

氏名（年齢） 西 翔 （29 歳）

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科 医動物・感染医学分野 助教

受賞の感想と今後の抱負

この度は三重医学若手研究者賞という名誉ある賞を頂き、大変光栄に存じます。また日頃より、研究活動についてご指導ご鞭撻を頂いた本学医動物・感染医学分野教授の油田正夫先生に心より感謝申し上げます。今回の受賞を一つの原点とし、これからはより一層意欲的に研究活動に励んでまいります。

受賞テーマ

「マalaria原虫有性生殖ステージ特異的転写因子の標的遺伝子解析による生殖母体および接合体ステージ形成機構の解明」

研究の概要と将来展望

マalaria原虫有性生殖ステージはマalaria伝搬における重要な細胞ステージである。原虫はヒト血液内で無性的に増殖する一方で、一部の細胞が雌雄の生殖母体へと分化する。生殖母体は中間宿主であるハマダラカが吸血を行う際にハマダラカ体内へ移行する。ハマダラカ体内で生殖母体はガメートとなり、受精して、オーキネートを形成する。オーキネートは中腸上皮に侵入し、基底膜へとたどり着くとオシストを形成する。以上の過程でマalaria原虫のヒトから蚊への伝搬が成立する。これらの過程の分子機構を理解するためには、各ステージ形成を誘導する遺伝子制御機構を知ることが不可欠である。本研究では、マalaria原虫有性生殖ステージ特異的転写因子の標的遺伝子解析により、生殖母体から接合体形成までの分子基盤を明らかにすることを目的とした。

マalaria原虫はわずか 30 程度の配列特異的転写因子（主に AP2 ファミリー転写因子）によって、複雑な生活環を制御する生物である。これまでの申請者らの研究から、この仕組みは各細胞ステージの形成に必須な遺伝子群を少数の転写因子で網羅的に制御することによって成立しているが分かっている。そこで本研究では、雌雄生殖母体および接合体において特異的に発現する転写因子の ChIP-seq 解析を行い、それらの標的遺伝子を調べることで、有性生殖ステージの遺伝子制御機構およびステージ形成機構を解明した。具体的には、生殖母体分化に必須な転写因子 AP2-G の標的遺伝子解析から、AP2-G は雌雄生殖母体形成に必須な転写制御因子を網羅的に制御するマスター転写因子であることが明らかとなった。また、メス生殖母体特異的に発現する AP2-FG2 および AP2R-2 のノックアウト表現型解析、遺伝子発現変動解析を標的遺伝子解析と組み合わせることで、これらが転写抑制因子としてメス生殖母体形成を促進していることが分かった。さらに、オス生殖母体については、クロマチンリモデリング因子 gSNF2 と gARID を同定し、オス生殖母体特異的遺伝子の発現にはクロマチンリモデリングが必須であることが証明された。接合体においては、これまで同定されていなかった新規の AP2 転写因子 AP2-Z を発見し、ChIP-seq、RNA-seq の結果から、AP2-Z が接合体からオーキネート形成までに必須な転写活性化因子であることが明らかとなった。以上の研究を通して、マalaria原虫生殖母体および接合体形成を誘導する（転写因子およびシスエレメント含む）遺伝子制御機構の全体像が明らかになるとともに、それらのステージ形成の分子基盤を理解するための多大な知見が得られた。

関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究はマラリア原虫の有する非常に単純な遺伝子制御機構に着目したことで、転写因子の標的遺伝子解析による原虫ステージ形成を誘導する遺伝子制御機構の詳細を明らかにした。標的遺伝子解析は転写因子が発現している時期に制御されている遺伝子群をとらえることができるため、トランスクリプトームやプロテオーム解析よりも詳細に遺伝子制御機構を明らかにすることが可能である。また、本研究では AP2-G がマスター転写因子として、生殖母体特異的転写制御因子を網羅的に制御しているという発見を起点とし、新規の転写制御因子の発見に成功した。前述の AP2R-2、gSNF2、gARID、AP2-Z などがその例である。本研究は、申請者らがマラリア原虫において、ChIP-seq をはじめとする分子生物学的解析、オミックス解析を継続的に行い、豊富な技術と経験を積み重ねてきたことで可能となったものである。

本研究の将来期待される点

本研究で明らかとなったマラリア原虫有性生殖ステージ形成機構およびその分子基盤は、マラリア伝搬阻止ワクチンなどの新たな標的分子の発見において非常に有力な情報になると考えられる。また、本研究のような標的遺伝子解析を他の細胞ステージにおいても展開することで、原虫赤内無性生殖期やスポロゾイト形成期など病原性に直接かかわるステージの形成機構や分子基盤についても明らかにできると考えられる。

本研究に関連する代表的な原著学術論文

1. **T Nishi**, I Kaneko, S Iwanaga, M Yuda, PbAP2-FG2 and PbAP2R-2 function together as a transcriptional repressor complex essential for Plasmodium female development, PLoS Pathog, 19(2), e1010890, 2023

略歴

平成 29 年 9 月 創価大学工学部 卒業
平成 29 年 9 月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 技術補佐員
令和 2 年 3 月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科修士課程 修了
令和 2 年 4 月 三重大学大学院医学系研究科 助教
令和 6 年 3 月 三重大学大学院医学系研究科博士課程 修了見込

専門分野

寄生虫学、分子生物学

医学博士、専門医資格など

医学修士