

赤血球感染期のマラリア原虫における G-strand Binding Protein 2 の役割

福井花菜¹⁾ 新倉保²⁾

1) 杏林大学医学部4年

2) 杏林大学医学部感染症学

マラリア原虫は単細胞の寄生性真核生物であり、宿主の赤血球や肝細胞に寄生する。赤血球に侵入したマラリア原虫は、赤血球内発育サイクルを繰り返すことで、宿主体内で増殖する（図1）。一方、一部の原虫は有性生殖に関わる生殖母体に分化する（図1）。

マラリア原虫は、プリンヌクレオチドの新生経路（de novo経路）を欠いていることから、輸送体を介して宿主からプリン塩基やプリンヌクレオシドを細胞内に取り込み、サルベージ経路によって自らの生存・増殖に必要なプリンヌクレオチドを合成している。これまでに、ヌクレオシド輸送体1（NT1）を欠損させたマラリア原虫では、生殖母体の数が著しく減少することを見出している。そこで、NT1欠損による生殖母体減少の機序を明らかにするために、比較プロテオーム解析を行った。解析の結果、NT1欠損原虫において、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G-strand binding protein 2

（GBP2）の発現量が有意に低下していることが明らかになった。

マラリア原虫のGBP2については、これまで明確な機能が明らかにされていない。そこで、GBP2欠損原虫を作出し、GBP2欠損による赤血球内発育サイクルと生殖母体形成への影響を調べた。その結果、赤血球内発育サイクルでは、GBP2の欠損によって栄養体の発育がわずかに遅延したものの原虫は増殖したことから、赤血球内発育サイクルではGBP2は重要な役割を果たしていないことが示された¹⁾。一方、生殖母体数はGBP2の欠損によって著しく減少した¹⁾。これらの結果から、GBP2は生殖母体の形成に関わることで、赤血球内発育サイクルと生殖母体形成期ではmRNAの輸送に関わる分子が異なることが示された（図1）。また、GBP2が機能するためにはATPやGTPが必要であることから²⁾、その基となるプリンヌクレオシドが必要であることが示唆された。

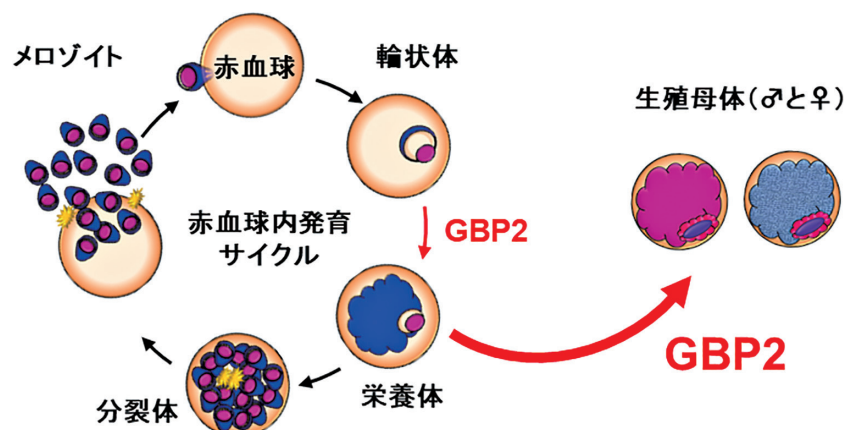


図1 マラリア原虫の赤血球内発育サイクルと生殖母体形成

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、メロゾイト（赤血球に侵入するときのマラリア原虫の形態）が血中に放出される。放出されたメロゾイトは、新たな赤血球に侵入する。この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、一部の原虫は、有性生殖に関わる生殖母体に分化する。

mRNAの品質管理機構の研究は、主にモデル生物である酵母を用いて進められてきた³⁾。酵母において、GBP2, NPL3, HRB1などのRBPはmRNAの輸送に関わる分子であることが知られている。しかし、これらのRBPの発現を個々に抑制してもmRNAの輸送が阻害されたという報告はない³⁾。これらの所見から、酵母ではGBP2, NPL3, HRB1は同一のmRNAを認識し、それぞれが補い合っていると考えられている。一方、本研究で、マラリア原虫では、GBP2の単独欠損によって生殖母体数が減少したこと、赤血球内発育サイクルと生殖母体形成期ではmRNAの輸送に関わる分子が異なることが示されたことから、マラリア原虫のmRNAの輸送機構は酵母とは異なると推測される。

マラリア原虫をはじめとする原生生物において、mRNAの品質管理機構はほとんど明らかにされていない。マラリア原虫は、原生生物の中で最も研究が進んでいる生物の1

つである。ヒトや酵母とは全く異なる生存戦略をとる多くの原生生物に対する理解を深めるにあたり、マラリア原虫は新たなモデル生物として有用かもしれない。

引用文献

- 1) Niikura M, Fukutomi T, Fukui K, Inoue SI, Asahi H, Kobayashi F : G-strand binding protein 2 is involved in asexual and sexual development of *Plasmodium berghei*. *Parasitol Int.* 76 : 102059, 2020.
- 2) Windgassen M, Krebber H : Identification of GBP2 as a novel poly(A)+ RNA-binding protein involved in the cytoplasmic delivery of messenger RNAs in yeast. *EMBO Rep.* 4 : 278-83, 2003.
- 3) Hackmann A, Wu H, Schneider UM, Meyer K, Jung K, Krebber H : Quality control of spliced mRNAs requires the shuttling SR proteins GBP2 and Hrb1. *Nat Commun.* 5 : 3123, 2014.