレセプター様因子であると想像するのが妥当である。今後、このショウジョウバエ・マラリア原虫感染症モデルを用いて分子遺伝学を駆使した網羅的解析を行うことにより、媒介節足動物と寄生虫の相互関係についてより深い知見が得られるであろう。

## 6. おわりに

これまで紹介したように、ショウジョウバエをモデル動物として用いた感染症研究は、細菌・ウイルス・寄生虫について、主に宿主-病原体の相互作用について広く多様に進められている。遺伝学的研究が可能な動物を用いた研究では、これまで明らかにされなかった生命現象の理解に向けて、個々の研究者の発想により様々なアプローチが可能である。感染症のように様々な因子が複雑に絡みっていると推測される現象についても、それぞれの部分を浮き彫りする効果的なクライテリアを設けることにより、ショウジョウバエからその手掛かりを得ること

ができる。このような研究を推し進めることによって、創薬を中心に全く新しい感染症治療法のシーズ発見に役立てることが強く期待される。

## REFERENCES

- 1) Wittmann C. W., Wszolek M. F., Shulman J. M., Salvaterra P. M., Lewis J., Hutton M., Feany M. B., *Science*, **293**, 711–714 (2001).
- 2) Feany M. B., Bender W. W., *Nature*, **404**, 394–398 (2000).
- 3) Moore M. S., DeZazzo J., Luk A. Y., Tully T., Singh C. M., Heberlein U., *Cell*, **93**, 909–912 (1998).
- 4) Brandt S. M., Dionne M. S., Khush R. S., Pham L. N., Vigdal T. J., Schneider D. S., *PLoS Biol.*, **2**, e418 (2004).
- 5) Igaki T., Kanda H., Yamamoto-Goto Y., Kanuka H., Kuranaga E., Aigaki T., Miura M., *EMBO J.*, **21**, 3009–3018 (2002).
- 6) Mansfield B. E., Dionne M. S., Schneider D. S., Freitag N. E., *Cell. Microbiol.*, **5**, 901–911 (2003).
- 7) Needham A. J., Kibart M., Crossley H., Ingham P. W., Foster S. J., *Microbiology*, **150**, 2347–2355 (2004).
- 8) D'Argenio D. A., Gallagher L. A., Berg C. A., Manoil C., *J. Bacteriol.*, **183**, 1466–1471 (2001).
- 9) Fauvarque M. O., Bergeret E., Chabert J., Dacheux D., Satre M., Attree I., *Microb. Pathog.*, **32**, 287–295 (2002).
- 10) Apidianakis Y., Mindrinos M. N., Xiao W., Lau G. W., Baldini R. L., Davis R. W., Rahme L. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 2573–2578 (2005).
- 11) Vodovar N., Vinals M., Liehl P., Basset A., Degrouard J., Spellman P., Boccard F., Lemaitre B., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 11414–11419 (2005).
- 12) Liehl P., Blight M., Vodovar N., Boccard F., Lemaitre B., *PLoS Pathog.*, **2**, e56, (2006).
- 13) Park S. Y., Heo Y. J., Kim K. S., Cho Y. H., *Mol. Cells*, **20**, 409–415 (2005).
- 14) Dionne M. S., Ghori N., Schneider D. S., *Infect. Immun.*, **71**, 3540–3550 (2003).
- 15) Cherry S., Perrimon N., *Nat. Immunol.*, **5**, 81–87 (2004).
- 16) Dostert C., Jouanguy E., Irving P., Troxler

- L., Galiana-Arnoux D., Hetru C., Hoffmann J. A., Imler J. L., *Nat. Immunol.*, **6**, 946–953 (2005).
- 17) Zambon R. A., Nandakumar M., Vakharia V. N., Wu L. P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 7257–7262 (2005).
- 18) Galiana-Arnoux D., Dostert C., Schneemann A., Hoffmann J. A., Imler J. L., *Nat. Immunol.*, **7**, 590–597 (2006).
- 19) Wang X. H., Aliyari R., Li W. X., Li H. W., Kim K., Carthew R., Atkinson P., Ding S. W., *Science*, **312**, 452–454 (2006).
- 20) Schneider D. S., Shahabuddin M., *Science*, **288**, 2376–2379 (2000).