

## マラリア原虫は如何に一皮むけるのか？

盛崎大貴

1 つの小分子化合物を元に生体内におけるシグナル伝達を解明するのはフォワードケミカルゲノミクスの醍醐味である。況や新たな分子標的を提示し新薬創製へのブレイクスルーとなればなおさらである。今回紹介する論文において著者らはある化合物をもとにしてマラリア原虫が宿主細胞である赤血球を破り飛び出す機構を明らかにしている。この機構を阻害すればこれまでに無い画期的な抗マラリア薬の開発につながると期待される。

本研究の特徴は研究の出発点であるスクリーニングにおいて目的に適した質の高いライブラリーを用いていることである。すでに得られている情報を基にライブラリーを選択している。ライブラリーを少なくすることで、一般的な HTS では難しい柔軟なスクリーニングを行うことが可能となっている。

### 紹介論文

Identification of proteases that regulate erythrocyte rupture by the malaria parasite *Plasmodium falciparum*

Shirin Arastu-Kapur<sup>1</sup>, Elizabeth L Ponder<sup>2</sup>, Urs̃a Pec̃ar Fonovic<sup>1</sup>, Sharon Yeoh<sup>3</sup>, Fang Yuan<sup>1,6</sup>, Marko Fonovic<sup>1,4</sup>, Munira Grainger<sup>3</sup>, Carolyn I Phillips<sup>2</sup>, James C Powers<sup>5</sup> & Matthew Bogyo<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Pathology and <sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, USA. <sup>3</sup>National Institute for Medical Research, UK. <sup>4</sup>Jozef Stefan Institute, Slovenia. <sup>5</sup>Georgia Institute of Technology, USA.)

*Nature Chemical Biology* **2008**, *4*, 203-213.

分裂したマラリア原虫が宿主である赤血球を脱出する時、様々なタンパク質分解酵素が緻密に連携している。これに関わる特定の酵素を特定することは非常に面白い。ある特殊なラインナップのライブラリーからフォワードケミカルゲノミクスの手法を用いることで *P. falciparum* による宿主細胞破壊を阻害する化合物を探索した。こうして発見した化合物を用いることによりサブチリンファミリーに属するセリンプロテアーゼ PfSUB1、及びシステインプロテアーゼ DPAP3 が細胞の破壊プロセスにおいて重要なレギュレーターとして機能していることが明らかとなった。PfSUB1 と DPAP3 を共に阻害すると SERA5 (serine repeat antigen) の切断が阻害され宿主細胞破壊が阻害された。また、PfSUB1 阻害剤は DPAP3 の成熟を抑制した。これらの結果から鑑みるに、マラリア原虫が赤血球から脱出するのに必要な基質は二つのプロテアーゼの下流に存在していると考えられる。