

IUMS2011 寄生虫関連シンポジウム総括

野崎 智義

寄生虫学関連の研究集会は2012年9月8-10日の3日間にわたり、8つのシンポジウムにおいて、41演題の口頭発表、並びに32題のポスターとして開催された。テーマおよびコンビーナ（敬称略）は以下の通りであった。I. Postgenome Approach for Parasitology（河津信一郎、杉本千尋）、II. Drug Development against Parasitic Diseases（北 潔）、III. Diversification and Evolution of Protozoan Organelles（野崎智義、Andrew Roger）、IV. Biology of Malaria（金子 修、平井 誠）、V. What Makes Worms Parasitic? Understanding the Molecular Basis for Parasitism（嘉糠洋陸、丸山治彦）、VI. Evolution of Parasitism: The Origin and Diversification（奈良武司、Martin Embley）、VII. Unique Metabolic Pathway of Parasites（永宗喜三郎、Vern B. Carruthers）、VIII. Immune Evasion by Parasites（久枝 一、中西憲司）。いずれのセッションにおいても卓越した研究成果が報告されると共に、フロアからも活発な議論が展開された。以下各シンポジウムの内容を概説する。

I. Postgenome Approach for Parasitologyでは近年整備されつつある家畜原虫病原体のゲノムリソースの概要と、その具体的な利用法について議論することをテーマとした。河津はバベシア原虫のゲノム情報を、その生物学の理解に繋げるために必須な逆遺伝手法の開発について概説した。杉本はタイレリア原虫のSNPsを利用して、同原虫の系統進化について考察した。山岸はトランスクリプトームの手法を用いて、トキソプラズマ原虫の発育期特異的遺伝子発現について解析した成績を紹介した。佐藤はトリマラリアなど鳥類の住血原虫について、ミトコンドリアゲノム情報を応用した疫学調査の成績を紹介した。最後にWanはニワトリのアイメリア原虫でのプロテオーム解析について最新の情報を提供した。本セッションでは、家畜原虫病原体でのポストゲノム研究の方向性について議論する場を提供することができた。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. 河津信一郎（帯畜大・原虫セ）Stable transfection of *Babesia bovis* with the WR99210/dhfr selection system

2. 杉本千尋（北大・人獣セ）Genome resequence analysis of *Theileria parva*; Generation of genome-wide high-resolution SNP markers and demonstration of frequent recombination between strains
3. 山岸順也（帯畜大・原虫セ）Comparative transcriptomics among tachyzoites, bradyzoites and sporozoites of *Toxoplasma gondii* using massive parallel sequencing method
4. 佐藤雪太（日大・獣医）Avian haemoprotozoa: application of the genomics to the field surveillance
5. Wan Kiew Lian (University Malaysia, Malaysia) Postgenome analysis provides insights into the genome structure of the protozoan parasite *Eimeria tenella*

II. Drug Development against Parasitic Diseasesでは、フィラリア症の特効薬アイバメクチンの開発の歴史を持つわが国における抗寄生虫薬開発の現状を紹介し、同時に世界の動きについて最新情報を提供する目的で企画された。

北は現在開発中で日本発の抗アフリカ睡眠病薬、アスコフラノンについてその実用化へ向けた現状を報告した。原田は回虫ミトコンドリアのロドキノール-フマル酸還元酵素 (Complex II) の特異的阻害剤の開発に関し、立体構造解析に基づいた分子設計の成功例を、ナフレジンを中心に紹介した。綿矢らのグループからはKimが、アルテミシニン同様にエンドペルオキシドを持ち、さらに高い抗マラリア作用を示す新規化合物の開発の現状を、マウスを用いた感染治療実験の結果も含めて紹介した。最後にRibeiroがDNDiの進めるNeglected tropical disease (NTD) に対する薬剤開発の世界戦略について最新の状況をトリパノソーマ症やリーシュマニア症を中心に報告した。実用化を具体的に視野に入れたわが国の抗寄生虫薬開発の現状とNTDに対する薬剤開発の世界の動向を紹介し、方向性に関する考え方を共有できた事は、今後のこの分野の研究の進展に大いに貢献すると考えられる。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. 北 潔 (東大・院医) Ascofuranone, a specific and potent inhibitor of alternative oxidase of *Trypanosoma brucei*
2. 原田繁春 (京都工繊大・院理工) Structure based design and development of inhibitors with high specificity and inhibitory activity against mitochondrial rhodoquinol-fumarate reductase from the parasitic nematode *Ascaris suum*
3. 綿矢有佑 (岡山大・院医歯薬) New antimalarial drug development research- current status of endoperoxide
4. Isabela Ribeiro (Drugs for Neglected Diseases Initiative DNDi) Development of New Medicines for Neglected Diseases

