

緑の風記念三重医学研究振興会賞（基礎医学・看護学部門）

氏名（年齢） 関根（金子）伊澄（44歳）

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科 医動物・感染医学 助教

受賞の感想と今後の抱負

この度は、栄えある緑の風記念三重医学研究振興会賞を賜り大変光栄に存じます。マラリア原虫の遺伝子発現機構の解明を目指し約20年前に転写因子研究を開始しました。これまでご指導頂きました先生方、研究を支えてくださった研究室員の方々に厚く御礼申し上げます。今後本研究が世界での病気予防や治療に繋がるようこれからも日々精進していく所存です。

受賞テーマ

「マラリア原虫のステージ特異的遺伝子発現機構の解明」

研究の概要と将来展望

マラリア原虫は複雑なライフサイクルを持つが、その各細胞型の変化に関わる遺伝子制御機構は不明であった。申請者は、SNF2様クロマチンリモデリングATPase（gSNF2と命名）が、雄性配偶子細胞の分化に必須であることを見出した。gSNF2が破壊されると、初期配偶細胞は雄性配偶子へと成長する能力を失った。またgSNF2を破壊した原虫では、100以上の雄特異的遺伝子の発現が有意に低下していた。ATAC-seq解析により、これらの遺伝子の発現低下は、上流のヌクレオソーム非存在領域の減少と相関していることが示された。さらにChIP-seq解析により、gSNF2は5塩基の雄特異的シス作用エレメントを介して雄特異的遺伝子のの上流に広くリクルートされていることが明らかになった。以上の結果は、gSNF2によって初期配偶子細胞のクロマチンランドスケープにグローバルな変化が誘導されることで、雄配偶子細胞への分化が始まることを示唆していた。この研究は、原虫のライフサイクルにおける細胞型の変化にクロマチンリモデリングが広く関与している可能性を初めて証明したものである。加えて本研究ではChIP-seq解析を利用した雄配偶子細胞特異的遺伝子群の網羅的同定に成功している。この方法はステージ特異的抗原の探索、病原性因子の同定のための新たな手法となることが期待される。

関連分野における本研究の特筆すべき点

マラリア原虫における各感染ステージの形成機構はこれまで不明であった。本研究ではマラリア原虫の生殖ステージである生殖母体が雄へ分化する際に、クロマチンリモデリングが重要な役割を果たしていることを、世界で初めて明らかにした。この成果はマラリア原虫のライフサイクル形成にクロマチンリモデリングによる遺伝子発現制御が広く利用されていることを示唆するものであり、マラリア原虫のポストゲノム研究への重要な貢献である。

本研究の将来期待される点

マラリア原虫の各ライフステージはステージ特有の抗原を発現している。しかしその発現制御機構は分かっていなかった。本研究はマラリア原虫のステージ特異的遺伝子発現の分子基盤を解明したものであり本研究で開発されたステージ特異的遺伝子の同定法はワクチン抗原の探索、病原性因子の同定などマラリアの予防や治療につながることを期待される。

本研究に関連する原書学術論文

1. **Kaneko I**, Nishi T, Iwanaga S, Yuda M. Differentiation of Plasmodium male gametocytes is initiated by the recruitment of a chromatin remodeler to a male-specific cis-element. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 May 16;120(20):e2303432120. doi: 10.1073/pnas.2303432120. Epub 2023 May 8. PMID: 37155862; PMCID: PMC10193995.
2. **Kaneko I**, Iwanaga S, Kato T, Kobayashi I, Yuda M. Genome-Wide Identification of the Target Genes of AP2-O, a Plasmodium AP2-Family Transcription Factor. *PLoS Pathog*. 2015 May 27;11(5):e1004905. doi: 10.1371/journal.ppat.1004905. PMID: 26018192; PMCID: PMC4446032.
3. Nishi T, **Kaneko I**, Iwanaga S, Yuda M. Identification of a novel AP2 transcription factor in zygotes with an essential role in Plasmodium ookinete development. *PLoS Pathog*. 2022 Aug 10;18(8):e1010510. doi: 10.1371/journal.ppat.1010510. PMID: 35947628; PMCID: PMC9394825.
4. Yuda M, Iwanaga S, **Kaneko I**, Kato T. Global transcriptional repression: An initial and essential step for Plasmodium sexual development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Oct 13;112(41):12824-9. doi: 10.1073/pnas.1504389112. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26417110; PMCID: PMC4611670.
5. Nishi T, **Kaneko I**, Iwanaga S, Yuda M. PbAP2-FG2 and PbAP2R-2 function together as a transcriptional repressor complex essential for Plasmodium female development. *PLoS Pathog*. 2023 Feb 13;19(2):e1010890. doi: 10.1371/journal.ppat.1010890. PMID: 36780562; PMCID: PMC9956629.

略歴

- | | |
|------|-------------------------------------|
| 2000 | 三重大学 生物資源学部 生物資源学科 卒業 |
| 2002 | 三重大学 大学院生物資源学研究科 生物資源利用学専攻博士前期過程 修了 |
| 2003 | 科学技術振興機構 CREST 技術員 |
| 2008 | 三重大学 医学系研究科 医動物・感染医学 助教 |

専門分野

寄生虫学