研究紹介

マラリア重症化関連新規宿主因子としての Scavenger receptor A の同定

畑　生　俊　光
（応用動物科学コース）

Plasmodium Falciparum-infected Erythrocytes Adhere to Class A Scavenger Receptor, SR-A

Toshimitsu Hatabu
(Course of Applied Animal Science)

Severe falciparum malaria such as cerebral malaria and severe anemia is leading causes of morbidity and mortality. *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells (pRBC) adhere to the endothelial cells via receptors expressed on the surface of the endothelial cells, and sequester in the microvasculature of several organs. Severe anemia, which may be due to a number of factors including rupture of the pRBC and phagocytosis of pRBC, is another cause of death. However, the molecular mechanism underlying both the cytoadherence and erythrophagocytosis related with severe malaria is not completely understood. Here, we report that the pRBC bind to the class A scavenger receptor, scavenger receptor A (SR-A), which is expressed on the surface of the activated phagocytes.

First, we confirmed mRNA expression of scavenger receptors in the various tissues of *P. berghei* ANKA-infected mice. The expression of SR-A mRNA in all tissues was enhanced for 7 days postinfection. We also confirmed mRNA expression of SR-A in the human macrophage cell line, THP-1 cells, cultivated with pRBC. SR-A mRNA expression in THP-1 cells with pRBCs was observed after 24 hr cultivation, but not RBCs. Then, to identify cytoadherence of pRBCs to SR-A, human SR-A cDNA was transfected to CHO cells (CHO-SR-A cells). pRBC adhered to the CHO-SR-A cells, but not to the CHO-mock cells. Interestingly, the cytoadherence of both mature stage and ring form pRBCs to the CHO-SR-A cells was observed. Anti-SR-A antibody, but not Anexin V, efficiently blocked the cytoadherence of the pRBC to the CHO-SR-A cells.

These results may suggest that SR-A acts as a host factor related with cytoadherence of the pRBC, which contributes to our present understanding of the pathology of severe falciparum malaria.

Key words : severe malaria, scavenger receptor, cytoadherence, host-parasite relationship

緒　　言

マラリアは，ハマダラカを媒介生物とし，年間感染者数推定約５億人，死亡者数は推定約100～270万人であり，熱帯から亜熱帯の世界約100カ国に流行が見られる寄生虫感染症である．死亡者のほとんどは，サハラ以南に居住する５歳未満の幼児とされている．ヒトのマラリアは，４種類のマラリア原虫（熱帯熱マラリア原虫，三日熱マラリア原虫，四日熱マラリア原虫，卵型マラリア原虫）の感染により引き起こされる．基本的にマラリア原虫は，ヒトのマラリア原虫はヒトとごく一部の猿にのみ感染するなど宿主特異性が強いことが知られているが，近年サルのマラリア原虫である *Plasmodium knowlesi* もヒトに感染することが報告され注意が必要である．

マラリア原虫の生活環は，ハマダラカを終宿主としてその体内で有性生殖を行う世代と，ヒトを中間宿主としてその体内に寄生し無性生殖により分裂増殖する世代の二つに分かれる[1]．マラリア原虫は，媒介蚊の中腸内で雌性生殖体と雄性生殖体が受精しオーシストを形成する．オーシストから産生された多数のスポロゾイトは，媒介蚊の唾液腺に集まり，媒介蚊がヒトを吸血する時に唾液とともに体内に侵入する．人体内では，肝臓内発育ステージと赤血球内発育ステージの二つに大別できる．ヒト体内に侵入したスポロゾイトは，血流に乗って肝臓に運ばれ数分以内に肝細胞に侵入した後分裂体へと発育する（赤外期発育ステージ）．三日熱マラリア原虫や卵形マラリア原虫では，一部のスポロゾイトは肝内休眠体型原虫となって休眠期に入る．分裂体となった原虫は，数千個のメロゾイトとなって肝細胞を破壊して血流に入り，赤血球内に侵入・寄生する．赤血球内に侵入したメロゾイトは，早期栄養体（輪状体）となり，その後後期栄養体（アメーバ体）となる．後期栄養体は，その後細胞分裂しメロゾイトを多数含有する分裂体となり，赤血球を破壊しながらメロゾイトを血流中に放出する．メロゾイトは，別の赤血球に侵入して分裂増殖を繰り返す（赤内期発育ステージ）．

