

令和元年 10 月 30 日

報道機関 各位

東北大学大学院農学研究科
国立大学法人帯広畜産大学

マラリアの病態の重症化機構を解明 マラリア重症化対策技術の開発につながる

【発表のポイント】

- マラリア感染赤血球内で蛋白質輸送を司る複合体中の構成蛋白質について網羅的なネットワーク地図の作製を行いました。
- 熱帯熱マラリアの病原性に関連する原虫蛋白質の同定を成功しました。

【概要】

マラリアの病態の重症化は、赤血球に感染した原虫から放出される蛋白質に端を發します。感染赤血球の細胞質に放出された原虫蛋白質は、感染赤血球内に蛋白質輸送を司る複合体を形成し、赤血球表面へとマラリアの病原性決定因子を輸送します。

東北大学大学院農学研究科 加藤健太郎教授(帯広畜産大学原虫病研究センター 客員教授)らのグループは、この蛋白質輸送を司る複合体の構成蛋白質について網羅的なネットワーク地図の作製を行いました。原虫及び宿主蛋白質の局在解析、ノックアウト原虫の作製等を行うことで、マラリアの病原性に関連する原虫蛋白質の同定に成功しました。

本成果は、マラリア感染赤血球内での原虫と宿主との間の複雑な攻防に光を当てるだけでなく、熱帯熱マラリアの病原性を規定する数多の輸送蛋白質の相互作用に関するデータセットを提供するものです。

本研究成果をまとめた論文は、2019 年 9 月 27 日にセル出版の『アイ・サイエンス (iScience)』に掲載されました。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院農学研究科

(帯広畜産大学原虫病研究センター 客員教授)

教授 加藤 健太郎

電話 0229-84-7391

E-mail kentaro.kato.c7@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

帯広畜産大学 総務課 基金・広報係

電話 0155-49-5995

E-mail kouhou@obihiro.ac.jp

【詳細な説明】

① 研究背景

マラリア(注1)は、結核、エイズとともに世界三大感染症の一つに数えられています。蚊の吸血によってヒトに感染する原虫(注2)による循環器疾患であり、赤血球内での原虫の増殖に伴う赤血球の破壊による貧血を主症状としています。感染者は、亜熱帯・熱帯地域に多く存在し、年間約2億人、死亡者は約43万人にのぼると報告され、その対策が急務とされています。熱帯熱マラリア原虫は、ヒトに感染するマラリア原虫の中でも最も重篤な病態を引き起こします。ヒトの赤血球への感染が成立すると、数多の原虫蛋白質や宿主蛋白質を感染赤血球の細胞質へと放出させた後、感染赤血球の膜上に輸送させることで、赤血球の構造そのものを激変させます(図1)。この結果、感染赤血球同士が塊を形成し、より強固に血管内皮へと結合し、脾臓での排出を避けるとともに毛細血管の閉塞が多臓器不全を促し、マラリアの重症化をもたらします。

② 研究内容

まず熱帯熱マラリアの病態発現機構と重症化機構を解明するため、感染赤血球内で原虫から赤血球膜上に輸送される蛋白質の網羅的解析を試みました(インタラクトーム(注3))。熱帯熱マラリア原虫の感染赤血球内での蛋白質輸送を司る複合体が形成する小胞であるマウレル裂の構成蛋白質であることが明らかとなっていた **SBP1 (Skelton-binding protein 1)**と複合体を形成している蛋白質の同定を、質量解析によって行いました。質量解析の結果、**SBP1** と複合体を形成している蛋白質の候補因子として、205 の原虫蛋白質と 51 の宿主蛋白質の同定を行いました。得られた網羅的遺伝子発現データについて、遺伝子オントロジー解析(注4)を行いました(図1)。

次に、上記の解析で得られた原虫及び宿主蛋白質について、実際にマウレル裂に局在し、マラリア感染赤血球内の蛋白質輸送に関わっているか、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡観察によって局在の同定を行い、実際に輸送されている蛋白質の新規同定に成功しました(図2)。また、輸送蛋白質に保存されているとされるアミノ酸配列(PEXEL配列)の有無に関係なく、感染赤血球膜へと輸送される蛋白質の新規同定に成功しました。

さらに、同定した各原虫蛋白質をノックアウトした原虫の作製を試み、マラリア原虫のライフサイクルの中で赤血球内でのステージに必須の遺伝子であるか解析を行いました。必須である場合はノックアウト原虫を作製することができません。この結果、複数の必須遺伝子の同定に成功しました。また、野生株と比較して、作製できたノックアウト原虫において感染赤血球と血管内皮レセプターとの結合が増強されたことから、感染赤血球と血管内皮との結合に関わる原虫蛋白質の同定にも成功しました。

③ 考察

以上の解析から、マラリア感染赤血球内での原虫及び宿主蛋白質の輸送に関する網羅的なインタラクトームデータを得ることができました(図3)。さらに、熱帯熱マラリア

の病態発現、重症化に関わる原虫蛋白質の同定に成功しました。薬剤耐性原虫の出現により新規マラリア薬が求められ、ワクチンについて未開発であるマラリア対策の現状に対して、これらの研究成果が新たな重症化対策技術の開発につながることを期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 特別研究員奨励費、新学術領域研究(領域番号 3308)、若手研究、科学技術振興機構 テニユアトラック普及・定着事業、武田科学振興財団、寿原記念財団の支援を受けて行われました。

【発表雑誌】

雑誌名 :iScience (Cell press) 19, 703-714.

論文タイトル: A High-Resolution Map of SBP1 Interactomes in *Plasmodium falciparum*-infected Erythrocytes.

