

受理年月日

平成23年6月26日

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

平成 24 年 3 月 30 日

帯広畜産大学原虫病研究センター長 殿

研究代表者

所属機関 鹿児島大学

職 名 教授

氏 名 藤崎幸藏



下記の共同研究について別紙のとおり報告します。

記

1. 採択番号 23・共同・4

2. 研究課題名 マダニの生存・疾病媒介の分子基盤としての  
TOR情報伝達経路の解明

## 別紙（作成書式）

## 研究課題名：マダニの生存・疾病媒介の分子基盤としての TOR 情報伝達経路の解明

研究代表者：鹿児島大学・農学部 藤崎幸藏

共同研究者：帯広畜産大学・原虫病研究センター 玄 学南・西川義文

## 1. はじめに

マダニの生活史において必発・不可避とされる飽血と飢餓が、マダニの生存・繁殖や病原体媒介のための不可分・不可欠の要因として機能するという新規の着想を背景に、外部栄養の変化に応答して細胞の成長や代謝を中枢的に制御する TOR 情報伝達経路(TORp)が、マダニの生涯を通じて、生存・疾病媒介の分子基盤として必須の役割を果たすという作業仮説を得た。

そこで、①細胞外栄養の感知から、情報伝達、転写・翻訳を経て、表現型の発現に至る TORp のほぼ全てのプロセスに参画する分子の特性・機能と相互関係を、飽血時に促進される卵黄蛋白前駆体の合成や、飢餓時に促進されるオートファジーの誘導などの TORp 下流の制御指標の変動とともに解明し、②加えて *Babesia* 寄生細胞内における TORp 関連分子の動態と協調を解析することによって、③マダニの生存と *Babesia* の感染制御に果たす TORp の重要性を明らかにすることを目的とした本課題研究を実施することにした。

## 2. 研究経過

我々は、①本研究課題を遂行する中で、RNA 干渉法 (RNAi) を用いた遺伝子発現抑制実験により、フタトゲチマダニ Target of rapamycin (TOR) が、S6 キナーゼのリン酸化および GATA の発現を調節することによって、Vg 合成を制御することを世界に先駆けて明らかにした。すなわち、栄養過剰や飢餓の感知に始まり、転写・翻訳、蛋白合成を経て、表現型の変化に至る TORp の全過程に参画する主要な分子群の特性と機能を、オートファジーの誘導や、卵黄蛋白前駆体(Vg)とその受容体(VgR)、消化酵素、抗菌分子の合成などの TORp 下流の制御指標の変動とともに明らかにし、その後にバベシア原虫の細胞内寄生にともなうこれらの TORp 関連分子の動態や、原虫の Atg 関連遺伝子について解析を図る上で、RNAi が不可欠・必須の研究手段であることが判明した。②このことから RNAi における遺伝子の発現ノックダウンの分子基盤を明らかにする必要を認識するに至り、③本研究では、とくにフタトゲチマダニの class B scavenger receptor CD36 遺伝子(HISRB)の同定・特性の解明を図るとともに、④RNAi 応答の導入において最も重要なステップである dsRNAs の細胞内取込において HISRB が果たす役割を明らかにした。

## 3. 研究結果

①HISRB(cDNA 全長: 2,908bp、ORF: 1,518 アミノ酸、pI: 5.83)の同定と一般的な特性の解明を行った後、②TORp 下流に位置する Vg-1 と VgR の RNAi 発現に果たす HISRB の役割について、検討し、③HISRB が dsRNA の細胞内取込をメディエートするだけでなく、全身性の RNA 干渉に関しても極めて大きな役割を担っていることを、明らかにすることができた。④一連の研究成果は、マダニ血球の貪食能に HISRB 蛋白が果たす役割を発見した知見データと併せて、共同研究者との連名で 2 編の論文を作成し、国際学術誌 PLoS One (2011, 2012)に発表済みである。

## 4. まとめ

今年度の共同研究によって、①マダニの生存と疾病媒介の分子基盤としての TORp の機能と動態を明らかにする上で、RNAi の実施が必須であることに加えて RNAi をメディエートする SRB の機能と役割の解明が重要であることを示すことができたことから、②今後は、マダニの TORp 上流に位置する遺伝子の発現と TORp 制御標的分子の動態に果たす SRB の機能と役割に関しても、解析を進めるとともに、③マダニが媒介する *Babesia* 原虫の感染制御に果たす SRB の重要性についても、解明を図る必要があると考えられる。