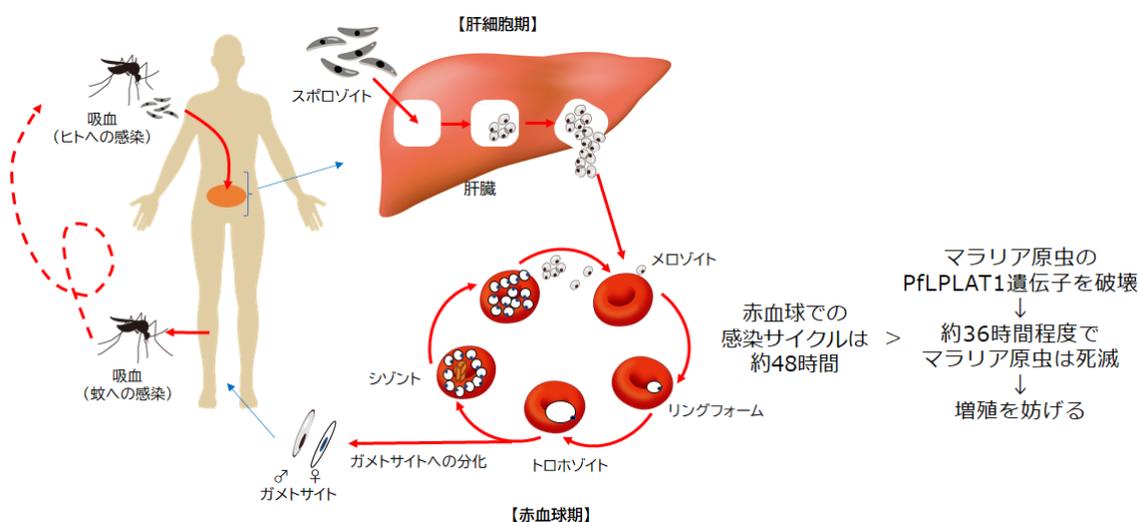
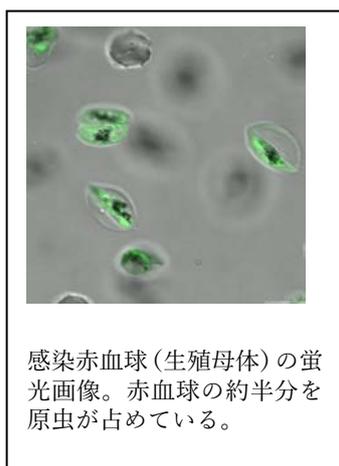


マラリア原虫の「弱点」は、細胞膜を作る脂質合成系路だった！

マラリアは一年間で2.6億人もの患者と60万人の死者を出す世界三大感染症の一つで、アフリカや東南アジアが主な流行地域です。この病気の原因となるマラリア原虫は、メスの蚊が血液を吸うときに唾液腺からヒトの血中に送り込まれます。ヒトの体に入った原虫は、肝臓に感染後に赤血球へと移動し爆発的に増え、成長して赤血球から出てくると発熱などの症状が出ます。ヒトに感染するマラリア原虫の中でも「熱帯熱マラリア原虫」と呼ばれる種類に感染すると重度の貧血や脳へのダメージが発生し命の危険性をともなう危険な状態に陥ります。



長崎大学大学院 熱帯医学・グローバルヘルス研究科長 北瀬教授による図(薬学雑誌Vol.140 No.7 P.888)を基に作成



マラリアに対するワクチンは存在するものの、その効果は限定的で、治療薬に関しても多くの既存薬剤に耐性が発生しており、アルテミシニンと呼ばれる現時点での特效薬に対しても耐性が見つっています。よって研究者は常に新しい薬剤開発を行わなければなりません。その理由の一つが、マラリア原虫もヒトと同じ「真核生物」であるため、原虫に対して殺滅効果がある化合物はヒトの細胞に対しても効果が出る可能性が高いと言うことです。

群馬大学保健学研究科生体情報検査科学の徳舂グループは、①マラリア原虫は寄生虫の一種であるため、赤血球内における寄生状態を維持する機構を破壊すれば良い、②寄生虫であ

