

Mbanefo Evaristus Chibunna 論文内容の要旨

主 論 文

Characterization of a Gene Family Encoding SEA (Sea-urchin Sperm Protein, Enterokinase and Agrin)-Domain Proteins with Lectin-Like and Heme-Binding Properties from *Schistosoma japonicum*

(和訳:日本住血吸虫ゲノムにはレクチン様でヘム結合性のSEA (ウニ精子タンパク) ドメインを有する膜型あるいは分泌型のタンパクをコードする多重遺伝子族が存在する)

(Evaristus Chibunna Mbanefo, Mihoko Kikuchi, Nguyen Tien Huy, Mohammed Nasir Shuaibu¹, Mahamoud Sama Cherif, Chuanxin Yu, Masahiro Wakao, Yasuo Suda, Kenji Hirayama)

PLOS Negl Trop Dis: in press

[ページ数: 印刷中]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員: 平山謙二 教授)

緒 言 日本住血吸虫症は広くアジア地域に蔓延するぜん虫性の寄生虫感染症である。中間宿主である宮入貝から游出した感染型のセルカリアが水中で経皮感染し体内で成熟した雌雄異体の約1cmほどの成虫が数十組のつがいとなって、ヒトや種々の哺乳類の門脈内に寄生し、数年にわたって毎日数千個の虫卵を産みつづける。虫卵の多くは腸管を通過して糞便と共に排出され、自然界で孵化し宮入貝に感染するが、一部は門脈から肝内に沈着し肉芽腫性の炎症を引き起こし、慢性の肝線維症あるいは肝硬変を発症する。プラジカンテルという特効薬があるものの、治療後再感染することや人獣共通感染症であることなどから世界的に制圧の困難な顧みられない熱帯感染症として認識され、新たな制圧法をめざした研究が行われている。

本論文の前段階となる申請者らの研究においては、寄生虫の膜表面タンパクや分泌性のタンパクが、ヒト宿主との相互作用に直接関与し、寄生現象あるいはヒト免疫応

答に重要な機能を果たしている可能性があることから、このような未知のタンパクを調べるために、日本住血吸虫虫卵由来の cDNA ライブラリーから、シグナル配列トラップ法という方法で、膜型あるいは分泌型タンパクとなる cDNA を多数クローニングした。それらの 3 分の一が同じシグナルを共有した異なる cDNA であったことから、ゲノムデータ解析後、共通のシグナル配列を有する 34 の似通った遺伝子がゲノム中に広く散在し、一つの遺伝子族を形成していることを明らかにした。(Mbanefo EC, et al. (2012) BMC Genomics 13(1):260.)

対象と方法 緒言で述べた遺伝子族の cDNA の配列を Blast サーチしたが遺伝子バンクのどの生物種 (他の住血吸虫種を含む) にもヒットしなかった。しかし、ペプチドの 3 次元構造データバンクを用いて、cDNA から予想されるアミノ酸配列に基づく構造相似性サーチを行うと、sea-urchin sperm protein, enterokinase and agrin (SEA)-domain containing proteins with heme-binding properties (ウニ精子タンパク、エンテロキナーゼ、アグリニン (SEA) ドメインとヘム結合性ドメインを持つタンパクと非常に強い構造相同性を有することが判明した。そこで、住血吸虫由来の本遺伝子族の 3 つの cDNA クローンより組み換えタンパクを作製し、インシリコで強く示唆された SEA の特性であるグリカン結合性とヘム結合性についてインビトロでの解析をおこなった。

結 果 (1) 作製した組み換えタンパク 3 種は、それぞれ特定の糖鎖配列のグリカンとの強い結合性を示した。また (2) 3 種類のヘム結合性実験を行いいずれのタンパクも顕著なヘム結合性を示した。さらに (3) 3 種類のタンパクをマウスに免疫して得られた抗血清あるいはモノクローナル抗体を用いた免疫染色により、このタンパクがいずれも虫体の表皮テグメントおよび消化管の粘膜上に強く発現していることが示された。

考 察 (1) 日本住血吸虫にだけ観察され、他の住血吸虫種にみられないユニークな遺伝子族であり、進化的にも興味深い。(2) トランスポゾンによるゲノム内での重複により形成された遺伝子族であると想像され、構造上の相同性から示唆され実際にインビトロで証明された糖鎖結合性やヘム結合性というこれらの遺伝子産物の機能が、寄生現象に重要な役割を果たしている可能性がある。たとえば宿主の免疫細胞との相互作用や主な栄養源であるヒト赤血球ヘモグロビンの解毒作用などである。今後ワクチン候補あるいは薬剤ターゲットとしての可能性を追求する予定である。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。