

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スイス研究交流）

1. 研究課題名：「孢子虫類原虫における宿主内作動性エフェクター因子の機能的解析」
2. 研究期間：平成22年4月～平成25年3月
3. 支援額： 総額 15,000,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

| | 氏名 | 所属 | 役職 |
|----------|------|-------------|------|
| 研究代表者 | 山本雅裕 | 大阪大学微生物病研究所 | 准教授 |
| 研究者 | 竹田潔 | 大阪大学医学系研究科 | 教授 |
| 研究者 | 神山長慶 | 大阪大学微生物病研究所 | 大学院生 |
| 研究者 | 馬知秀 | 大阪大学微生物病研究所 | 大学院生 |
| 研究者 | 大嶋淳 | 大阪大学微生物病研究所 | 大学院生 |
| 研究者 | | | |
| 参加研究者 のべ | | | 5名 |

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

| | 氏名 | 所属 | 役職 |
|----------|-------------------------|------------------|------|
| 研究代表者 | Dominique Solдати-Favre | ジュネーブ大学医学部微生物学教室 | 教授 |
| 研究者 | Christina Mueller | ジュネーブ大学医学部微生物学教室 | 大学院生 |
| 研究者 | Julien Salamun | ジュネーブ大学医学部微生物学教室 | 研究員 |
| 研究者 | Loise Kemp | ジュネーブ大学医学部微生物学教室 | 研究員 |
| 研究者 | Joana Santos | ジュネーブ大学医学部微生物学教室 | 大学院生 |
| 研究者 | | | |
| 参加研究者 のべ | | | 5名 |

5. 研究・交流の目的

マラリア原虫やトキソプラズマ原虫などの孢子虫類原虫は全世界的に数百万人が毎年感染し多数命を落としている致死的な病原体です。本研究・交流において、それらに対する新規治療戦略の構築のための分子基盤を、変異病原体が生じにくい「病原性エフェクター分子と宿主因子の相互作用」の解明を通じて行うことを目的としました。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

本研究・交流で、高病原性トキソプラズマ原虫が分泌する病原性因子 ROP18 が急性トキソプラズマ症発病の際の免疫抑制反応に重要であることを発見しました。そのメカニズムとして、ROP18 が宿主感染細胞に打ち込まれ、宿主のストレスセンサーの一つである ATF6 β を分解し機能不全に陥れることで、寄生虫排除に必要な I 型免疫応答を抑制することを見出しました。この発見は、ROP18 の機能を人為的に操作することで、トキソプラズマ症に対する新たな治療

法の開発に繋がる成果として期待されます。

また本研究・交流で、トキソプラズマが感染細胞内で増殖する際に必須の生活の場である「寄生胞」を、インターフェロンにより誘導されるタンパク質である GBP が破壊することが、トキソプラズマが感染細胞内で増殖不可能にするために不可欠であり、その結果トキソプラズマ症の発病を抑制していることを、GBP 欠損マウスの作製と生体レベルでのイメージング解析により、世界に先駆けて証明しました。本研究成果は、近年我が国においても症例報告が急増しているトキソプラズマ症に対して、GBP の機能を高めるなどの人為的な制御を加えることでの新たな分子標的治療戦略を提供できるものとして大いに期待できます。

6-2 人的交流の成果

スイス側研究者が日本訪問時に、日本側の大学院生とデータ検討・議論をすることにより、非常に刺激を受け、とてもモチベーションが上がりました。さらに、スイス側の大学院生が、日本側研究者による指導の元で、研究総説を執筆することにより、本研究・交流の成果を寄生虫学と免疫学の観点からまとめることができました。

この事業で研究交流を終わりにするのではなく、スイス側研究者が主宰するシンポジウムに日本側研究者が出席を予定しており、さらにスイス側研究者を含めた国際グループで Human Frontier Science Program への応募を検討することで、今後も人的な交流を発展させていきたいと考えています。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

| 論文 or 特許 | ・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等 | 備考 |
|----------------|--|----|
| 論文 | Yamamoto M , Ma JS, Mueller C, Kamiyama N, Saiga H, Kubo E, Kimura T, Okamoto T, Okuyama M, Kayama H, Nagamune K, Takashima S, Matsuura Y, Soldati-Favre D , Takeda K. ATF6 β is a host cellular target of the Toxoplasma gondii virulence factor ROP18. <i>J Exp Med.</i> (2011) 208:1533-1546. | 共著 |
| 論文 | Yamamoto M , Okuyama M, Ma JS, Kimura T, Kamiyama N, Saiga H, Ohshima J, Sasai M, Kayama H, Okamoto T, Huang DS, Soldati-Favre D , Horie K, Takeda J, Takeda K. A cluster of interferon- γ -inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against Toxoplasma gondii. <i>Immunity</i> (2012) 37:302-313. | 共著 |
| 論文 | Kemp LE, Yamamoto M , Soldati-Favre D . Subversion of host cellular functions by the apicomplexan parasites. <i>FEMS Microbiol Rev.</i> (2013) 印刷中. | 共著 |