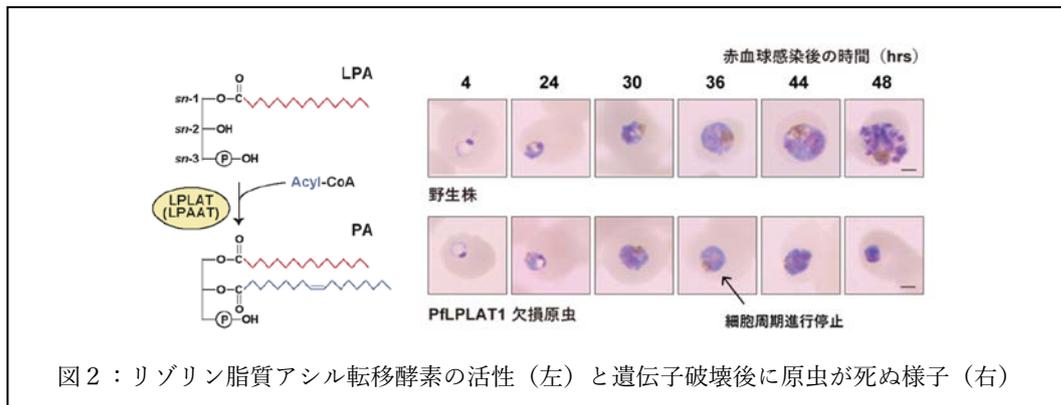


図2：リゾリン脂質アシル転移酵素の活性（左）と遺伝子破壊後に原虫が死ぬ様子（右）

るため、様々な細胞内機能が簡略化されている、ことに目をつけました。①の中心となる機構は細胞膜＝脂質合成系路ですが、ヒトの研究に比べてマラリア原虫の脂質合成系路はほとんど研究が進んでいませんでした。一方、脂質合成系路に関わる酵素は、各反応段階に一つしかなく、複数の酵素（2-4種類）に関わるヒトの機構と比べて創薬ターゲットになりやすいことが分かりました。

今回の研究では、細胞膜を構成する脂質分子のうちもっとも数の多いリン脂質の足の部分を導入する酵素（リゾリン脂質アシル転移酵素）の存在をマラリア原虫で初めて確認し、その機能も決定しました。リン脂質はグリセロール骨格の3つの炭素うち、2つの部位に脂肪酸が導入されたもので、残り一つの炭素に極性基が付いています。この極性基がリン脂質の「種類」を決定し、脂肪酸部分が細胞膜の柔らかさや、膜上のタンパク質機能をコントロールしたりします。この酵素群は、ヒトでは脂質代謝異常、網膜や精子の構造維持に重要な役割をしています。リゾリン脂質アシル転移酵素群は、リン脂質の「足」の組み合わせを増加させる（膜の多様性を確保する）重要な酵素で、脂質リモデリング酵素とも呼ばれます。

研究グループは、ヒトのリゾリン脂質アシル転移酵素の研究に基づき、*Plasmodium falciparum* lysophospholipid acyltransferase 1 (PflPLAT1)という酵素をコードする遺伝子に注目しました。この遺伝子をノックアウト（遺伝子破壊）すると、原虫の細胞に大きな構造的異常が発生し、約36時間で死滅してしまうことが分かりました。また人工的にこの酵素を試験管内で発現させ、この酵素が複数のリン脂質を合成出来ることを突き止めました。これらの結果は、寄生虫が（ヒトと違い）1つの酵素で複数の機能を持つようになった（システムの簡略化）良い例であると同時に、一つの酵素をターゲットにする事により原虫を死に至らしめることができることを示しています。脂質は細胞の構造を維持するだけでなく、細胞内機能にも重要な役割を持っているため、リゾリン脂質アシル転移酵素群が持つ「脂質リモデリング機能」を創薬対象にする事は、様々なシステムにダメージを与え、原虫が耐性を獲得する隙を与えない画期的な薬剤を開発できる可能性があります。