教科書的なマラリアの症状は，発熱・貧血・脾腫肝腫であるが，これらの症状は感染が進行した後のものであり，熱帯熱マラリアやマラリア発症初期には，はっきりとした発熱パターンを示さないことも多い．マラリアの発熱パターンは，原虫の赤血球内生育・増殖のサイクルと合致する．すなわち，赤内発育期の原虫が成長し寄生赤血球を破壊して細胞外に出るサイクルと合致する．

重症マラリア発症機構

熱帯熱マラリアは，悪性マラリアとも呼ばれ，早期に

Received September 26, 2012

適切な診断・治療が行われない場合重篤な合併症を伴い患者が死に至る場合もある（重症熱帯熱マラリア）[1]．重症熱帯熱マラリアによく見られる合併症は，重症正球性貧血・脳マラリア・肺水腫・腎不全が挙げられる．

重症熱帯熱マラリアの病態形成機構は，以下のように説明される：脳マラリアは，１）マラリア原虫感染赤血球（pRBC）表面にknobと呼ばれる突起構造の発現，２）pRBCが正常赤血球をまとうように接着（ロゼッティング），またpRBCは血管内皮細胞表面に発現する宿主の接着因子を利用して血管内皮細胞に接着（細胞接着現象）．３）これらの現象により深部臓器の血流が減少し虚血状態が惹起されることで脳マラリアが発症するとされる．重症正球性貧血は，１）感染率の上昇とともに破壊される赤血球が増加（血管内溶血の亢進），２）骨髄造血の抑制，３）ダメージを受けた赤血球やpRBCsの脾臓での貪食・破壊，の結果生じるとされている[2,3]．以上のことから，重症熱帯熱マラリア発症機構における重要な現象は，宿主細胞への細胞接着であると考えられる．現在，宿主細胞とpRBCとの細胞接着関連因子として多数の原虫側・宿主側因子が同定されているが（Fig. 1），これらのみで重症マラリア病態形成機構を説明するには十分でなく未知の因子が推測される[6-11]．一方，マラリア原虫感染時にはpRBC表面にホスファチジルセリンが発現することや，pRBCはknob構造により赤血球膜電位が変化し赤血球膜自体の形態も変化することが観察されている[4,5,12,13]．また，重症熱帯熱マラリア患者のpRBCでは，膜表面のIgG量の上昇，補体活性化を抑制するCR１や活性型補体から自己細胞を守るCD55の発現の低下が報告されておりpRBCが貪食されやすくなっていることが報告されている[14]．これらのことから，マラリアの病態形成やその重症化機構には宿主赤血球自体の構造変化も重要と推測される．よって宿主体内で機能的・形態的変化を生じた細胞を排除・処理する際に機能する分子群がマラリア重症化機構にも関与していると推察される．このような生理機能を有する分子群としてスカベンジャー受容体（SR）が挙げられる．

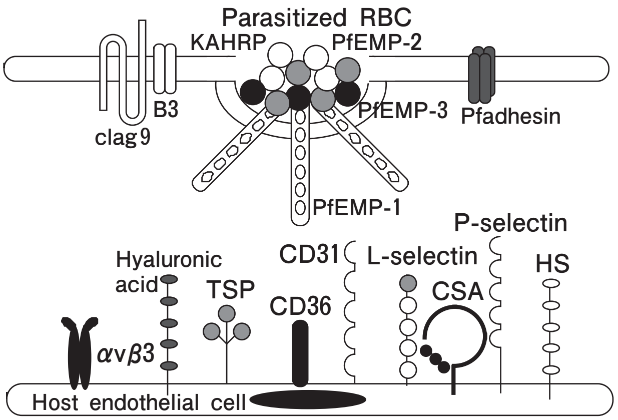

Fig. 1　Cytoadherence related factors on host endothelial cell or parasitized erythrocyte.

