

マラリア原虫の赤血球内発育における mRNA の品質管理機構の解明

越後谷 早 紀^{1,2)}新 倉 保²⁾

1) 杏林大学保健学部臨床検査技術学科4年

2) 杏林大学医学部感染症学教室寄生虫学部門

マラリア原虫は、全世界で約2億人に健康被害を与え、年間40万人を超える人々を死に至らしめる単細胞の寄生性真核生物である。人類にとって未だに脅威の病原体であるマラリア原虫は、ハマダラカによって媒介される。

ハマダラカが吸血する際にヒトの体内に侵入したマラリア原虫は、肝臓ステージを経て、赤血球に侵入する。赤血球に侵入したマラリア原虫は輪状体、アメーバ体を経て、分裂体に分化する。その後、赤血球が破裂し、マラリア原虫が再び血中に放出される。放出されたマラリア原虫は、新たな赤血球に侵入する。この赤血球内発育サイクルを繰り返すことでマラリア原虫は宿主体内で増殖する。一方、赤血球内発育サイクルにおいて、一部の原虫は有性生殖に関わる生殖母体に分化する。

マラリア原虫の核には14本の染色体があり、約5000個の遺伝子がコードされている。マラリア原虫の生活史の各発育ステージにおいて、宿主の体内環境に適応するために必要な遺伝子がそれぞれ選択的に転写される。この遺伝子発現は、たった26~27個の転写因子によって制御されていることが示唆されている¹⁾。

転写されたmRNAはスプライシングされ、核から細胞質に輸送される。この遺伝子発現の過程で、mRNAの品質管理が行われることが知られている²⁾。マラリア原虫の複雑な生活史においてマラリア原虫が正常に分化するためには、このmRNAの品質管理機構が働いていると推測されるが、その分子機構はほとんど明らかにされていない。

酵母を用いた研究により、GBP2、NPL3、HRB1、ALY、NAB2はmRNAの輸送の最終段階に関わるRNA結合タンパク質(RBP)であることが明らかにされ、mRNAの品質管理に関わると考えられている²⁾。これらのRBPはマラリア原虫にも存在することから³⁾、本研究では、マラリア原虫の赤血球内発育におけるmRNAの品質管理機構を明らかにするためのfirst stepとして、RBP欠損による

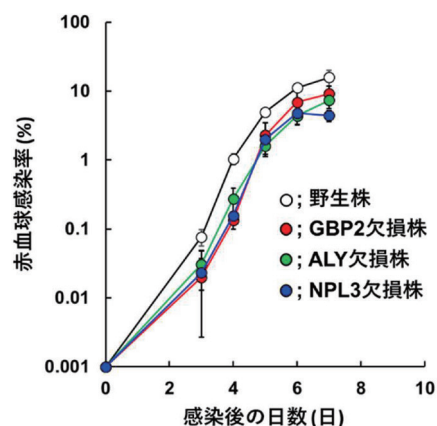


図1 GBP2、ALY、NPL3の欠損による赤血球内発育への影響

赤血球内発育への影響を明らかにすることを目的とした。

マウスマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA の各 RBP 遺伝子に、薬剤耐性遺伝子を相同組換によりそれぞれ導入し、RBP 遺伝子の破壊を試みた。その結果、GBP2、NPL3、ALY の欠損株をそれぞれ作出することに成功した。一方、HRB1 または NAB2 の欠損株は作出できなかったことから、HRB1 と NAB2 は分裂体の形成に必須な分子であることが示唆された。

GBP2、NPL3、ALY の欠損による赤血球内発育への影響を明らかにするために、各欠損株をそれぞれマウスに感染させた。その結果、GBP2、NPL3、ALY の各欠損株は、野生株と比較して赤血球内の発育が遅延した(図1)。しかし、いずれの欠損株もマウス体内で増殖し、最終的に、野生株原虫を感染させたマウスと同時期に脳マラリア様症状を示し、全てのマウスが死亡した。これらの結果から、GBP2、NPL3、ALY は分裂体の形成および病原性に重要な役割を果たしていないことが示された。

次に、生殖母体形成への影響について解析したところ、

GBP2欠損株ではオスとメスの生殖母体数が有意に低下した(図2)。ALY欠損株では、オスの生殖母体数の有意な低下は認められなかったが、メスの生殖母体数が有意に低下した(図2)。一方、NPL3欠損株では、オスとメスともに生殖母体数の有意な低下は認められなかった(図2)。これらの結果から、GBP2とALYは生殖母体の形成に関与することが示された。

本研究により、マラリア原虫の分裂体とオスの生殖母体、メスの生殖母体において、mRNAの品質管理や核外輸送に関わる分子はそれぞれ異なることが示唆された。今後、マラリア原虫のmRNAの品質管理機構の解明を目指し、マラリア原虫のRNA結合タンパク質が認識するmRNAや核外輸送の詳細を明らかにしていきたい。

【参考文献】

- 1) H.J. Painter, T.L. Campbell, M. Llinas. The Apicomplexan AP2 family : integral factors regulating Plasmodium development. *Mol Biochem Parasitol* 176 (2011) 1-7.
- 2) A. Hackmann, H. Wu, U.M. Schneider, K. Meyer, K. Jung, H. Krebber. Quality control of spliced mRNAs requires the shuttling SR proteins Gbp2 and Hrb1. *Nat Commun* 5

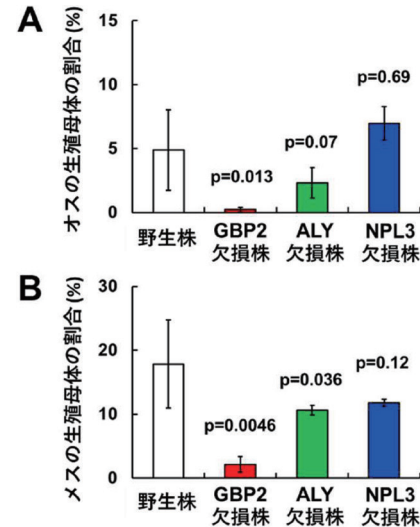


図2 GBP2, ALY, NPL3の欠損による生殖母体形成への影響

- (2014) 3123.
- 3) R. Tuteja, J. Mehta. A genomic glance at the components of the mRNA export machinery in *Plasmodium falciparum*. *Commun Integr Biol* 3 (2010) 318-326.