

かび由来代謝産物によるマラリア伝播の遮断

マラリアはマラリア原虫に感染されたハマダラ蚊により媒介されヒトに起きる感染症である。世界的に年間約2億人の感染が報告され50万人以上が死亡している世界的に重要な感染症である。薬剤耐性蚊やマラリア治療薬であるクロロキン、メフロキン耐性のマラリア原虫の出現により大きな問題になっていることから新しいマラリア治療薬の開発が要求されている。現在のマラリアに関する研究はマラリアに感染されたヒトに対する治療薬の研究開発が主であるがマラリア原虫が蚊に感染する第一段階を阻止し、蚊に咬まれてもヒトにマラリア原虫が転移できなくする研究の動きもある。今回、紹介する論文ではマラリア原虫が蚊に感染する際に重要な蛋白質の阻害剤をカビ培養液ライブラリーから単離したので紹介する。

紹介論文

Targeting mosquito FREP1 with a fungal metabolite blocks malaria transmission

Guodong Niu, Bin Wang*, Genwei Zhang*, Jarrod B. King, Robert H. Cichewicz & Jun Li

Department of Chemistry and Biochemistry, University of Oklahoma

Sci. Rep. **5**, 14694; doi: 10.1038/srep14694 (2015)

Abstract

Inhibiting *Plasmodium* development in mosquitoes will block malaria transmission. Fibrinogen-related protein 1 (FREP1) is critical for parasite infection in *Anopheles gambiae* and facilitates *Plasmodium* invasion in mosquitoes through interacting with gametocytes and ookinetes. To test the hypothesis that small molecules that disrupt this interaction will prevent parasites from infecting mosquitoes, we developed an ELISA-based method to screen a fungal extract library. We obtained a candidate fungal extract of *Aspergillus niger* that inhibited the interaction between FREP1 and *P. falciparum* infected cells by about 92%. The inhibition specificity was confirmed by immunofluorescence assays. Notably, feeding mosquitoes with the candidate fungal extract significantly inhibited *P. falciparum* infection in the midgut without cytotoxicity or inhibition of the development of *P. falciparum* gametocytes or ookinetes. A bioactive natural product that prevents FREP1 from binding to gametocytes or ookinetes was isolated and identified as *P*-orlandin. Importantly, the nontoxic orlandin significantly reduced *P. falciparum* infection intensity in mosquitoes. Therefore, disruption of the interaction between FREP1 and parasites effectively reduces *Plasmodium* infection in mosquitoes. Targeting FREP1 with small molecules is thus an effective novel approach to block malaria transmission.