スカベンジャー受容体

SRは，酸化低分子リポタンパク質（酸化LDL）やホスファチジルセリンの受容体として同定された膜結合型タンパク質であり，それぞれの分子内の特徴から15種類９群に分類される[15,16,17]．SRは，炎症性サイトカイン等の刺激によりマクロファージや血管内皮細胞表面に発現しパターン認識受容体としても機能する．そのリガンドとしては，酸化LDLやアセチル化LDLなどの修飾LDL以外にホスファチジルセリンやPoly G，Poly Ｉなどのポリリボヌクレオチド，アポトーシス細胞や細菌の菌体成分であるLPSやリポタイコ酸，デキストラン硫酸等の多くの陰性荷電分子を認識する．最近では陰性荷電を帯びたリポ多糖を介する細菌のマクロファージによる貪食への関与が報告がされている．SRとマラリアとの関連では，class BのSRに属するSR-BＩが肝細胞へのスポロゾイトの侵入に関与し，同じくclass　BのSRに属するCD36がpRBCに対する主要な接着因子の一つであることが報告されている[18,19]．筆者は，過去の研究からclass Gに属するSR-PSOXについて，その強制発現細胞を作製しpRBC接着試験を行いpRBCとSR-PSOXの接着を確認するとともにこの細胞接着がpRBC膜表面に表出するホスファチジルセリンを認識して起こることを確認した（Hatabu *et. al*., unpublished data）．これらの結果は，SRの熱帯熱マラリア病態形成機構への関与の可能性を示唆するものと考えられる．

新規熱帯熱マラリア重症化因子としてのSR-Aの同定

マラリア重症化機構におけるSRの機能的役割について解析するために，先ずヒトの脳マラリアモデルとして汎用されているネズミマラリア原虫*P. berghei* ANKA株感染マウスモデルにおける諸臓器（脾臓・肝臓・肺・心臓・脳）でのSR mRNA発現パターンを検討した．実験は，ネズミマラリア原虫*P. berghei* ANKA株pRBCを１頭あたり1×10^6個腹腔内摂取した後，感染７日に諸臓器からTotal　RNAを回収しRT-PCRにてSR mRNA発現の有無を検討した．ここでいう感染７日目は，*P. berghei* ANKA株感染マウスにおいて高原虫血症および脳マラリア症状が観察される感染後経過日数である．その結果，SR-PSOXや熱帯熱マラリア原虫pRBC接着因子として知られているCD36　mRNA発現は，感染前後で変化がほとんど認められなかった．Class Ａスカベンジャー受容体であるSR-Aは，感染７日後で検討したすべての臓器（脾臓・肺・肝臓・心臓・脳）でそのmRNA発現増強が認められた（Fig. 2-A）．次に，pRBCによる直接的なSR-A発現誘導の有無を検討する目的

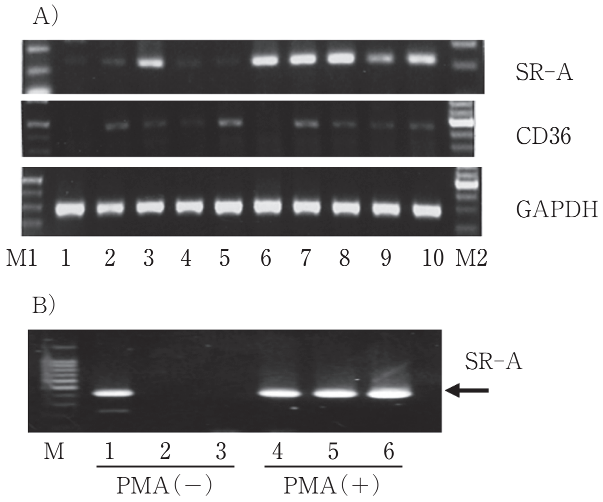

Fig. 2　Expression of class A scavenger receptor mRNA. A) SR-A mRNA expression in various tissues by *P. berghei* ANKA infection. C57BL/mice were intraperitoneally inoculated with 1×10^6 pRBC/mouse. Tissues were collected for 7 days postinfection. Lane 1-5 ; Normal C57BL/6 mice. Lane 6-10 ; *P. berghei* ANKA infected C57BL/6 mice. Lane 1 and 6 ; spleen, Lane 2 and 7 ; lung, Lane 3 and 8 ; liver, Lane 4 and 9 ; heart, Lane 5 and 10 ; brain. B) Detection of SR-A mRNA in THP-1 cells cultivated with pRBC. THP-1 cells were cultivated at 24 hr with pRBC or RBC. Lane 1 and 4 ; THP-1 cells with pRBC. Lane 2 and 5 ; THP-1 cells with RBC. Lane 3 and 6 ; THP-1 cells only.

