

【目的】 マラリアはマラリア原虫の感染により毎年数億人が罹患し、数百万人が死亡する、人類に取り最悪の感染症である。Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter (PfCRT) はマラリア原虫にクロロキン耐性を付与する膜タンパク質である。マラリア原虫の薬剤耐性に主要な役割を果たすと考えられているが、生理的意義が不明であり、薬剤耐性に有効な抗マラリア原虫薬を開発する上で大きな障害となっていた。我々は最近、この問題をブレイクスルーし、PfCRTの本性を見いだした。すなわちPfCRTはアミノ酸等の食胞内で精製される栄養物の排出体することを明らかにした (PNAS 112, 3356 (2015))。

さらに耐性化のない抗マラリア薬作製のため、部位特異的変異導入法を用いた解析から、輸送に必須なアミノ酸残基を同定するため、粘菌や他の原虫のPfCRTを系統的に遺伝子比較したことで、必須アミノ酸の同定と、その役割を解明した。

【方法】 膜貫通領域の電荷のあるアミノ酸残基を中心に、部位特異的変異導入した変異体コンストラクトを作製した(下図)。PfCRTを大腸菌へ大量発現・精製し、既に構築した輸送活性測定系を用いて速度論的に解析した。

【結果】 一つのアミノ酸残基で有意に活性が低下し、さらにその部位を詳細に検討した結果、プロトンの授受に関わるアミノ酸であることがわかった。

今回作製した変異体導入部位