III. Diversification and Evolution of Protozoan

Organelles (野崎智義, Andrew Roger) は、真核生物のミトコンドリア変化の多様性とその進化の理解を主要テーマとして企画された。Roger, Tang, 野崎はそれぞれ嫌気環境下でのミトコンドリアの進化に関して講演を行った。Roger はさまざまな系統での多様なミトコンドリア進化を明らかにし、その進化を考察した素晴らしい講演を行った。Tang と野崎は嫌気性寄生原虫である *Trichomonas* と *Entamoeba* におけるミトコンドリア関連オルガネラの特殊進化についてゲノム・プロテオーム手法を用いて多くの新しい画期的知見をもたらした。北は寄生虫の呼吸の多様性に関して創薬を出口にした優れた研究成果を報告した。佐々木はマラリア原虫のオルガネラのDNA複製に関して極めて種(属)特異性の高い現象を報告した。以上、本セッションは、オルガネラと寄生虫の多様性と進化に関する知見の統合に、まとまった場を提供することができた。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. Andrew Roger (Dalhousie Univ., Canada) Diversity in mitochondrion-related organelles in anaerobic protists; investigating evolutionary patterns and processes.
2. Petrus Tang (Chang Gung Univ., Taiwan) The *Trichomonas vaginalis* hydrogenosome proteome
3. 野崎智義 (感染研・寄生動物) A novel import machinery of the highly divergent mitochondrion-related organelle from the anaerobic parasitic protist *Entamoeba histolytica*
4. 北 潔 (東大・院医) Novel respiratory chains of mitochondria in parasitic protozoa essential for their

survival

5. 佐々木成江 (名古屋大・院理) Identification of a unique mitochondrial DNA polymerase in *Plasmodium falciparum*

IV. Biology of Malaria は、複数の切り口からマラリア原虫の生物学的特性を理解することが目的であった。金子は熱帯熱マラリア原虫のタンパク輸送機構に関し、既存のものとはまったく異なる新規な輸送機構の存在を報告した。岩永はマラリア原虫染色体セントロメアと、そこからヒントを得て創出したマラリア原虫人工染色体の特性について報告した。平井はマラリア原虫の受精機構の研究を通して、それが藻類・植物など幅広い生物種にわたる共通した機構で行われている事実を報告した。Deutsch は、マラリア原虫の生物学的特徴であり、かつマラリア制圧にとって最大の問題である抗原変異がエピジェネティックな制御下にあり、そこで立ち働く分子群について詳細に述べた。抗原変異をミクロとマクロの2つの観点から総括した素晴らしい講演を行った。Chotivanich は、マラリアの病態に深く関わるマラリア原虫感染赤血球の血管内皮への接着について、その主要な分子群について具体的な接着への関与を報告した。以上、本セッションはマラリア原虫の生物学的な特性を総括するのみならず、マラリアコントロールにつながる可能性をも感じさせる内容の濃い場を提供することができた。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. 金子 修 (長崎大・熱研) PEXEL-independent exportation of *Plasmodium falciparum* proteins into the parasite-infected red blood cell and Maurer's clefts
2. 岩永史郎 (三重大・医) Functional characterisation of the *Plasmodium* centromere and generation of a *Plasmodium* artificial chromosome
3. 平井 誠 (群馬大・院医) Male fertility of malaria parasite is determined by GCS1, a plant-type reproduction factor
4. Kirk W. Deutsch (Cornell Univ., U.S.A.) Epigenetic mechanisms underlying antigenic variation by the malaria parasite *Plasmodium falciparum*
5. Kesinee Chotivanich (Mahidol Univ., Thailand) The adhesion receptors of *P. vivax*-infected red cells

