

平成21年 5月20日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790306  
 研究課題名 (和文) 進化史から探るヒトマラリア原虫を中心とした霊長類マラリア原虫の寄生適応戦略  
 研究課題名 (英文) Host adaptation and co-evolution of primate malaria parasites

研究代表者  
 早川 敏之 (HAYAKAWA TOSHIYUKI)  
 大阪大学・微生物病研究所・特任助教  
 研究者番号：80418681

研究成果の概要：マラリアは人類最大の原虫感染症である。その原因病原体であるマラリア原虫の宿主寄生適応戦略の解明のため、マラリア原虫と宿主の進化を比較したところ、宿主転換によるマラリア原虫の主要系統の急速な多様化 (マラリアビッグバン) を見いだした。この知見は、寄生適応における宿主転換の重要性を示し、従来の“宿主転換は例外的な現象”とする見方を変えるものである。このため、マラリア研究に新たな基盤を提供すると期待される。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	390,000	3,590,000

研究分野：マラリア学 分子進化学 集団遺伝学  
 科研費の分科・細目：基礎医学・寄生虫学 (含衛生動物学)  
 キーワード：マラリア 原虫 宿主 進化

## 1. 研究開始当初の背景

マラリア原虫と宿主の寄生関係は、共進化という概念によって説明され、その概念のもと、マラリア原虫の宿主寄生適応についての理解が進められている。従来その共進化は、マラリア原虫と宿主との密接な関係のため、宿主の種分岐と共にマラリア原虫も種分岐するとする“共分岐”が基本であると考えられてきた (共分岐仮説)。しかし共分岐仮説の基盤となる従来の解析は、真核生物であるマラリア原虫を対象にしているにも関わらず、原核生物からの進化情

報を利用するなど、方法論的な欠陥があり妥当なものではない。このため、共分岐仮説は誤った共進化像を提供していると考えられる。このような不備は、マラリア原虫の宿主寄生適応戦略の解明において大きな障害となっている。

## 2. 研究の目的

方法論的欠陥のない解析にて、マラリア

原虫の進化についての情報（分岐年代、突然変異率など）を得て、マラリア原虫の進化史を構築する。そして宿主の進化史と比較することで、マラリア原虫と宿主の共進化の実態を知り、マラリア原虫の宿主寄生適応戦略について検討する。

### 3. 研究の方法

マラリア原虫には化石記録がないため、その進化史の構築においては、信頼できる年代情報の豊富な宿主の進化を参照する。マラリア原虫と宿主の間でそれぞれの進化イベント（種分岐、地理的隔離等）を比較し、双方の間の関連性について検討し、宿主側の年代情報をマラリア原虫の進化史構築での年代決定点として利用する。

#### (1) 解析に使用するゲノム情報

ミトコンドリアゲノムを用いる。これは、組換えがなく強い自然選択を受けていないため、比較的一定の進化速度を示すためである。

#### (2) 対象とするマラリア原虫種と宿主種

原虫種：霊長類マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. reichenowi*, *P. hylobati*, *P. cynomolgi*, *P. simiovale*, *P. inui*, *P. knowlesi*, *P. fragile*, *P. gonderi*, *P. fieldi*, *P. coatneyi*) げっ歯類マラリア原虫 (*P. berghei*, *P. yoelii*, *P. chabaudi*)、鳥類マラリア原虫 (*P. gallinaceum*, *P. relictum*, *P. juxtannucleare*)、爬虫類マラリア原虫 (*P. mexicanum*, *P. floridense*)

宿主種（年代情報が豊富な霊長類）：ヒトと類人猿 (*Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Gorilla gorilla*, *Pongo pygmaeus*, *Hylobates* 属)、旧世界猿 (*Macaca* 属等)

#### (3) 配列決定

感染血液から抽出したゲノム DNA を鋳型として、ミトコンドリアゲノム特異的プライマーにて PCR を行い、ミトコンドリアゲノム断片を得る。得られた断片の配列は、ABI3100 および ABI310 ジェネティックアナライザー (Applied Biosystems 社) にて決定する。

#### (4) 解析

系統樹作成等の進化解析は、解析用ソフトウェア (MEGA、LINTREE、PAML 等) を用いて行う。

### 4. 研究成果

ヒトマラリア原虫を含むマラリア原虫 10 種 (*Plasmodium malariae*, *P. ovale*, *P. fieldi*, *P. inui*, *P. hylobati*, *P. coatneyi*, *P. cynomolgi*, *P. simiovale*, *P. gonderi*, *P. mexicanum*) について、ミトコンドリアゲノムの全長配列を決定し、GenBank に配列登録されているマラリア原虫 11 種 (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. reichenowi*, *P. knowlesi*, *P. fragile*, *P. yoelii*, *P. chabaudi*, *P. gallinaceum*, *P. relictum*, *P. juxtannucleare*, *P. floridense*) を加えることでマラリア原虫の網羅的な系統樹を得た。そして、宿主の系統樹との比較により年代決定点を確定した上で、ミトコンドリアゲノムの突然変異率を決定し、マラリア原虫種の分岐年代を推定した。その結果、マラリア原虫は 4 つの主要な系統 (霊長類原虫群 1、げっ歯類原虫、霊長類原虫群 2、鳥類/爬虫類原虫) に分かれること (図 1)、これら主要系統は急速な多様化 (マラリアビッグバン) により出現していること (図 2)、を見いだした。また、マラリアビッグバンが宿主系統の出現の後に生じていることから、現生マラリア原虫系統の多様化は宿主転換によって生じたと考えられた (図 2)。さらに、マラリアビッグバンの時期が、恐竜絶滅後の哺乳類の多様化時期に相当することから、宿主の多様化がマラリア原虫の多様化を引き起こした可能性が示唆された (図 2)。