で，熱帯熱マラリア原虫 pRBC と24時間共培養したヒト単核球細胞株 THP-1における SR-A　mRNA 発現を検討した．その結果，pRBC との共培養により THP-1細胞において SR-A　mRNA 発現が認められた（Fig. 2 — B）．そこで，SR-A と pRBC の接着を直接確認する目的で，SR-A強制発現 CHO 細胞（CHO-SRA 細胞）を作製し，300個の CHO-SRA 細胞に対する pRBC 接着数を計数した．使用した熱帯熱マラリア原虫は，熱帯熱マラリア日本人患者から分離した株（JK-1120）と熱帯熱マラリアラオス人患者より分離した株（V_1-258）の2株を使用した．pRBC 接着試験の結果，2株とも CHO-mock 細胞に比べCHO-SRA 細胞に対する pRBC の有意な接着が認められた（Fig. 3 - A）．一方，重症熱帯熱マラリアで死亡した患者の約80％に脳マラリアが認められる．脳マラリアで死亡した患者では，血管内に栄養体/分裂体期の pRBCが血管を閉塞している病理組織像が観察される．そこでマラリア原虫赤内発育期のどのステージが接着するのかを検討する目的で，JK-1120株 pRBC の発育ステージをタイトに同調培養し，細胞接着試験を行った．その結果，輪状体期 pRBC よりも栄養体/分裂体期の pRBC がCHO-SRA 細胞により接着することが観察された（Fig. 3 - B）．

次に，SR-A に対する pRBC の接着が SR-A 特異的であることを検討する目的で，CHO-SRA 細胞に対する pRBC 接着阻害試験を行った．使用した阻害物質は，抗

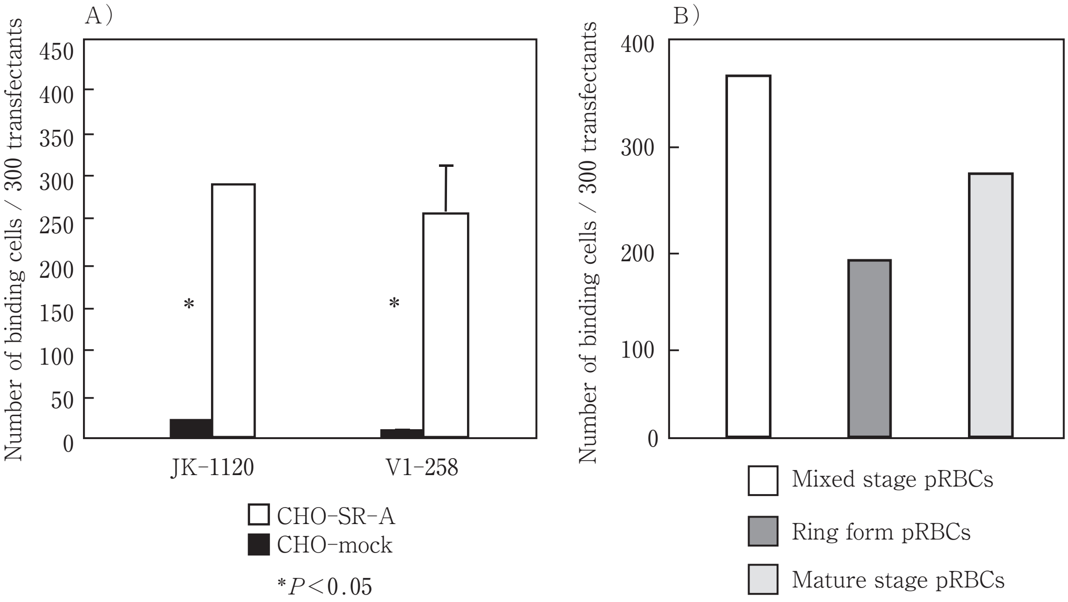

Fig. 3　Binding of pRBCs to CHO-SR-AI cells. A) Adherence of pRBCs to the SR-A cDNA-transfected CHO cells (CHO-SR-A cells). Two parasites from the *P. falciparum* patients, named JK-1120 and V_1-258, were used in this experiment. The filled column represents the CHO-SR-A cells. The open column represents the CHO-mock cells. pRBCs adhered to CHO-SR-A cells, but not CHO-mock cells. Results are the number of adherent pRBCs per 300 test cells (mean ± SE) of three independent experiments. $^*P<0.05$. B) Stage-dependent cytoadherence to the CHO-SR-A cells. The JK-1120 was used in this experiment. The filled column represents mixed-stage infected RBCs. The open column represents the ring form infected RBCs. The spotted column represents the trophozoite/schizont infected RBCs.

