

マラリア原虫のプリンヌクレオチド生合成を介した 新たなエネルギー代謝システムの解明

松田理紗^{1,2)} 新倉保¹⁾ 井上信一¹⁾
朝日博子¹⁾ 小林富美恵¹⁾

1) 医学部感染症学講座寄生虫学部門

2) 医学部医学科

【背景と目的】

マラリアは、マラリア原虫が感染することで引き起こされる寄生虫疾患である。マラリアの特異的な病態によって全世界で約2億人に健康被害を与え、年間約50万人もの人々を死に至らしめる。マラリアの病態は、マラリア原虫が赤血球への侵入と破壊を繰り返して増殖していくことで発症する。

マラリア原虫は、宿主からプリンヌクレオチドを取込み、効率的にプリンヌクレオチド（核酸）を合成している¹⁾。核酸合成の際に、副産物としてフマル酸が生成される（図）。フマル酸はフマラーゼ（FH）によりリンゴ酸に変換される²⁾。その後、ミトコンドリアに局在するリンゴ酸：キノン酸化還元酵素（MQO）によって、リンゴ酸はオキサロ酢酸へと変換される（図）。その際に、ミトコンドリアの電子伝達系にプロトンを提供することが知られている³⁾（図）。これらの知見から、FHとMQOは核酸合成系とTCA回路との代謝ネットワークに関わる鍵分子であると考えられる。しかし、TCA回路が機能していないと考えられている赤内期のマラリア原虫において、この代謝ネットワークがエネルギー産生系に寄与しているかどうかは明らかにされていない。そこで本研究では、FHとMQOを欠損させたマラリア原虫をそれぞれ作出し、赤内期のマラリア原虫における核酸合成系とTCA回路との代謝ネットワークの役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】

マウスマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA の *fh* 遺伝子と *mqo* 遺伝子に、薬剤耐性遺伝子とルシフェラー

ゼ遺伝子を相同組換えによりそれぞれ導入し、FH欠損原虫とMQO欠損原虫を作出した。マラリア原虫の代謝活性は、ルシフェリン-ルシフェラーゼアッセイ⁴⁾により測定した。

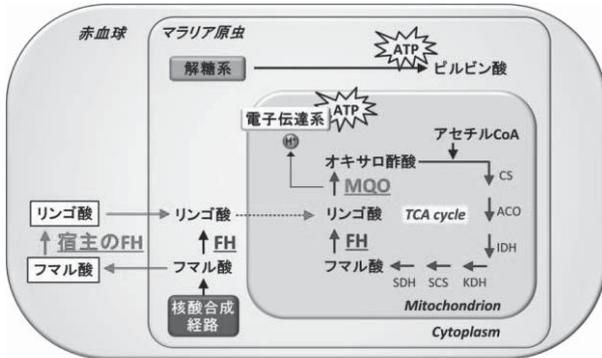
【結果と考察】

FH欠損原虫の代謝活性は、野生型原虫と同程度であった。赤血球内には、宿主由来のFHが存在することが知られている。これらの結果から、フマル酸は、宿主のFHによってリンゴ酸に変換されることが示唆された（図）。一方、MQO欠損原虫の代謝活性は、野生型原虫と比較して著しく低下した。これらの結果から、赤内期のマラリア原虫において、核酸合成系とTCA回路との代謝ネットワークは代謝活性に関わることが示唆された（図）。

次に、FH欠損またはMQO欠損によるマラリア原虫の病原性への影響について解析した。その結果、FH欠損原虫を感染させたマウスでは、野生型原虫を感染させたマウスと同様に病態が重症化し、感染後7日目にすべてのマウスが死亡した。これらの結果から、マラリア原虫は宿主のフマル酸代謝システムを利用することでフマル酸を代謝し、自らの病原性を維持することが示唆された。一方、MQO欠損原虫を感染させたマウスでは、病態の重症化が認められず、生存期間が著しく延長した。これらの結果から、核酸合成系とTCA回路との代謝ネットワークはマラリア原虫の病原性に関わることが示された。

本研究によって、マラリア原虫の核酸合成系とTCA回路との代謝ネットワークがエネルギー産生系に寄与することが示唆された。さらに、この代謝ネットワークの鍵分子であるMQOは、マラリア原虫に特異的な酵素で、ヒトな

どの哺乳類にはホモログが存在しないことが知られている。これらの知見から、MQOは抗マラリア薬の新たな創薬標的になると期待される。



FH: フマラーゼ, MQO: リンゴ酸:キノン酸化還元酵素

図 マラリア原虫のエネルギー代謝システム

参考文献

- 1) Sherman IW. 1979. Biochemistry of *Plasmodium* (malarial parasites). Microbiol Rev 43: 453-495.
- 2) Bulusu V, Jayaraman V, Balaram H. 2011. Metabolic fate of fumarate, a side product of the purine salvage pathway in the intraerythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*. J Biol Chem 286: 9236-9245.
- 3) Uyemura SA, Luo S, Vieira M, Moreno SN, Docampo R. 2004. Oxidative phosphorylation and rotenone-insensitive malate- and NADH-quinone oxidoreductases in *Plasmodium yoelii yoelii* mitochondria *in situ*. J Biol Chem 279: 385-393.
- 4) Khan T, van Brummelen AC, Parkinson CJ, Hoppe HC. 2012. ATP and luciferase assays to determine the rate of drug action in *in vitro* cultures of *Plasmodium falciparum*. Malar J 11: 369.
- 5) Mogi T, Kita K. 2010. Diversity in mitochondrial metabolic pathways in parasitic protists *Plasmodium* and *Cryptosporidium*. Parasitol Int 59: 305-312.