

2024 年度年次報告書

細胞操作

2023 年度採択研究代表者

津久井 久美子

東京大学 大学院医学系研究科
客員研究員

寄生虫を操作する

主たる共同研究者：

岩永 史朗（大阪大学 微生物病研究所 教授）

嘉糠 洋陸（東京慈恵会医科大学 医学部 教授）

丸山 治彦（宮崎大学 医学部 教授）

研究成果の概要

本グループでは原虫及び蠕虫のゲノム編集技術開発とそれを用いた細胞操作を行う。岩永 G 以外のグループは編集技術開発を、岩永 G は応用研究を進めた。

津久井G:赤痢アメーバにおいて、Cas12j-1 が Cas9, Cas12a-UL よりも核局在効率が高いことを見出した。ヒストン H3 を発現する二種類の赤痢アメーバ株から Ch-IP の条件検討を完了した。*E. dispar* 感染マウス腸管では好中球遊走、サイトカイン産生が低いことを示した。食食を阻害する抗体のクローンを選抜し、今後その阻害活性を検討する。

岩永G:熱帯熱マラリア原虫において、CRISPR-Cas12a_Ultra を用いてサブテロメア領域の感染赤血球表面抗原の多重遺伝子の計で 21 領域、約 75%の除去に成功した。さらに表面抗原遺伝子の一種である RIFIN 遺伝子全体の 95%に相当する 149 遺伝子をカバーする発現ライブラリーを熱帯熱マラリア原虫内に構築した。これを用いて RIFIN の宿主標的受容体の同定を進め、新規に NK 細胞由来受容体を同定した。

嘉糠G:豚鞭虫卵へのマイクロインジェクション法と人工孵化法の開発に成功した。人工孵化には卵膜に対する物理的刺激が必要であることを明らかにした。芽殖孤虫の虫体片を用いた解析より、ワサビ型に比して、メデューサ型(盛んに出芽する部位)で細胞増殖などが亢進し、ゲノム編集の標的部位になり得る可能性を示した。

丸山 G : ネズミ糞線虫の体内移行前後での発現遺伝子の網羅的比較により、Metalloendopeptidase や G タンパク質共役型受容体等を移行関連候補遺伝子として同定した。また、これらの遺伝子の機能解析および移行経路操作を目的としたゲノム編集システムとして、CRISPR-Cas9 コンストラクトを虫体生殖腺に注射し、次世代幼虫の回収数は少なかったもののゲノム編集効果(運動異常)が確認された。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Chamberlain SG, Iwanaga S, Higgins MK. Immune evasion runs in the family: two surface protein families of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Curr Opin Microbiol.*, 85:102598, 2025.
- 2) Das S, Unhale T, Marinach C, Valeriano Alegria BDC, Roux C, Madry H, Mohand Oumoussa B, Amino R, Iwanaga S, Briquet S, Silvie O. Constitutive expression of Cas9 and rapamycin-inducible Cre recombinase facilitates conditional genome editing in *Plasmodium berghei*. *Sci Rep.*, 15(1):2949, 2025.
- 3) Nishi T, Kaneko I, Iwanaga S, Yuda M. PbARID-associated chromatin remodeling events are essential for gametocyte development in *Plasmodium*. *Nucleic Acids Res.*, 52(10):5624-5642, 2024.