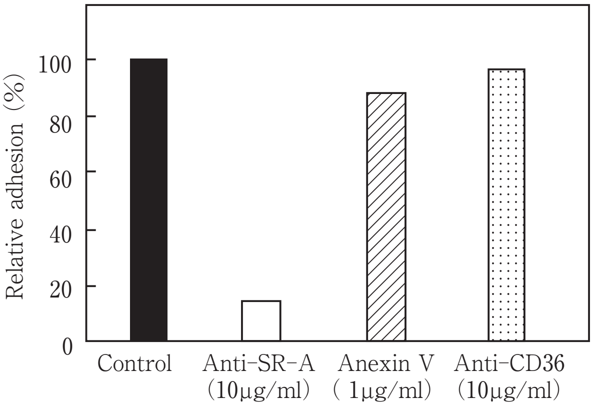

Fig. 4　Blocking of pRBCs cytoadhesion to CHO-SR-A cells by specific antibody. In these experiments, the isolates of *P. falciparum*, JK-1120, was used. Left panel ; Inhibition of adherence by Annexin V. Right panel ; Inhibition of cytoadherence by goat-anti-SR-AI antibody. Results in these panels show adherence as a percentage of control. The results in these panel show the representative data. Anti-SR-AI antibody efficiently blocked adherence of pRBCs to CHO-SR-A cells, but not Anexin V.

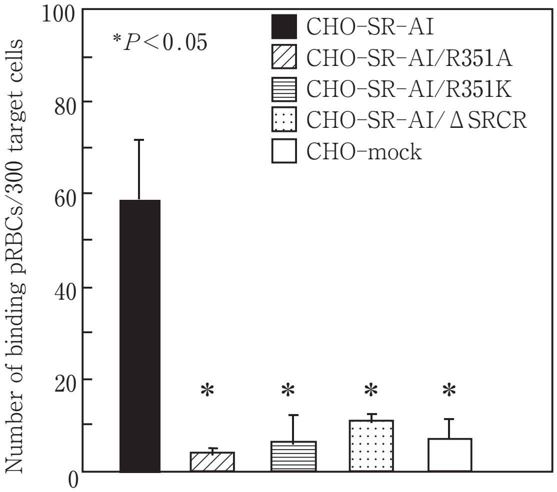

Fig. 5　Adherence of JK-1120 pRBCs to SRCR domain mutants of SR-AI. Adherence of CHO-SR-A (wild type), CHO-mock, CHO-SR-AI/R351A, CHO-SR-AI/R351K, and CHO-SR-A/・SRCR cells. Results are number of adherent pRBCs per 300experimental cells (mean ± SE of three independent experiments). Statistical analyses were made between CHO-SR-A and other experimental cells. SRCR domain, especially R351 residue in this domain, was reported the importance to bind to bacteria. $^{*}P<0.05$.

SR-A 抗体，Anexin V，抗 CD36抗体，コンドロイチン硫酸である．接着阻害試験の結果，pRBC の CHO-SRA 細胞への接着が抗 SR-A 抗体では約80％抑制されたが，Anexin V あるいは抗 CD36抗体では接着抑制効果を認めなかった（Fig. 4）．コンドロイチン硫酸においても pRBC 接着阻害効果は認められなかった（data not shown）．以上のことから，pRBC と SR-A の接着は，pRBC 表面に発現するホスファチジルセリンあるいは CHO 細胞表面のコンドロイチン硫酸ではなく SR-A 特異的であることが示唆された．

