

タンパク質-タンパク質間相互作用を標的として 抗マラリア活性を発現する新たな小分子化合物の探索

和田 章

マラリアの感染は、世界の 100 カ国以上で確認されているだけでなく、世界保健機関の推計によれば、年間約 5 億人が感染し、毎年約 150 万人が亡くなっている。現在、マラリアの治療には、アルテミシニン、クロロキンなどの薬剤が利用されているものの、その種類は、他の感染症治療薬に比べて少ない。また、薬剤耐性マラリアが出現している現状を考慮すれば、新たなマラリア治療薬の開発が急務であることは明らかである。

そこで今回、マラリアの赤血球への感染において必須なタンパク質-タンパク質間相互作用を標的とする新たな小分子化合物の探索と、それら化合物の抗マラリア活性を細胞レベルで解析・評価した論文を紹介する。

紹介論文

“ Disrupting malaria parasite AMA1-RON2 interaction with a small molecule prevents erythrocyte invasion ”

Prakash Srinivasan,* Adam Yasgar, Diane K. Luci, Wandy L. Beatty, Xin Hu, John Andersen, David L. Narum, J. Kathleen Moch, Hongmao Sun, J. David Haynes, David J. Maloney, Ajit Jadhav, Anton Simeonov & Louis H. Miller
Nature Communications 4, 2261, 1-9. (2013)

要旨

マラリアのタンパク質 AMA1 と RON2 の複合体は、マラリアと赤血球間にジャンクションを形成することで、マラリアの赤血球への侵入を可能にしている。そこで、著者らは、それらのタンパク質-タンパク質間相互作用を特異的に阻害する化合物を新規に探索するため、AMA1 と RON2 の結合を阻害した時に生じる光信号の変化を指標にして、約 21,000 種類の化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。そして、今回同定することに成功した化合物の抗マラリア活性を細胞レベルで解析・評価したところ、マラリアのジャンクション形成を阻害し、赤血球への感染を効果的に抑制することが明らかとなった。今回の結果は、マラリアの赤血球侵入を標的とする小分子化合物が、今後の抗マラリア薬候補として有望であることを示している。

参考論文

“ Malaria biology and disease pathogenesis: insights for new treatments ”
Miller, L. H., Ackerman, H. C., Su, X. Z. & Wellems, T. E.*
Nat. Med. 19, 156-167. (2013)