

(様式7)

受理年月日

平成24年7月2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 4 月 26 日

帯広畜産大学原虫病研究センター長 殿

研究代表者 三田村 俊秀

所属機関 国立国際医療研究センター・研究所

職 名 热帶医学マラリア研究部マラリア学研究室室長
热帶医学マラリア研究部客員研究員

氏名 三田村 俊秀



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-9

2. 研究課題名 マラリア原虫の生活環維持における stearyl-CoA
 $\Delta 9$ -desaturase の役割

研究課題名：マラリア原虫の生活環維持における stearyl-CoA Δ9-desaturase の役割

国立国際医療研究センター・研究所・熱帯医学マラリア研究部・マラリア学研究室

1. はじめに

マラリアは、現在においても世界規模の問題であり、その治療・予防に資する基礎研究は社会的要性のみならず生物学としての学術性も高い。申請者は、原虫の細胞増殖に必須な宿主側因子の探索、その必須因子の原虫内での輸送・代謝について研究を継続している。一つの成果として、原虫の増殖に必須な宿主血中由来の脂肪酸の一つであるステアリン酸からオレイン酸を产生する活性(Des9) の恒常的な発現を見出した。そこで、本活性の本体であると推定され、ゲノムデータベース上に stearyl-CoA Δ9-desaturase の候補遺伝子とアノテートされている遺伝子について、その破壊株の作成と *in vitro* の細胞培養系を用いた遺伝子破壊株の表現型の解析を行ってきた。結果として、ゲノム中に Des9 候補遺伝子としてアノテートされている遺伝子座は Des9 の本体であること、Des9 は細胞増殖には大きな影響を及ぼさないが、細胞周期進行に何らかの影響を与えていていることが明らかとなった。本共同研究では、赤血球期マラリア原虫の Des9 の役割についての成果をさらに発展させるために、マラリア原虫生活環維持における Des9 の役割を知るべく、ローデントマラリア原虫 *Plasmodium berghei* のマウス感染系を利用し、*P. berghei* Des9 遺伝子破壊株の表現型の解析を行うことを目的とし研究を行った。

2. 研究経過

これまで解析してきた熱帯熱マラリア原虫 Des9 遺伝子座と高いシンテニーを示すローデントマラリア原虫 *P. berghei* Des9 遺伝子座の破壊株を作成した。樹立した破壊株の表現型について、マウス内での赤内型の増殖、ハマダラカへの感染能、感染ハマダラカからマウスへの感染能などについて、遺伝子破壊株と対象コントロールとしての野生型株とで詳細な比較を行った。

3. 研究結果

ダブルクロスオーバーを介した遺伝子破壊株の取得に成功した。樹立した遺伝子破壊株と野生型株を用いたマラリア原虫の生活環の維持における役割について解析したところ、赤血球期の増殖において、遺伝子破壊株は、野生型株に比べて増殖の抑制を生じることが明らかとなった。ハマダラカへの感染能について、形成されるオーシストの数を比較したところ、遺伝子破壊株、野生株でその数に有意な差はなく、同レベルの感染能があることが明らかとなった。感染ハマダラカからマウスへの感染能について、遺伝子破壊株、野生型株それぞれの感染ハマダラカからスポットを調整し、マウス血流に導入後、赤内型の出現パターンを比較した。結果、遺伝子破壊株、野生型株それぞれ 13 匹のマウスへの導入により、野生型株では 12 匹で赤内型が出現したのに対して、遺伝子破壊株では 2 匹のみしか出現しなかった。つまり、遺伝子破壊株はハマダラカからマウスへの感染能がほとんど消失していることが明らかとなった。

4. まとめ

以上の結果は、マラリア Des9 は、肝臓内寄生の成立、肝臓内寄生後の赤血球内寄生の成立に重要であると考えられる。つまり、本研究成果は、マラリア Des9 は原虫の宿主内寄生成立において重要な役割を担っていることを示しており、本酵素の生物学的重要性のみならず薬剤標的としての妥当性を実験的に示したものといえる。