次に，SR-A における pRBC 結合部位を同定する目的で，SR-A にアミノ酸点変異及び領域欠損を導入した変異 SR-A 強制発現 CHO 細胞株を作製した．SR-A は，細胞膜貫通領域とそれに続く α ヘリックスコイルドコイル領域，コラーゲン領域およびその C 末端側に scavenger receptor cysteine rich（SRCR）領域といった構造である．SR-A の既知のリガンド結合部位は，コラーゲン領域および SRCR 領域と報告されているが，SR-A の SRCR 領域の機能は現在のところ不明とされる．酸化 LDL 等の結合部位は，SRCR 領域直前の351番目のアルギニンが重要であることが報告されている．そこで，SR-A　SRCR 領域欠損株および SRCR 領域内361-451番部分欠損株を作製した．また，pRBC との接着への分子内351番アルギニンの関与を検討する目的で，アミノ酸の電荷による構造変化を防ぐために351番目のアルギニンをアラニンあるいはリシンに変換した細胞株を作製した．これらの変異導入 CHO-SRA 細胞と pRBC の接着試験を行い，pRBC 接着部分の特定を試みた．細胞接着試験の結果，351番目アミノ酸変異株および SRCR 領域欠損株では pRBC との接着抑制が認められたが，SRCR 領域内361-451番目アミノ酸欠損株では pRBC との接着抑制は認められなかった（Fig. 5）．

ま　と　め

マラリア重症化機構に関係すると推測される新規宿主側因子として SR-A を新たに同定した．ネズミマラリア *P. berghei* ANKA 感染モデルの結果から，マラリア原虫感染によりほとんどすべての臓器で SR-A mRNA 発現増強することが示された．データには示していないが，*P. berghei* ANKA 株感染３日の臓器においても，感染７日後の臓器ほどではないものの，すべての臓器で SR-A mRNA 発現増強が観察された．一方，ヒト単核球細胞株 THP-１と熱帯熱マラリア原虫 pRBC の共培養実験では，培養24時間後に SR-A mRNA の発現が誘導されることが観察された．SR-A は，炎症性サイトカイン類や酸化 LDL の刺激により樹状細胞・マクロファージ・類洞血管内皮細胞に発現するとされている．マラリア原虫感染では，明確な機序は未だ明らかではないが，病態の進展とともに血管内炎症性サイトカイン濃度の上昇が報告されている[2]．SR-A 発現誘導物質は，前述したように炎症性サイトカイン類および酸化 LDL 等であり，病原

体由来成分についての報告はない．これらのことから，SR-A mRNA 発現は，原虫が産生する未知の物質により誘導される機構と，原虫感染と病態進行に伴う血管内炎症性サイトカイン濃度上昇により発現が増強される二つの機構が存在すると推察された．

SR-A 強制発現細胞に対する接着試験の結果，SR-A には栄養体/分裂体期 pRBC が接着することが示された．これは，脳マラリア患者病理組織血管閉塞部位で観察される pRBC 発育ステージであり，脳マラリア病態形成機構への SR-A の関与が考えられた．また，接着阻害試験および SRCR 領域変異株を用いた pRBC 接着試験の結果から，SR-A と pRBC の接着は，分子内 SRCR 領域内351番目のアルギニンが接着に重要であることが示された．SR-A のリガンドは，ホスファチジルセリン，酸化 LDL やアセチル化 LDL，細菌壁成分が知られる．近年では，生体内で産生された熱ショックタンパク質もリガンドとなることが報告され，アポトーシス細胞や細菌類の貪食受容体としても報告されている．マラリア原虫感染 pRBC では，表面にホスファチジルセリンが発現することや，赤血球膜電位の変化と赤血球膜自体の形態変化が報告されている[4,5,12,13]．しかしながら，本実験では，Anexin V による pRBC の SR-A に対する接着阻害が観察されなかった． このことから，SR-A の pRBC 側リガンドは，pRBC 表面のホスファチジルセリンではなく，既報のものを含めた原虫産生タンパク質である可能性が推測された．

