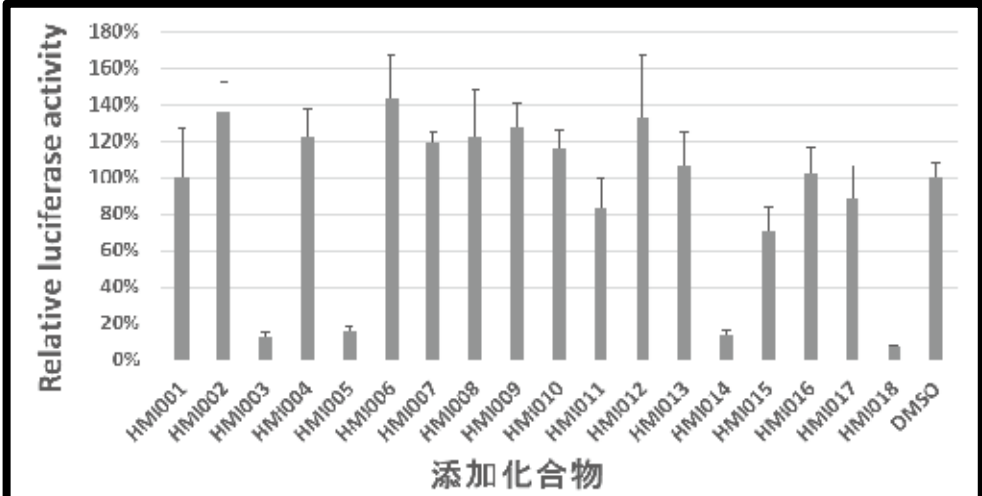


帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 31 日

採択番号	2025 共同-18		
研究部門	国際連携協力部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	河津 信一郎
研究課題名	ヒストン制御機構に着目したマラリア原虫のガメトサイト転換・発育機構の解明		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	あらき たまさ 荒木 球沙	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 寄生動物部/安全管理研究センター・主任研究員	
研究分担者	せきざわ しゅうと 関澤 秀斗	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 寄生動物部・研究補助者	
	あんのうら たけし 案浦 健	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 寄生動物部・室長	
	かわず しんいちろう 河津 信一郎	帯広畜産大学原虫病研究センター・教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	本研究では、マラリア原虫のガメトサイトへの転換・発育メカニズムの詳細な解明を通して、新規マラリア伝播阻止法の開発に発展する基盤研究を行うことを目的とした。マラリア原虫は、ヒト体内において一部の虫体のみが伝播ステージである生殖母体(ガメトサイト)に移行して、ハマダラカにより媒介される。したがって、マラリア原虫のガメトサイトは、マラリア伝播阻止の標的として非常に重要なステージであるが、赤内期からの転換や、発育を制御する分子機構の詳細に関しては不明な点が多い。しかし、近年の複数の研究により、マラリア原虫のガメトサイト転換や発育には、ヒストン修飾などのエピジェネティック制御が関与していることが明らかとなってきた。そこで本研究では、ヒストン修飾酵素(HME)阻害剤をツールとして用い、これらがマラリア原虫のガメトサイトに引き起こす各種表現系を解析することにより、「化合物を利用して原虫を理解する」ケミカルバイオロジーの観点から、マラリア原虫のガメトサイト転換と発育に関わる分子基盤の解明を目的とした。		
研究経過の概要	本研究では、独自に調製した HME 阻害剤ライブラリー(18 化合物)を用いて、熱帯熱マラリア原虫(<i>Plasmodium falciparum</i> :以下 Pf)ガメトサイトに対する <i>in vitro</i> 殺原虫効果のスクリーニングを行った。本スクリーニングにおいては、ガメトサイト期にルシフェラーゼを発現する Pf 株を使用し、ガメトサイト誘導開始後、10 日目の原虫をアッセイに用いた。アッセイの方法としては、当 Pf 株のガメトサイトに HME 阻害剤(終濃度:1 μM)を添加後、48 時間培養した後に、ルシフェラーゼアッセイを用いて、ガメトサイトの生存率を測定した。スクリーニングにより検出した殺ガメトサイト効果を有する化合物について、ヒト細胞における標的酵素や、マラリア原虫の他発育ステージに対する効果などの情報を統合し、ガメトサイト期におけるヒストン制御機構の基盤情報の整備を試みた。		

研究成果の概要	スクリーニングの結果、HMI003、HMI005、HMI014、HMI018 の合計 4 化合物において、Pf ガメトサイトに対する殺原虫効果を検出した(図 1)。また、本結果を、申請者らが既に実施済みの Pf 赤内期におけるスクリーニング結果と比較したところ、HMI003,014,018 は赤内期とガメトサイト期の双方において殺原虫効果を示す化合物であったが、HMI005 は、赤内期では殺原虫効果を示さず、ガメトサイト期特異的に効果を有する化合物であった。一方で、HMI017 については、ガメトサイト期においては殺原虫効果を示さなかったが、赤内期原虫に対しては殺原虫効果を示す化合物であった。本研究結果を総合すると、Pf ガメトサイトの発育には、ヒストン修飾が大きく関与し、それらの制御機構の一部は、赤内期と異なる可能性が示唆された。今後、上記 4 化合物の Pf における標的酵素の同定や作用機序の調査などを実施し、マラリア原虫のガメトサイト発育に関わるより詳細な分子基盤の解明を試みる。  図1 HME阻害剤のPfガメトサイトに対する殺原虫効果
研究成果の発表	1) 関澤 秀斗、荒木 球沙、梅木 優子、立石 祐樹、長谷川 早悠里、中野 由美子、川合 覚、久枝 一、案浦 健、「マラリア原虫のガメトサイト期特異的な分子動態の解明:ヒストン修飾阻害剤を用いた基盤解析」第 95 回日本寄生虫学会大会、相模原市、2026 年 3 月 2) 荒木 球沙、角田 宗一郎、川合 覚、小林 宏尚、梅木 優子、立石 祐樹、関澤 秀斗、中野 由美子、岡本 宗裕、保富 康宏、久枝 一、案浦 健、「マラリア原虫における増殖制御メカニズムの解明」2025 年度医科学研究所・大気海洋研究所合同奄美シンポジウム、奄美市、2025 年 11 月 3) 関澤 秀斗、荒木 球沙、梅木 優子、立石 祐樹、長谷川 早悠里、中野 由美子、久枝 一、案浦 健、「マラリア原虫種および発育ステージ特異的な分子動態の解明:ヒストン修飾酵素阻害剤ライブラリーを用いた基盤解析」2025 年度医科学研究所・大気海洋研究所合同奄美シンポジウム、奄美市、2025 年 11 月