V. What Makes Worms Parasitic? Understanding

the Molecular Basis for Parasitism は、多細胞生物である蠕虫類がいかにして寄生性を獲得したかに焦点を当て、分子基盤を通じてそのメカニズムを理解することを目的とした。丸山は、自由生活と寄生生活を両方営むベネズエラ糞線虫の次世代ゲノム解読の結果を議論した。平山は、日本住血吸虫のトランスクリプトーム解析から見いだした独自の進化痕跡について紹介した。後藤は、植物に寄生する根瘤線虫と、植物宿主との新しい相互作用についてシグナル解析を中心に発表した。Han は、次世代シーケンサーを駆使した日本住血吸虫のゲノム解析結果を提示した。Viney は、蠕虫の寄生性に関する総合的な考察を、最新の知見を含めて議論した。以上、蠕虫における寄生適応という古（いにしえ）のテーマと、ゲノムを中心とした最新の分子基盤の知見が融合した素晴らしいシンポジウムとなった。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. 丸山治彦（宮崎大・医）Genome and transcriptome analysis of *Strongyloides venezuelensis*, an intestinal nematode of rats
2. Derek Goto（北大・創成）Parasitic utilisation of a common plant signaling pathway by the root-knot nematode *Meloidogyne hapla*
3. 平山謙二（長崎大・熱研）Origin of novel protein-coding genes with similar signal sequence in *Schistosoma japonicum*
4. Ze-Guang Han (Chinese National Human Genome Center at Shanghai, China) Systems biological analyses on *Schistosoma japonicum*: new insights into molecular basis for parasitism
5. Mark Viney (Univ. Bristol, United Kingdom) What makes worms parasitic? : understanding the molecular basis of parasitism.

VI. Evolution of Parasitism: The Origin and Diversification

では、5名の演者からそれぞれ異なる角度で発表があった。稲垣は、筑波大学構内で見いだされた捕食性原生生物 *Tsukubamonas globosa* の分類学上の位置について、形態学、EST解析、ミトコンドリアDNAの解析などの検討を加え、*T. globosa* がランブル鞭毛虫、臙トリコモナス、トリパノソーマといった主要な寄生原虫を含むグループ（エクスカベート）の初期に分岐した生物であることを突き止めた。奈良は、トリパ

ノソーマのピリミジン生合成遺伝子群を解析し、その自由生活性祖先において遺伝子水平転移で獲得した酵素が、嫌気条件下で作動する同経路の成立、細胞内局在の変化、および融合遺伝子の再構成に重要な役割を果たした可能性を提示した。有末は、ワクチン候補分子のひとつでマラリア原虫の赤血球侵入に関与するSERA遺伝子ファミリーについて、トリ、げっ歯類、霊長類、ヒトをそれぞれ宿主とする複数のマラリア原虫種を対象に詳細な分子系統学的解析を行い、霊長類マラリア原虫で遺伝子コピー数が増加すること、三日熱マラリア原虫ではほとんどの遺伝子ファミリーで非道儀置換が急激に増加する領域があることを示した。Taiは、臙トリコモナスにおける鉄-誘導性転写因子の核移行の分子機構とその生理的意義について美しいデータとともに発表した。Embleyは、微孢子虫類のゲノムおよびミトコンドリア関連オルガネラ (mitosome) に関する研究を総括し、reductive evolutionとその進化ベクトルに関する重要な仮説を提唱した。本セッションは、進化の潮流の中で、寄生虫のゆりかご（自由生活性）から墓場まで（袋小路的減少的進化）を俯瞰するという壮大な科学的トライアルであったが、多くの聴衆とともに極めて活発な議論が交わされ成功裏のうちに閉幕した。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. 稲垣祐二（筑波大・院生命環境）*Tsukubamonas globosa* is a deep-branching lineage in the Discoba clade: Morphology, phylogenomics, and mitochondrial genome
2. 奈良武司（順天堂大・医）Unique evolution of nucleotide biosynthesis genes in parasitic protists
3. 有末伸子（大阪大・微研）Lineage-specific evolutionary history of *Plasmodium* SERA gene families
4. Jung-Hsiang Tai (Academia Sinica, Taiwan) Inducible nuclear translocation of two Myb-like transcription factors in *Trichomonas vaginalis*
5. Martin Embley (Newcastle Univ, United Kingdom) Evolution of the genomes and organelles of obligate intracellular microsporidian parasites

VII. Unique Metabolic Pathway of Parasite は、寄生原虫の特異的な代謝経路や生命現象をテーマとするシンポジウムであった。Hongは *Acanthamoeba* がシスト分化へのシグナルとして活性酸素を用いているという非常にクリアな研究結果を報告した。津久井は赤痢アメー