今回の研究では *P. berghei* ANKA 株の感染日数とともに主要臓器において SR-A mRNA の発現レベル上昇が観察された．免疫組織学的解析の結果を待つ必要はあるが，心臓・腎臓においては血管に炎症でもない限り SR-A を発現するマクロファージ系の貪食細胞が少ないので血管内皮細胞に発現している可能性が高いと考えられる．よって接着試験の結果と合わせて考察すると，SR-A はこれらの臓器において pRBC 接着因子として機能している可能性が推測できる．脳においては，*P. berghei* ANKA 株感染で脳血管に単核球が塞栓している病理像が観察されることから，感染病日の経過とともに脳血管に閉塞した単核球と血管内皮細胞における SR-A mRNA 発現レベル上昇が観察されたものと推測された．一方，脾臓・肝臓・肺は，マクロファージ系の貪食細胞に富んでいる．マクロファージ系の細胞は， SR-A 発現細胞であり様々な病原体や異物の接着・取り込みやその後のサイトカイン類の産生などの生体反応に関わっている．興味深いことに，マクロファージによるアメーバ体/分裂体期 pRBC の貪食は，TGF-β や IL-10などの免疫抑制性サイトカイン産生を誘導することが報告されている[20]．一方，樹状細胞による pRBC の貪食は，樹状細胞の分化成熟を抑制することも報告されている[21,22]．寄生虫での報告はないが，SR のリガンドとして細菌類の産生する分子シャペロンが同定され，貪食細胞の細胞内シグナル系に影響を及ぼすことが報告された[23,24]．一方，SR-A や MARCO は，リガンドと結合した際に Toll like receptor と協働的に機能し，その後のサイトカイン産生へ関与することが示されている[25]．よってこれらの臓器において SR-A は，血管内皮細胞では，接着因子として機能するが，マクロファージ系の細胞では，pRBC 貪食やその後の宿主免疫応答に影響を及ぼしているかもしれない．

今後の更なる研究・考察が必要であることは言うまでもないが，宿主が自己防御反応をするために構築してきた機構を巧みに利用して，原虫自身が自己の生存に有利になる仕組みを構築しているとも考えられる．故に，細胞接着に関与する pRBC 側因子の探索と共に，SR-A の pRBC 貪食能やサイトカイン類産生など更なる解析を行い，宿主―寄生虫相互関係の理解を進めることが必要と考える．

マラリア原虫は，アピコンプレックス門に属する原虫である．このアピコンプレックス門に属する寄生虫では，獣医畜産分野においても重要であり，ニワトリではコクシジウムや鳥マラリア，豚ではトキソプラズマ，ウシではクリプトスポリジウムやネオスポラなどが挙げられる．これまで行ってきたマラリアでの研究成果を如何に畜産分野で発揮するか，今後の愉しみであり課題である．

参 考 文 献

1）吉田幸雄，有薗直樹：図説　人体寄生虫学，pp. 62-74，南山堂，(2006)

2）Mcqueen, P. G. and F. E. Mckenzie : Host control of malaria infections : constraints on immune and erythropoeitic respose kinetics. PloS Comput. Biol. **4** : e1000149 (2008)

3）Kanjaksha, G., and G. Kinjalka : Pathogenesis of anemia in malaria : a concise review. Parasitol. Res., **101**, 1463-1469 (2007)

4）Gruenberg, J., D. R. Allred and I. W. Sherman : Scanning electron microscope-analysis of the protrusions (knobs) presents on the surface of the *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. J. Cell Biol., **97**, 795-802 (1983)

5）Aikawa, M., K. Kamanura, S. Shiraishi, Y. Matsumoto, H. Arwati, M. Torii, Y. Ito, T. Takeuchi, and B. Tandler : Membrane knobs of unfixed *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes : new finding as reveal by atomic force microscopy and surface potential spectroscopy. Exp. Parasotol., **84**, 339-343 (1996)

6）Berendt, A. R., D. L. Simmons, J. Tansey, C. I. Newbold, and K. Marsh : Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. Nature, **341** : 57-59 (1989)

7）McCormick, C. J., A. Craig, D. Roberts, C. I. Newbold and A. R. Berendt : Intercellular adhesion molecule-1 and CD36 synergize to mediate adherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to cultured human microvascular endothelial cells. J. Clin. Invest., **100** : 2521-2529 (1997)

