

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		マラリア原虫受精制御因子 GCS1 を基盤とした伝播阻止ワクチンの開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of malaria transmission blocking vaccine based on malaria fertilization factor, GCS1			
研究氏代 表名 者	カタカナ CC	姓) ヒライ	名) マコト	研究期間 B	2008 ~ 2010 年
	漢字 CB	平井	誠	報告年度 Y	2010
	ローマ字 CZ	HIRAI	MAKOTO	研究機関名	自治医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		自治医科大学感染・免疫学講座・医動物学部門・助教			
<p>概要 EA (600 字 ~ 800 字程度にまとめてください)</p> <p>マラリアの病原体であるマラリア原虫は、蚊の腸管内腔で有性生殖を行ったのち唾液腺へ移行し、蚊が吸血する際に唾液と共に放出されて次の脊椎動物に感染する。マラリア撲滅のための従来までのワクチンは、“ヒトの体の中に入った原虫を攻撃するためのワクチン開発”が行われてきたが、現時点では有効なワクチンは開発されていない。</p> <p>本研究では、ヒトの体内でマラリア原虫を殺すためのワクチンから視点を変え、蚊の中で起こる最初のイベントであるマラリア原虫の受精を標的として蚊の中で原虫を殺すワクチンの開発を着想した。GCS1 は、マラリア原虫の受精必須因子として課題研究者が同定した分子で、この遺伝子を欠損したマラリア原虫は受精能を完全に喪失することから、受精に決定的な機能を担っている。GCS1 はシグナルペプチドと1回膜貫通領域を持っていることから、マラリア原虫の細胞表面に存在する。従って、GCS1 抗体が細胞表面の GCS1 分子と結合することで、受精を阻害できる可能性が考えられ、この分子が格好のワクチン候補である可能性があると考えた。研究代表者は、ネズミマラリア原虫 (<i>Plasmodium berghei</i>) とマウスの系をモデルとして、ワクチン開発実験を試みた。</p> <p>ワクチンとしてリコンビナント GCS1 タンパク(シグナルペプチドおよび膜貫通領域からC末側を含まない)を調製する際、大腸菌、酵母、バキュロウイルス発現系でのタンパク調製を試みたが、いずれも発現しなかった。マラリア原虫の遺伝子はAT含量が 70%以上と非常に高く、これが原因してあらゆるタンパク発現系が使えないことが定説になっている。そこで、小麦のコンドンに改変した GCS1 人工遺伝子を調製し、小麦胚芽発現系によるリコンビナントタンパク調製を試みた結果、数 mg オーダーのタンパク調製に成功した。精製リコンビナントタンパクをマウスに免疫し、抗体価が上昇したマウスを準備中である。今後は調製した GCS1 抗血清が、in vitro でマラリア原虫の受精を阻害するかを検証する予定である。本研究の一部を論文に発表し(Hirai and Mori, 2010)、さらに別の論文を現在投稿中である(Mori and Hirai)。また、GCS1 抗体が受精阻害活性を示せば、そのデータも別の論文として発表する予定である。</p>					
キーワード FA	マラリア原虫	受精	GCS1		

(以下は記入しないでください)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB	Fertilization is a novel attacking site for the transmission blocking of malaria parasites.							
	著者名GA	Hirai and Mori	雑誌名GC	Acta Tropica					
	ページGF	157~161	発行年GE	2	0	1	0	巻号 GD	114
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	

欧文概要EZ

The malaria parasite, *Plasmodium* spp., causative agent of malaria is transmitted by anophelien mosquitoes. The parasite performs sexual reproduction in mosquito midguts. After fertilization, they proliferate and enter into salivary gland where they wait for next blood feeding of the mosquitoes to vertebrate.

To date, many malaria vaccines have been tried to kill the parasites in the vertebrate body, however, no promising vaccine molecule has not been established yet.

In this research, I conceived the vaccine which attack the parasite in mosquito body not vertebrate, and blocks subsequent parasite proliferation in the mosquitoes. Previously, we identified GCS1 as a definitive fertilization factor of male malaria parasite. The GCS possesses signal peptide and single-pass transmembrane region, suggesting that the GCS1 exists on the cell membrane, and presumably, it plays critical roles in membrane fusion between male and female during fertilization. The anti-GCS1 antibody may bind to GCS1 and eventually inhibit parasite fertilization (transmission blocking vaccine). To test this possibility, I tried to prepare the recombinant GCS1 protein. For this end, I tried bacterial, baculoviral and yeast expression system but all are failed because the parasite has high AT content (70%) of its genome which is not suitable for any expression systems. Therefore, the codon-optimized GCS1 gene was synthesized and used it for wheat germ expression system. This system produced enough amount of GCS1 protein (mg order). Now, mice are immunized with the GCS1 protein to generate anti-GCS1 antibody. The assessment of anti-fertilization activity in the antibody will be tested. A part of the results supported by Sumitomo foundation has been published in Acta Tropica (2010), and another manuscript is now under the review.