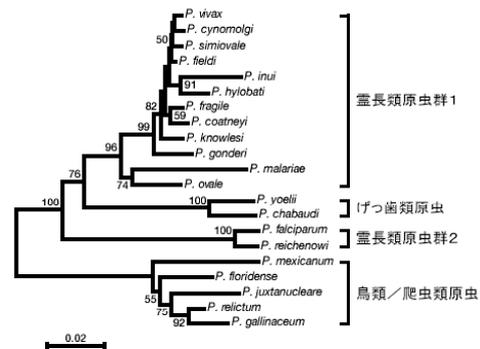


図1 マラリア原虫の系統樹

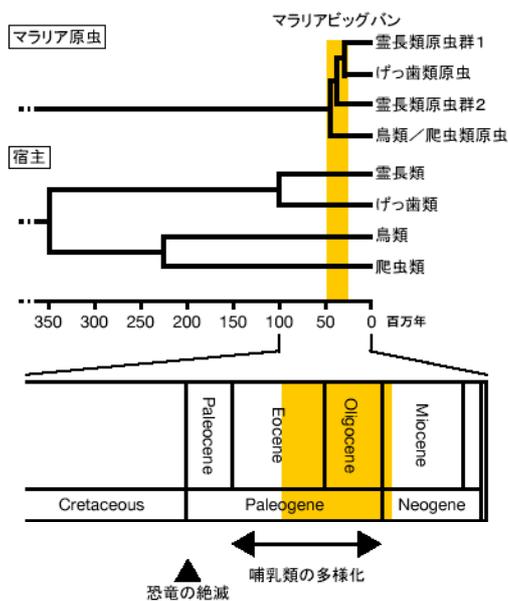


図2 マラリア原虫と宿主の進化

これら得られた知見は、マラリア原虫の寄生適応における宿主転換の重要性を示すものである。これは、従来の共分岐仮説に代表される“宿主転換は例外的な現象”とする見方とは異なる、新たな共進化像を提出する（マラリアビッグバン仮説）。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計1件）

- ① 早川敏之、Richard Culleton、大谷寛人、堀井俊宏、田邊和祐、Big bang in the evolution of extant malaria parasites、Molecular Biology and Evolution、25、2233-2239、2008、査読あり

〔学会発表〕（計11件）

- ① 早川敏之、マラリア原虫の共進化 宿主転換と宿主特異性の検討、感染症国際研究センターシンポジウム、2008年12月22日、東京
- ② 早川敏之、Incipient rapid diversification in the evolution of extant malaria parasites、International

Symposium on Protistology Evolution and Diversity、2008年11月8日、茨城（筑波）

- ③ 早川敏之、現生マラリア原虫の起源での急速な多様化（マラリアビッグバン）、第77回日本寄生虫学会大会、2008年4月4日、長崎（長崎）

- ④ 早川敏之、Incipient rapid diversification in the evolution of extant malaria parasites、2007 International RIMD-CVRDC Joint Symposium、2007年12月18日、大阪（吹田）

- ⑤ 早川敏之、現生マラリア原虫系統の起源における急速な多様化、第6回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム、2007年10月27日、愛媛（松山）

- ⑥ 早川敏之、Incipient rapid diversification in the evolution of extant malaria parasites、The 7<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity、2007年9月4日、兵庫（淡路）

- ⑦ 早川敏之、マラリア原虫と宿主の共進化史、日本進化学会第9回大会、2007年8月31日、京都（京都）

- ⑧ 早川敏之、マラリア原虫と宿主の共進化、第15回分子寄生虫学ワークショップ、2007年7月27日、群馬（草津）

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act\\_tanabe.php](http://www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act_tanabe.php)

New Scientist 誌（2671号 2008年8月30日）にて〔雑誌論文〕①の論文が紹介された。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

早川 敏之 (HAYAKAWA TOSHIYUKI)  
大阪大学・微生物病研究所・特任助教  
研究者番号：80418681

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

田邊 和祐 (TANABE KAZUYUKI)  
大阪大学・微生物病研究所・特任教授  
研究者番号：40047410

川合 覚 (KAWAI SATORU)

独協医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：70275733  
平井 啓久 (HIRAI HIROHISA)  
京都大学・霊長類研究所・教授  
研究者番号：10128308  
颯田 葉子 (SATA YOKO)  
総合研究大学院大学・先導科学研究科・教授  
研究者番号：20222010