バのプロテアーゼがリソソームに輸送される際に用いられる新規な受容体タンパクの発見とその性状解析に関する報告を行った。神川はジアルジアの特異なトランススプライシングの存在の発見とそのスプライシング機構の解明に迫る分子生物学的解析について講演した。永宗はトキソプラズマが植物ホルモンであるサイトカイニンを産生することを発見し、その作用機構に関する細胞生物学的、分子生物学的解析結果について報告した。西川はトキソプラズマが宿主細胞に感染した際のコレステロール取り込み機構とその重要性、また新規薬剤開発の標的としての可能性について講演した。また、Carruthersはトキソプラズマ感染の際原虫が宿主のタンパク質を取り込みプロテアーゼによって消化していること、またその消化の場としてのVAC (vacuolar compartment) の重要性について多くの未発表データを交えて報告した。以上、本セッションは、寄生原虫の独特な生命現象の生物学的な面白さとその新規薬剤開発への応用の可能性について、非常にレベルの高い講演とそれらに基づいた議論が行われ、特に日本の寄生虫研究者のレベルの高さを国内外の感染症研究者にアピールできたものと確信した。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. Hong Yeonchul (Kyungpook National Univ., South Korea) Encystation of *Acanthamoeba* is regulated by reactive oxygen species
2. 津久井久美子 (感染研・寄生動物) Novel receptor family proteins mediate transport of lysosomal enzymes in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*
3. 神川龍馬 (筑波大・院生命環境) Trans-splicing of split introns is required for the expressions of indispensable genes in *Giardia intestinalis*
4. 永宗喜三郎 (感染研・寄生動物) Plant hormone cytokinins: Elucidating the role in *Toxoplasma gondii*
5. 西川義文 (帯広大・原虫研) Specificity of lipid metabolism between *Toxoplasma* infection and mammalian cells
6. Vern B. Carruthers (Univ. Michigan, U.S.A.) Hijacking of host cytosolic proteins by *Toxoplasma gondii*

VIII. Immune Evasion by Parasites は、寄生虫の免疫回避をテーマにしたセッションであった。久枝はマラリアにおける制御性T細胞による免疫回避に関わる講演を行った。阪大微研の山本は逆遺伝学的手法を用いてト

キソプラズマの細胞内寄生適応に関する報告を行った。Choiは線虫の粗抽出物のアレルギーの抑制に関わるメカニズムについての報告を行った。吉田はリーシュマニア感染におけるIL-10依存性の新規免疫抑制と自然免疫活性化に関する報告を行った。Finkelmanは腸管寄生性線虫の種類に応じた排除メカニズムをIL-4レセプターの観点から明確に論じた。中西は腸管寄生性線虫に対する防御における新規サイトカインIL-33の役割について報告した。以上の発表は、いずれも国際的に見ても高く評価されたものである。これらを一同に介したことによって、寄生虫の種によって異なる免疫応答が誘導されることが理解できた。また、その特異性と普遍性を明らかにすることができ、寄生虫学者、免疫学者にとって体系的な知識が得られる、よい機会となった。

全演題の演者およびタイトルは以下の通り。

1. 久枝 一 (群馬大・院医) Immune evasion and protective immunity during malaria
2. 山本雅裕 (大阪大学・微研) Targeted disruption of an ATF6beta-dependent host type I immunity by a *Toxoplasma* virulence effector ROP18
3. Min-Ho Choi (Seoul National Univ., South Korea) Suppressive effects of crude extract of *Caenorhabditis elegans* on asthma in a murine model
4. 吉田裕樹 (佐賀大・医) Activation of innate immunity through a new signaling pathway and suppression of immune responses via induction of IL-10 production during *Leishmania major* infection
5. Fred D. Finkelman (Univ Cincinnati, U.S.A.) Mechanisms of IL-4Ralpha-mediated immunity against intestinal helminthic parasites
6. 中西憲司 (兵庫医大・医) USA IL-33 mediated expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* and *Strongyloides venezuelensis*.

以上、IUMS2011において、原虫・寄生虫に関する多様な基盤研究成果に関する議論を展開することができ、国内外への情報発信、国際共同研究の推進に大きな役割を果たした。今後も継続的にIUMSにおいて原虫・寄生虫学領域の活動を報告していく予定である。