

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790404

研究課題名（和文） 宿主域の厳密な特定によるヒト感染性マラリア原虫の新たな定義の確立

研究課題名（英文） Host range of human malaria parasites

研究代表者

早川 敏之 (HAYAKAWA TOSHIYUKI)

京都大学・霊長類研究所・助教

研究者番号：80418681

研究成果の概要（和文）：ヒト感染性マラリア原虫の宿主域の実体の把握のため、類人猿を対象としたマラリア調査をおこなったところ、日本に輸入されたチンパンジーから、ヒトマラリア原虫の一種である四日熱マラリア原虫を検出した。この発見は、四日熱マラリア原虫の宿主域がヒトに限定されていないことを示している。またこの発見は、宿主域に関する基本見解の見直しをせまるとともに、我が国におけるマラリア防疫という点でも重要な意味をもつ。

研究成果の概要（英文）：Human malaria parasites (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, and *Plasmodium ovale*) are widely believed to infect only humans as a natural host. We report for the first time the identification of *P. malariae* in two chimpanzees. These two infected chimpanzees were imported into Japan thirty years ago and have been asymptomatic to the present while in Japan. This indicates that chimpanzees can be a natural host of *P. malariae*.

Importantly, this study also note that human malaria parasite has been maintained in nonhuman primates in nonendemic country, and thus has significance in public health. Currently, nonhuman primates are not included in the target for malaria control. This study reinforces the importance of a survey of human malaria parasites in nonhuman primates not only in endemic countries but also in nonendemic countries, and should contribute to better understanding and improved control of human malaria.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：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 宿主域

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る。従来その共進化は、原虫と宿主との密接な関係のため、宿主の種分化とともに原虫も種分化するとする“共分岐”が基本であると考えられ、“ヒトマラリア原虫はヒトにのみ感染する”、“ヒト以外の霊長類を宿主とする原虫はヒトに感染しない”という宿主域についての見解の進化的な根拠となっている。しかし、共分岐仮説の基盤となる先行研究は、真核生物であるマラリア原虫を対象にしているのにも関わらず、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といえるものではない。

研究代表者らは、先行研究の方法論的欠陥を解決することで原虫と宿主の共進化について再検討し、新たな共進化仮説を提唱した(マラリアビッグバン仮説)。マラリアビッグバン仮説は原虫の広い宿主域を予測する。この予測は、従来の狭い宿主域の予測とは異なるものである。

このように研究代表者らは、従来とは異なる宿主域についての予測を提示したが、その予測は、近年のゲノム配列による原虫種の同定にもとづいた疫学調査によって、支持されつつある。

2. 研究の目的

様々な霊長類宿主においてゲノム配列にもとづいたマラリア原虫種の同定を行うことで、ヒトマラリア原虫を中心とした霊長類マラリア原虫の宿主域の厳密な決定に取り組む。

3. 研究の方法

各種霊長類血液サンプルを対象とし、マラリア原虫の検出とマラリア原虫種の同定および、それらをもとにした新たな宿主域確定とヒト感染性マラリア原虫の分子進化・集団遺伝学的解析の一連の流れにより遂行する。

(1) 解析に使用するゲノム情報

原虫のミトコンドリアゲノムの配列情報を中心に解析する。ミトコンドリアゲノムは、他の遺伝子と比べ、格段に多くの種で配列情報が利用できるため、本研究に好都合である。

(2) 霊長類サンプル

ヒト、チンパンジー(*Pan troglodytes*)、

オランウータン (*Pongo pygmaeus*)、テナガザル各種 (*Hylobates* 属)、旧世界猿各種 (*Macaca* 属)。

(3) 同定対象とする原虫種 [() 内は確認された自然宿主]

P. falciparum (ヒト)、*P. vivax* (ヒト)、*P. malariae* (ヒト)、*P. ovale* (ヒト)、*P. reichenowi* (チンパンジー)、*P. schwetzi* (チンパンジー)、*P. rodhaini* (チンパンジー)、*P. pitheci* (オランウータン)、*P. hylobati* (テナガザル)、*P. eylesi* (テナガザル)、*P. jefferyi* (テナガザル)、*P. youngi* (テナガザル)、*P. cynomolgi* (旧世界猿)、*P. simiovale* (旧世界猿)、*P. fieldi* (旧世界猿)、*P. inui* (旧世界猿)、*P. fragile* (旧世界猿)、*P. coatneyi* (旧世界猿)、*P. knowlesi* (ヒト、旧世界猿)、*P. gonderi* (旧世界猿)。

(4) 配列決定

感染血液から抽出したゲノム DNA を鋳型として、原虫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。

(5) 種の同定

種の同定は、検出時に得た PCR 産物のゲノム配列を、系統樹での位置と遺伝距離 (genetic distance) の情報をもとに解析することで行う。同定にあたっては、系統樹にて系統学的位置を確認し、最も近くに位置する原虫種との間での遺伝距離を調べる。