著者: Ryo Takano, Hiroko Kozuka-Hata, Daisuke Kondoh, Hiroki Bochimoto, Masaaki Oyama, and Kentaro Kato.

DOI 番号: 10.1016/j.isci.2019.07.035

アブストラクト URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004219302627?via%3Dihub>

【用語解説】

(注 1) マラリア

ヒトに感染するマラリアには 5 種類(熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア、サルマラリア *Plasmodium knowlesi*)があります。その中でも、熱帯熱マラリアは重症化し、しばしば死に至ります。脳症、腎症、肺水腫、出血傾向、重症貧血など、様々な合併症がみられます。

(注 2) 原虫

原生生物界に属し、寄生性で特に病原性を持つ単細胞真核生物のことを指します。

(注 3) インタラクトーム

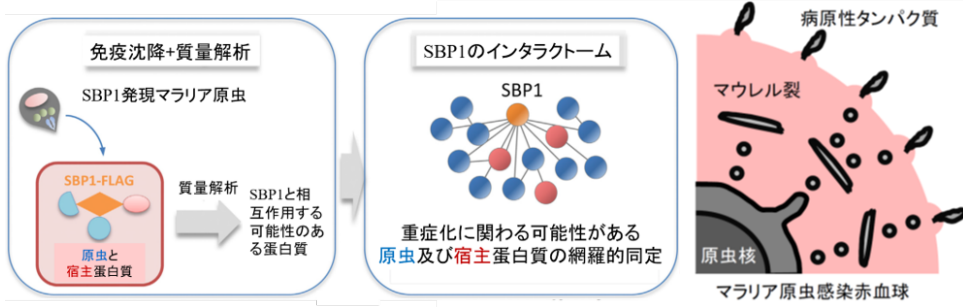
生体内での蛋白質を中心とした生体分子間の相互作用の総称を指します。

Interaction(相互作用)と ome(網羅的解析)を組み合わせた造語です。

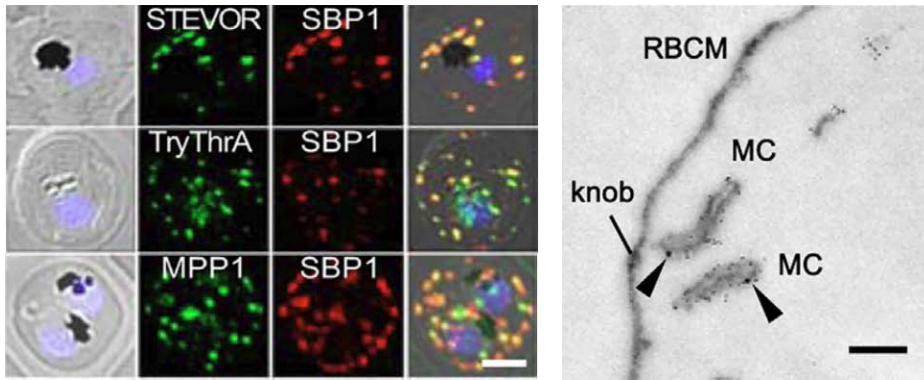
(注 4) 遺伝子オントロジー解析

得られた網羅的遺伝子発現データを特定の遺伝子に注目して解析するのではなく、生物学的プロセス、細胞の構成要素、分子機能の3つのカテゴリーに分け、各遺伝子群ごとに解析する手法です。

【添付資料】

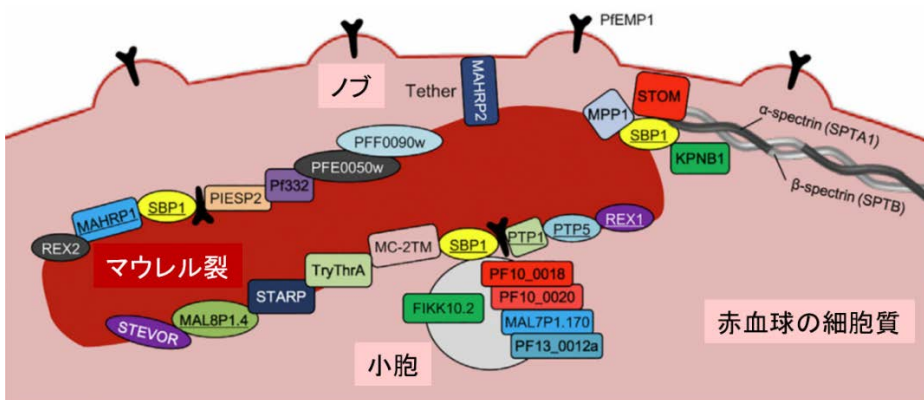


(図1) 熱帯熱マラリア原虫の感染赤血球内での蛋白質輸送を司る複合体が形成する小胞であるマウレル裂の構成蛋白質の網羅的同定の流れ図(左図)。無核の赤血球に感染したマラリア原虫は、赤血球の細胞質に輸送蛋白質を放出し、マウレル裂を形成後、赤血球膜上へと病原性蛋白質を放出する(右図)。



(図2) 質量解析で同定した各蛋白質(緑; STEVOR, TryThrA, MPP1)とマウレル裂の構成蛋白質である SBP1(赤)の共焦点顕微鏡解析による共局在の確認(原虫の核(青); 左図)。

MPP1(5nm 金コロイド)と SBP1(15nm 金コロイド)の赤血球膜(RBCM)近傍のマウレル裂(MC)内での相互作用(電子顕微鏡像; 右図)。



(図3) 本インタクトーム解析の結果、新規に同定されたマウレル裂を構成する原虫及び宿主蛋白質の模式図。