8）Yipp, B. G., M. J. Hickey, G. Andonegui, A. G. Murray,

S. Looareesuwan, P. Kubes, and M. Ho : Differential roles of CD36, ICAM-1, and P-selectin in *Plasmodium falciparum* cytoadherence in vivo. Microcirculation, **14**, 593-602 (2007)
9) Rock, E. P., E. F. Roth, R. R. Rojas-Corona, J. A. Sherwood, R. L. Nagel, R. J. Howard, and D. K. Kaul : Thrombospondin mediates the cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected red cells to vascular endothelium in shear flow conditions. Blood, **71**, 71-75 (1988)
10) Ockenhouse, C. F., T. Tegoshi, Y. Maeno, C. Benjamin, M. Ho, K. E. Kan, Y. Thway, K. Win, M. Aikawa, and R. R. Lobb : Human vascular endothelial cell adhesion receptors for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes : roles for endothelial leukocyre adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1. J. Exp. Med., **176**, 1183-1189 (1992)
11) Vogt, A. M., A. Barragan, Q. Chen, F. Kironde, D. Spillmann, and M. Warlgen : Heparan sulfate on endothelial cells mediates the binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes via the DBL 1 alpha domain of PfEMP 1. Blood, **101**, 2405-2411 (2003)
12) Eda, S., and I. W. Sherman : Cytoadherence of malaria-infected red blood cells involves exposure of phosphatidylserine. Cell. Physiol. Biochem., **12**, 373-384 (2002)
13) Gruenberg, J., D. R. Allred, and I. W. Sherman : Scanning electron microscope-analysis of the protrusions (knobs) present on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. J. Cell. Biol., **97**, 795-802 (1983)
14) Waitumbi, J. N., M. O. Opollo, R. O. Muga, A. O. Misore, and J. A. Stoute : Red cell surface changes and erythrophagocytosis in children with severe *Plasmodium falciparum* anemia. Blood, **95**, 1481-1486 (2000)
15) van Berkel, T. J., R. Out, M. Hoekstra, J. Kuiper, E. Biessen, and M. van Eck : Scavenger receptors : friend or foe in atherosclerosis? Curr. Opin. Lipidol., **16** : 525-535 (2005)
16) Pluddemann. A., C. Neyen, and S. Gordon: Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. Methods, **43**, 207-217 (2007)
17) Areschoug, T., and S. Gordon : Scavenger receptors : role in innate immunity and microbial pathogenesis. Cell. Microbiol., **11**, 1160-1169 (2009)
18) Oquendo, P., E. Hundt, J. Lowler and B. Seed : CD36 directly mediates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. Cell, **58**, 95-101 (1989)
19) Rodrigues, C. D., M. Hannus, M. Prudencio, C. Martin, L. A. Goncalves, S. Portugal, S. Epiphanio, A. Akinc, P. Hadwiger, K. Jahn Hofmann, I. Rohl, G. J. van Gemert, J. F. Franetich, A. J. Luty, R. Sauerwein, D. Mazier, V. Koteliansky, H. P. Vornlocher, C. J. Echeverri, and M. M. Mota : Host scavenger receptor SR-B I plays a dual role in the establishment of malaria prasite liver infection. Cell Host. Microbe., **4**, 271-282 (2008)
20) Urban, B. C., and D. Roberts : Malaria, monocytes, macrophages and myeloid dendritic cells : sticking of infected erythrocytes switches off host cells. Curr. Opin. Immunol., **14**, 458-465 (2002)
21) Kumar, S., N. M. Gowda, X. Wu, R. N. Gowda, and D. C. Gowda : CD36 modulates proinflammatory cytokine responses to *Plasmodium falciparum* glycosylphosphatidylinositols and merozoites by dendritic cells. Parasite Immunol., **34**, 372-382 (2012)
22) Bettiol, E., D. Carapau, C. Galan-Rodriguez, C. Ocaña-Morgner, and A. Rodriguez : Dual effect of *Plasmodium*-infected erythrocytes on dendritic cell maturation. Malar. J., **9**, 64-77 (2010)
23) Mukouhara, T., T. Arimoto, K. Cho, M. Yamamoto, and T. Igarashi : Surface lipoprotein PpiA of Streptococcus mutans suppresses scavenger receptor MARCO-dependent phagocytosis by macrophages. Infect. Immune., **79**, 4933-4949 (2011)
24) Baranova, I. N., T. G. Vishnyakova, A. V. Bocharov, A. Leelahavanichkul, R. Kurlander, Z. Chen, A. C. P. Souza, P. S. T. Yuen, R. A. Star, G. Csako, A. P>Patterson, and T. L. Eggerman : Class B scavenger receptor types I and II and CD36 mediate bacterial recognition and proinflammatory signaling induced by *Escherichia coli*, lipopolysaccharide, and cytosolic chaperonin 60. J. Immunol., **188**, 1371-1380 (2012)
25) Mukhopadhyay, S., A. Varin, Y. Chen, B. Liu, K. Tryggvason, and S. Gordon : SR-A/MARCO-mediated ligand delivery enhances intracellular TLR and NLR function. But ligand scavenging from cell surface limits TLR 4 response to pathogens. Blood, **117**, 1319-1328 (2011)