

## 事後評価報告書

1. 研究課題名：マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* ゲノムの解析

2. 研究代表者名：

2-1. 日本側研究代表者：

五斗 進 【京都大学化学研究所 バイオインフォマティクスセンター 准教授】

2-2. 相手国（スウェーデン）側研究代表者：

Mats Wahlgren 【カロリンスカ研究所 微生物・腫瘍研究センター 教授】

総合評価： 優

3. 研究交流実施内容及び成果：

本プロジェクトでは、マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* ゲノムの解析に向けた下記の（1）～（3）の研究を実施し、成果を得た。

（1） *P. falciparum* における遺伝子重複・欠損イベントのゲノムワイド解析。

スウェーデン側が、ウガンダでマラリア患者の血液サンプルを収集し、サンプル中の *P. falciparum* 株とゲノムが決定された株とを比較した aCGH (array comparative genomic hybridization) データを作成し、日本側において、エラー除去した後、重複、欠損が起きている箇所を調べるためのインタフェースを構築した。その結果、サブテロメア領域で多くのイベントが起きていることが確認された。このこと自体は、既に報告されていることであり、そこには抗原多様性遺伝子ファミリーが多く存在するため、それらとの関連も示唆されていたが、イベントのほとんどが欠損であることは新しい発見であった。ただし、アレイ自体が実験室株をベースに作成されているため、そのバイアスを考慮するとともに、今後はこれらの遺伝子ファミリーがどのような発現様式を持つかを詳しく解析する必要がある。

（2） 発現データを用いた *P. falciparum* の代謝系再構築と“missing”酵素の探索。

シキミ酸合成系に着目し、公開されているマイクロアレイデータを用いて、日本側で“missing”酵素の探索を行った。複数の酵素機能を持つマルチドメインタンパク質を候補遺伝子として同定したが、スウェーデン側で予定していた実験による検証までは進まなかった。同定された候補遺伝子から既知の配列モチーフなどが得られなかったことがその理由の一つだが、その原因として *P. falciparum* の遺伝子には超可変領域を持つものが多いことや、アミノ酸の利用頻度が他の生物種と異なることが挙げられる。これらは日本側の新しいテーマとして今後進めていく必要がある。

（3） 配列および発現データへリンクを持つ病原菌表面タンパク質のデータベース構築。

スウェーデン側が、(1)と同様の血液サンプルで実際に発現している遺伝子の塩基配

列を cDNA シーケンシングによって決定した。本研究では、抗原多様性遺伝子ファミリーの一つである *var* 遺伝子ファミリーに着目して配列決定しているため、日本側では患者の重症度と発現している *var* 遺伝子のアミノ酸配列モチーフの解析を行った結果、いくつかの糖鎖結合モチーフが重要であることが判明した。日瑞の研究グループで検討した結果、抗原多様性との関連については、立体構造データなども含めてさらに詳しく解析する必要があるとの結論になったが、これについては今後の課題である。

抗原多様性遺伝子ファミリーは主に細胞表面膜タンパク質であり、各種病原微生物からそれらの遺伝子ファミリーをデータベース化して、比較解析できるようにすることは、病原性との関連を解析するために重要である。本研究では、上記 *var* 遺伝子ファミリー解析のために構築したデータベースとツールを拡張することにより、より一般的な抗原多様性遺伝子ファミリーデータベース *varDB* を構築した。現在 27 の疾患に関わる 34 生物種から 36 遺伝子ファミリーの情報がデータベース化されている。データベース構築は主に日本側で実施し、現在、スウェーデン側で実験データの入力と解析を行っている。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 総合評価

両国の研究者による取り組みは、本事業を端緒としたゼロからのスタートであり、研究は成果が上がったというより、共同研究が着実に始まったというべきであろう。当初の予定に沿った着実な歩みを見せており、マラリア研究で新しい進展の兆しは認められるが、計画と実行の間に大きな差があることから、当初の計画自体が壮大過ぎたと考えられる。

スウェーデン側から日本への訪問はあるものの、日本側研究者がスウェーデンに移動し、先方で研究に従事するという計画が実行されておらず、交流をもっと積極的に進めるべきであった。

人類にとってニーズが高い重要な疾患であるマラリアに挑む重要な研究であることから、国際交流事業として十分に評価できるうえ、継続した支援が望まれる。

##### 4-2. 研究交流の有効性

マラリア研究で進展が認められることから、新しい知の創造にはつながったといえるが、簡単には原著論文を出せるとは考えられない。スウェーデン側は原虫感染症の基盤的な研究で実績があり、日本側研究者との組み合わせは、国際的な異分野交流として大いに期待でき、マラリア原虫がヒト免疫システムへ侵入する能力の解明に期待したい。

人材育成については、スウェーデン側から日本への訪問は研究終了報告書に記載されているが、日本側研究者がスウェーデンへの渡航がないことから、相手国との研究交流につながる人材の育成がされたかどうかは疑問である。

本研究交流では本プロジェクトの研究期間中に相互派遣が実施されていないが、共同研究が展開する端緒を開いたという点を評価したい。時間が必要な研究であることから、今後の持続的な交流は期待できるし、必要であり支援して欲しい。

#### 4-3. 当初目標の達成度

持続的な共同研究が行われる体制が構築されているが、ガスクロマトグラフィーによる脂質分析も必要であり、また、今後は日本側の研究には有力な免疫学者の支援や参画が必要であると考ええる。

当初の交流計画からワークショップ等の開催は予定されていなかった。相互派遣による交流という観点からは、スウェーデン側から日本への訪問は有ったものの、日本側からの訪問が行われなかったので不十分と考える。