

大学院医学系研究科准教授
岩永史朗

いわながしろう
博士(農学)
専門分野は、寄生虫学、感染現象のマトリクス

この記事に関連した情報は以下のアドレスでもご覧いただけます。
http://www.medic.mie-u.ac.jp/idoubutsu/

右図/マラリアの研究室。マラリア原虫に感染した蚊が飼育されている。



本学独自の人工染色体技術により、マラリア耐性遺伝子の同定に挑む。

恐ろしい感染症の一つで、現在も多くの死者を出しているマラリア。薬剤耐性原虫の拡散によって、さらなる被害が危惧されています。医学系研究科では、独自のマラリア人工染色体技術により耐性遺伝子の同定に挑み、マラリア対策に取り組むとともにこの技術を「次世代染色体工学」へと発展させたいと考えています。

マラリアと薬剤耐性

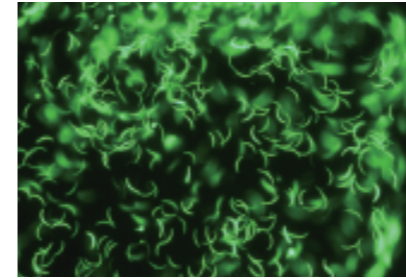
現在も世界100カ国で流行し、年間約3億人の感染者と約100万人の死者を出すマラリアは、極めて重要な感染症であり、結核、エイズとともに世界三大感染症の一つに数えられています。特にマラリアの中でも熱帯熱マラリアは悪性で、死者のほとんどはこの種類によるものです。ワクチンなどの効果的予防法は未だなく、媒介蚊の駆除及び抗マラリア薬による治療が主要な対策です。しかしながら近年、薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫の急激な拡散により、東南アジア・アフリカ各国において薬剤による治療効果の低下がみられるようになりました。治療効果の低下は死亡者数の増加につながります。薬剤耐性原虫の世界的な分布拡大は、現在のマラリア対策にとって解決すべき最も重要な課題となっています。

耐性遺伝子同定技術の開発に挑戦

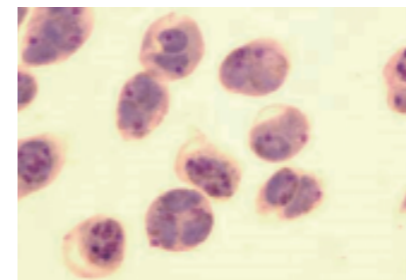
マラリア原虫はその遺伝子が特殊な変異を獲得することにより、薬剤耐性となります。



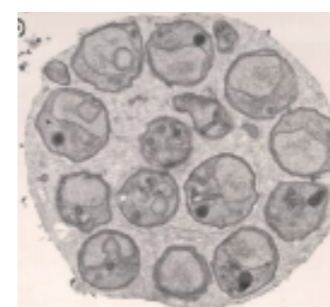
マラリアの媒介蚊(ハマダラカ)



マラリア人工染色体を持つマラリア原虫(蚊内)



マラリア感染赤血球



マラリア感染赤血球(電子顕微鏡の画像)

薬剤耐性の原因遺伝子が同定できれば、その遺伝子を「診断マーカー」として用い、耐性のない薬剤を選択し治療することが可能となります。しかしながら実用的な耐性遺伝子同定法は未だ存在せず、現在でも薬剤耐性の原因遺伝子の多くは不明なままです。この問題を解決するために、各種抗マラリア薬に対する耐性遺伝子を迅速かつ簡便に同定する革新的技術の開発に挑戦しています。この研究は、本学が独自に開発した「マラリア人工染色体」技術に基づくものです。現在、タイのマラリア専門家と協力してフィールドから耐性原虫を採取し、実際に熱帯熱マラリア原虫から耐性遺伝子が同定できることを実証しようとしています。

マラリア人工染色体の特性

真核生物の染色体は直鎖状のDNAであり、その両端にテロメアという構造、内部にセントロメアという構造を持っています。この構造を人工的に合成しその内部に遺伝子を組み込んだものが人工染色体です。理想的には本来の染色体と同様に挙動し、細胞分裂後も個々の細胞に確実に受け継がれ維持されることが期待されます。最初の人工染色体は出芽酵母において開発されましたが、100kbpを超える巨大DNAしか安定に保持できませんでした。その後、ヒト人工染色体の作製なども試みられましたが分配効率、安定性とも本来の染色体とは異なる不完全なものでした。したがって残念ながら、人工染色体が研究目的以外に使用されることはこれまでありませんでした。

これに対し我々が開発したマラリア原虫人工染色体は、数百塩基の短いDNAから数百万塩基の巨大DNAまでを安定に保持し、本来の染色体と変わらない分配効率を示します。このような人工染色体はこれまで報告されておらず、その完成度の高さによりさまざまな応用が可能となりました。その一つが、私が現在取り組んでいるマラリア耐性遺伝子同定への応用です。簡単に言うと薬剤感受性マラリア原虫に、薬剤耐性原虫のゲノムから作製した人工染色体ライブラリーを導入します。次いでこれらの原虫に薬剤選択をかけることで、耐性を獲得した原虫を選抜し原因遺伝子を同定します。この方法で、未知の耐性遺伝子を一ヶ月以内に同定できるようにすることが目標です。

「次世代染色体工学」の創設を目指して

マラリア原虫人工染色体のような完全な人工染色体が、どうして他の真核生物ではこれまでできなかったのでしょうか。その原因を解明することが応用範囲の広い「次世代の人工染色体」の開発につながると考えられます。人工染色体技術はマラリア対策に応用できるばかりか、この技術を用いれば外来遺伝子をストレスなく細胞に導入し、新たな機能を持つ生物を容易に作成することができます。各種真核生物のゲノムが解明されている現在において、人工染色体技術は「ポストゲノム」研究の中核となる技術です。今回のマラリア原虫薬剤耐性遺伝子同定法を「次世代染色体工学」の最初の応用例にしたいと考えています。