

シャーガス病治療薬創製に資する技術開発と実践応用

分子複合生理研究グループ・古川 功治

研究のねらい

- シャーガス病は感染後の長い潜伏期間を経て心疾患死を引き起こす「第二のエイズ」とも呼ばれる南米の風土病であるが、安全かつ有効な治療薬は無い。
- 病原原虫である *T. cruzi* の持つ幾つかの特性は治療薬創製の生物学的律速段階となっていることから、ブレークスルーとなる技術開発を行い、治療薬創製へつなげる。
- 本疾患は顧みられない熱帯病の 1 つであり、治療薬創製は持続可能な開発目標にも掲げられている重要な社会貢献となる。

新規技術の概要と特長

T. cruzi は昆虫内での自律的増殖形態と動物細胞内での増殖形態を有する複雑な生活環を持つ。また、RNA干渉実験が使用できないなど原虫の独自の特性も相まって、創薬標的の精査が遅れている。

これに対して、我々は 2 つの技術開発を行った。1 つは CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術を用いてハイスループットで遺伝子破壊を行う技術、もう一つは、大量取得と取り扱いが困難な動物細胞内の増殖形態であるアマスティゴート(AMA)を細胞外で培養し、遺伝子破壊等の操作を行う技術である。これらを用いて *T. cruzi* の網羅的遺伝子破壊を行い、創薬標的の絞り込みを行った。その評価には顕微鏡動画を用いた解析も行い、原虫の形態変化も精査した。これまでの 500 以上の遺伝子破壊の結果から、3 つの有力な創薬標的候補を見出している。

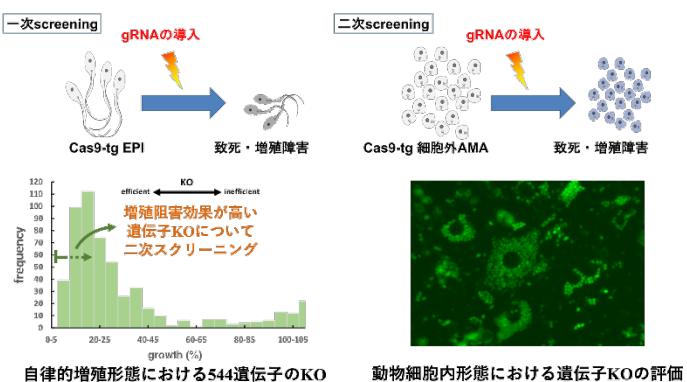
本研究は国際的な創薬共同研究の一部として進めており、候補分子の大量取得やアッセイ系の確立を経て、阻害剤開発に着手する。

期待される連携・応用分野

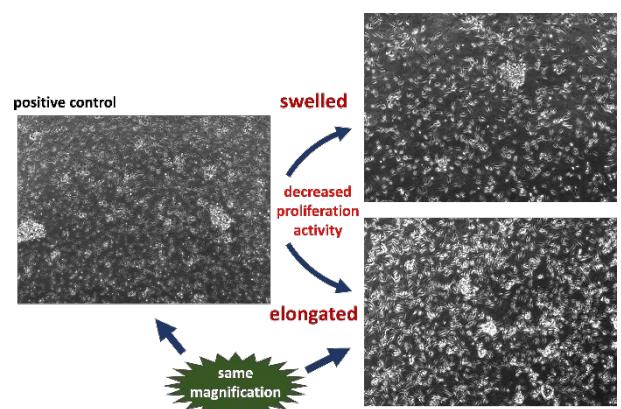
- ・ 製薬企業や診断薬開発企業との連携
- ・ 南米での事業展開を進める企業等との SDGs 連携
- ・ リーシュマニア等、近縁病原原虫への応用展開

関連特許および文献

- Akutsu Y, Doi M, Furukawa K, Takagi Y. *J Vis Exp.* Jul 31;(149). doi: 10.3791/59962, 2019.
- Takagi Y, Akutsu Y, Doi M, Furukawa K. *PLoS Negl Trop Dis.* 13(1):e0007088, 2019.
- Takagi Y, Nosato H, Doi M, Furukawa K, Sakanashi H. *Biotechniques.* 66(4):179, 2019.



CRISPR/Cas9による原虫遺伝子の網羅的破壊



顕微鏡動画による増殖阻害と形態異常の検出