(6) 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

マラリア原虫と宿主の寄生関係は、共進化という概念で説明される。原虫と宿主との密接な関係から、宿主との共進化が進むにつれて原虫の宿主域が狭くなる (宿主特異性が高くなる) とみなされ、“ヒトマラリア原虫はヒトにのみ感染する”、“ヒト以外の動物を宿主とするマラリア原虫はヒトに感染しない” との見解が広く受け入れられている。2008 年に研究代表者らは、現生マラリア原虫の起源での宿主転換による急速

な多様化を見だし、寄生適応戦略として宿主転換が重要であるとする“マalariaビッグバン仮説”を提唱した。これは従来の見解とは異なり、マalaria原虫の宿主域について“限定されず広い（宿主特異性が低い）”と推測する。宿主域の実体の把握のため類人猿を対象としたマalaria調査をおこなったところ、日本に輸入されたチンパンジーから、ヒトマalaria原虫の一種である四日熱マalaria原虫 (*P. malariae*) を検出した (図1と図2)。この発見は、四日熱マalaria原虫の宿主域がヒトに限定されていないことを示し、マalariaビッグバン仮説を支持する。

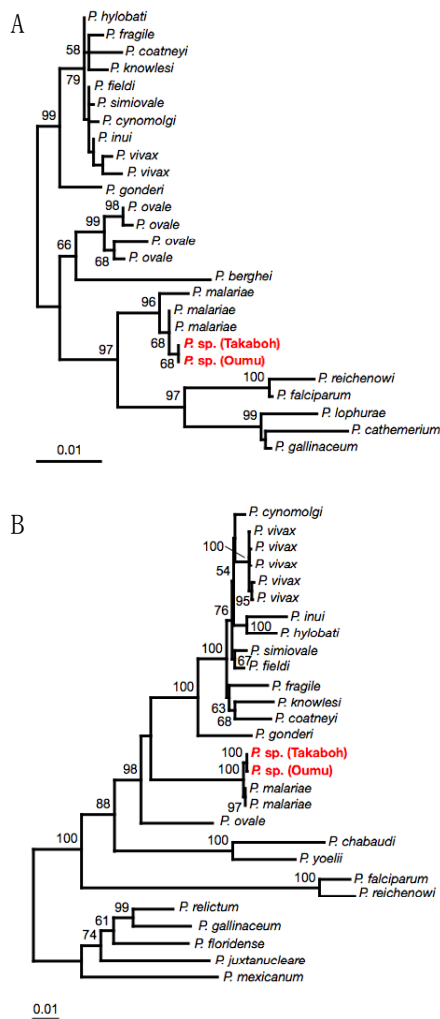


図1 マalaria原虫の系統樹 (A) Small subunit rRNA ; 最尤法、(B) ミトコンドリアゲノム ; 近隣結合法。日本に輸入されたチンパンジーから見つかったマalaria原虫は、赤字で表示している。

これらの成果は、従来のマalaria研究・対策での宿主域に関する基本見解の見直しをせまり、今後のマalaria研究・対策の新

たな基盤知見になると考えられる。また、輸入チンパンジーでのヒトマalaria原虫の検出は、我が国におけるマalaria防疫という点でも重要な意味をもつ。

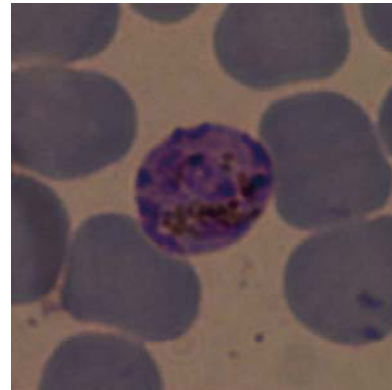


図2 輸入チンパンジーのマalaria原虫 (血液塗抹標本)

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、有末伸子、鶴殿俊史、平井啓久、Jetsumon Sattabongkot、遠山知子、坪井敬文、堀井俊宏、田邊和桁、Identification of *Plasmodium malariae*, a human malaria parasite, in imported chimpanzees, 2009、PLoS ONE、4、e7412、査読有

〔学会発表〕 (計2件)

① 早川敏之、マalaria原虫のミトコンドリアゲノムの進化、第82回日本生化学会大会、2009年10月21日、兵庫(神戸)

② 早川敏之、現生マalaria原虫の起源での急速な多様化(マalariaビッグバン)、日本進化学会第12回東京大会、2010年8月3日、東京

〔その他〕

ホームページ等

http://www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act_tanabe.php

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早川 敏之 (HAYAKAWA TOSHIYUKI)
京都大学・霊長類研究所・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 和裕 (TANABE KAZUYUKI)
大阪大学・微生物病研究所・特任教授
研究者番号：40047410
平井 啓久 (HIRAI HIROHISA)
京都大学・霊長類研究所・教授
研究者番号：10128308