

酵素合成コンドロイチン硫酸とマラリアタンパク質 VAR2CSA との相互作用解析

杉浦 信夫

愛知医科大学 分子医科学研究所

【マラリア】

熱帯マラリアは、アフリカ、南アジア、南アフリカを中心に全世界で5億人の患者が存在し、毎年100万人が死亡している感染症である。病原体はマラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) であり、蚊 (ハマダラカ) を媒体としてヒトに感染し、肝臓を経由した後、赤血球に寄生する (図1)。周期的な高熱が主症状であるが、特に妊婦に感染した場合には、マラリア感染赤血球 (IE, infected erythrocyte) が患者の胎盤に滞留 (sequestration) することで、母体だけでなく、胎児の流産、小児出産や母子感染など重篤で難治性の病態となる。感染したマラリア原虫は、膜タンパク質 PfEMP1 の一種である VAR2CSA を発現し、感染赤血球の表面に出現させる。VAR2CSA が胎盤の血管内皮細胞表面にあるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) と結合することで、感染赤血球が胎盤の血管壁に滞留する。感染赤血球が胎盤毛細血管を閉塞し、マラリア毒素 (ヘモゾイン) を放出することにより、妊娠マラリアの病態は悪化・長期化する。

【コンドロイチン硫酸】

コンドロイチン硫酸 (CS) は、グリコサミノグリカンの1種であり、グルクロン酸 (GlcA) と N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) という二糖の繰り返し骨格をもち、その糖水酸基の様々な位置に硫酸基が複雑に修飾した多糖体である。CS は、コアタンパク質と結合したプロテオグリカン (PG) として動物組織に広く分布し、様々な生理機能を担っている。本研究者は、大腸菌 K4 株由来のコンドロイチンポリメラーゼ (K4CP) やヒト由来各種コンドロイチン硫酸転移酵素の組換え体を調製し、それらを駆使して、糖鎖長や硫酸基修飾の位置や量をさまざまに変化させた酵素合成 CS ライブラリーを構築してきた。

【コンドロイチン硫酸とマラリアタンパク質】

この CS ライブラリーを用いて、マラリアタンパク質 VAR2CSA (分子量 350kDa) の組換え活性フラグメント rVAR2 (分子量 114kDa) との相互作用解析を行った。すると、GalNAc 残基の4位に硫酸基が修飾した構造を多く持つ合成 CS 糖鎖 (CSA, -E, -T) が高い親和性を示し、4位以外の硫酸基は結合活性に影響せず、CSA 構造のみが結合に必要なことがわかった。そして、十二糖の CSA12 が最小活性構造であり、70%以上硫酸化した

二十糖 CSA20 が、天然 CS よりも rVAR2 への強い親和性を示し、感染赤血球の培養細胞への結合を最も強く阻害することを見出した。この CSA20 分子にマラリア原虫を攻撃する作用を加えれば、妊娠マラリアに特異的な治療薬を開発できると考え、創薬研究を始めている（図 2）。

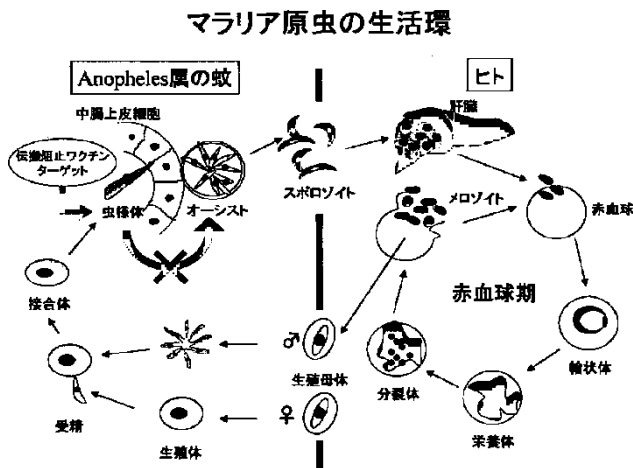


図 1. マラリア原虫の生活環
(引用：琉球大学・新川)

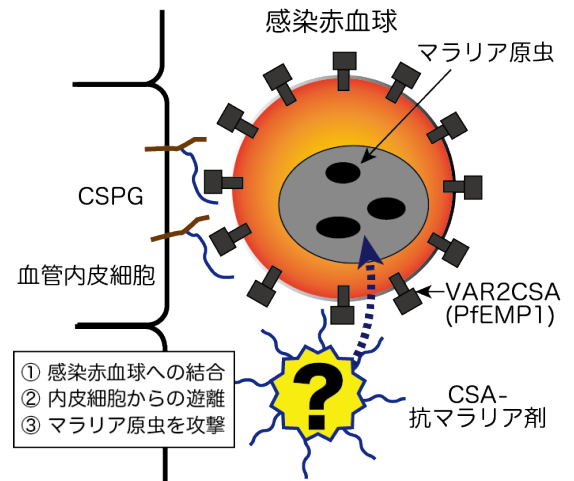


図 2. マラリア感染赤血球の血管内皮細胞への結合と CSA 効果予想

【参考文献】

Sugiura N, et al. Molecular dissection of placental malaria protein VAR2CSA interaction with a chemo-enzymatically synthesized chondroitin sulfate library. *Glycoconjugate J.* 33, 985-994 (2016)