



教授 岩永 史朗 (Shiroh IWANAGA)

iwanaga @biken.osaka-u.ac.jp

特任助教 中嶋 舞 (Mai NAKASHIMA)

mainakashima @biken.osaka-u.ac.jp

URL: <https://malaria.biken.osaka-u.ac.jp/>

マラリアはPlasmodium属原虫(以下、マラリア原虫)の感染により引き起こされる世界三大感染症の一つです。このマラリア原虫は真核生物でありウイルスや細菌性の病原体と比べ、多彩なやり方で宿主体内に寄生しています。その寄生戦略は長い進化の過程で宿主動物とのせめぎ合いを経て確立したものであり、私達の想像を超えた方法です。本研究室ではマラリア原虫と免疫細胞を含む宿主細胞との相互作用を介して、如何にして寄生を成立させているのかに興味を持っています。これを研究するために道具となるマラリア原虫CRISPR/Casなどの遺伝子操作技術を独自に開発し、原虫の巧みな寄生戦略を明らかにしようとして研究しています。

マラリア原虫人工染色体・CRISPR/Cas9 systemの開発

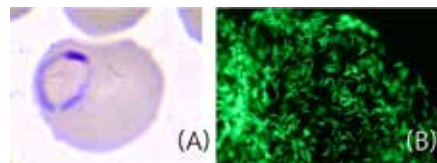
マラリア原虫の遺伝子操作技術はその分子生物学的研究に必須の技術です。しかし、宿主細胞(赤血球)内に寄生していることから遺伝子導入が難しいことに加え、染色体への外来遺伝子の組み込み効率も低いことから遺伝子操作が難しい生物の一つとして知られていました。一方、私達は原虫のゲノム情報に基づき、染色体分配に関わるセントロメアを同定後、これにテロメアと複製開始起点を組み合わせて人工染色体を作製することに成功しました。人工染色体は原虫内で実際の染色体様に挙動し、娘原虫に均等分配されることから安定的に維持され、これにより効率良く遺伝子組換え原虫を作製できます。また培養下では原虫の成熟分裂体が赤血球膜を分解し、

一時的に薄い膜の中に留まることを見出し、これを利用することで高効率遺伝子導入法に開発に成功しました。加えて、CRISPR/Cas9を人工染色体に搭載、高効率遺伝子導入法と組み合わせることで、外来遺伝子の組み込み効率を飛躍的に改善した手法の開発にも成功しました。現在では約2週間、90%以上の効率で組み換え原虫を作製することができるようになり、従来の技術的問題の解決しました。

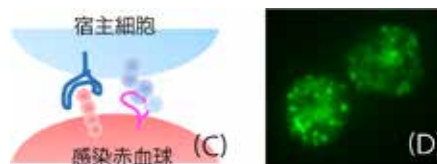
感染赤血球表面抗原による宿主細胞との相互作用

マラリア原虫のうち、熱帯熱マラリア原虫はヒトに最も深刻な症状を引き起こします。この熱帯熱マラリア原虫は赤血球感染時、自身のタンパク質を感染赤血球表面へと輸送・提示します。これまでに赤血球表面分子としてPfEMP1やRIFINが同定されています。PfEMP1については血管内皮細胞上のCD36、ICAM1、EPCRがレセプターとして同定されています。原虫はPfEMP1とこれらの分子との結合を介して脳血管内皮に結合して塞栓し、重篤な昏睡・脳障害(脳マラリア)を引き起こします。また、RIFINについては我々とのグループとの共同研究によって免疫細胞に広範に発現する免疫抑制レセプターであるLILRB1がレセプターとなることが明らかとなり、原虫はRIFINを使って宿主免疫を抑制して寄生を有利にすることが示されています。熱帯熱マラリア原虫のゲノム上には約60種のPfEMP1遺伝子、約150~200種のRIFIN遺伝子がコードされています。しかし機能が判明したのはわずか20種程度に過ぎず、その他は不明のままです。私達は現在、開発したCRISPR/Cas9に加え、Cas12-UltraやCas12kな

どの新技術と人工染色体技術を駆使し、手付かずのPfEMP1やRIFINの機能・宿主レセプターを網羅的に解析しています。これらの研究を通じて原虫の巧みな寄生戦略を解明し、ワクチン開発や脳マラリアの治療法の開発につなげたいと考えています。



(A) 熱帯熱マラリア原虫感染赤血球
(B) 人工染色体が導入されたマラリア原虫 (GFP発現スポロゾイト)



(C) 感染赤血球と宿主細胞の相互作用
(D) 表面抗原の免疫染色イメージ

感染症の基礎生物学的研究は学問的な興味は応用へと役立つところに魅力があります。是非、一緒にマラリア研究をやってみましょう!

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
大阪大学 微生物病研究所
TEL:06-6879-8363
06-6879-8364

