

地球規模保健課題解決推進のための研究事業（日米医学協力計画）
「日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究公募」
事後評価 課題評価委員会における主な指摘事項

研究開発課題名	熱帯熱マラリア原虫のガメイトサイト制御メカニズムの解明 / Exploring the regulatory mechanisms underlying Plasmodium falciparum gametocytogenesis
研究開発機関	長崎大学
研究開発代表者	宮崎 真也
研究期間	令和3年10月15日-令和5年3月31日

○評価委員会コメント

強み：

- 日米医学協力計画が対象とするアジア地域の国々において熱帯熱マラリアは対策が必要な重要感染症であり、目的に合致している。日本側PIと米国側PIの連携は密に実施されており、技術面での共有も十分になされている。
- 日米医学協力計画として、マラリア原虫の生活環におけるGDV1遺伝子の発現調節機構を明らかにしようとする研究は、アジア圏の感染症対策に資する点がある。
- CRISPR/Cas9を用いた熱帯熱マラリア原虫においてGDV1遺伝子改変を行うためのコンストラクトを複数構築することに成功している。また、GDV1遺伝子の発現を簡便に定量可能にするNanoLucを熱帯熱マラリア原虫およびガメトサイト期の原虫において高感度で検出・可視化できることを示した。米国の共同研究者において、遺伝子改変原虫におけるガメトサイト関連遺伝子発現解析および表現型解析をおこなうとあるが、遺伝子改変原虫が作出できた。
- ヒト・蚊の体内の生活環全てで恒常的にGFPおよびNanoLucを発現するレポーター熱帯熱マラリア原虫を利用し、赤血球内において増殖中の熱帯熱マラリア原虫およびガメトサイト期の原虫を高感度で検出および可視化できることを実証した。このことからNanoLucをレポータータンパク質として標的遺伝子の発現を評価する系の構築が進んだ。
- 日本側PIと米国側PIの連携は密に実施されており、技術面での共有も十分になされており、一定の連携体制が構築されたと考える。

弱み：

- 当初予定していたCRISPR/Cas9を用いた遺伝子改変を行うことができず、条件検

討に終始したようである。GDV1 タンパク質の発現量を評価するための代替案として GDV1 タンパク質に対する特異抗体の作出を進めたが、特異性の高い抗 GDV1 抗体はまだ得られていない。この連携により日本側研究チームによる CRISPR/Cas9 の系のノウハウがアメリカ側研究チームへと移転され、またアメリカ側研究チームが有するガメトサイト形成や熱帯熱マラリア原虫の遺伝子発現解析に関する最先端のノウハウや成果が日本側研究チームへと移転され相乗効果がみられたとあるが、具体的な成果としてはあらわれていない。

- 当初目標の初期ステップである CRISPR/Cas9 システムを用いた熱帯熱マラリア原虫の遺伝子改変ができておらず、計画された研究に進捗があったとは言い難い。
- アジア地域の国々うちのいずれかの、研究者チームの参画があれば、人材育成、医学協力の観点から良かったと考えられる。
- 当初予定している遺伝子改変レポーター原虫の作出、ノンコーディング RNA 欠損原虫の作出までにはいたっておらず、必ずしも予定していた進捗が得られたとは言い難い。また、日米の研究者間でどのような連携体制をとって研究を推進しているのか、特に、なぜ、日米で共同研究を行う必要があるのか報告書からは読み取れなかった。実際に日米共同研究の成果と理解される論文はない。
- 「将来的には、GDV1 を起点とした新たな抗マラリア薬やワクチン開発研究へと展開することで社会実装する」「・・・開発につながることを期待される」とあるが、ロードマップが示されておらず、どのように創薬、ワクチン開発につなげるのか、具体的な出口戦略を持っているのか読み取れなかった。報告書からは当研究の特異的な開発の成果が読み取れず、展開への期待は難しい。難しい研究であることは承知できるので、さらに成果の達成に努力を続けて欲しい。