

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		赤痢アメーバ“シスト形成”の制御機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Regulation mechanism of <i>Entamoeba</i> Encystation			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)ミイチ(ミタムラ)	名)フミカ	研究期間 B	2015～ 2016年
	漢字 CB	見市(三田村)	文香	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Mi-ichi	Fumika	研究機関名	佐賀大学医学部
研究代表者 CD 所属機関・職名		佐賀大学医学部分子生命科学講座免疫学分野・助教			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>寄生虫疾患は、発展途上国を中心に、地球規模で甚大な被害をもたらしている脅威の感染症である。それは未だに有効な治療法が確立していない疾患が多く存在しているのが現状であるためである。寄生虫疾患の病原体、つまり寄生虫の多くで、ミトコンドリアが退化していることが知られている。退化したミトコンドリアは、“ミトコンドリア関連オルガネラ(MRO)”と総称され、その特殊性・重要性が徐々に解明されてきている。近年、申請者らは、寄生虫疾患アメーバ赤痢の病原体、赤痢アメーバの“MRO”と“寄生性”との密接な関係を証明した(Mi-ichi <i>et al.</i>, <i>PNAS</i> 2015)。具体的には、赤痢アメーバが持つ MRO である“マイトソーム”の主たる機能が硫酸活性化であり、赤痢アメーバの生存に必須であること、その最終代謝産物の1つがコレステロール硫酸(CS)であり、CS が赤痢アメーバの形態変化である感染嚢子(シスト)形成の制御分子であること、を証明した(Mi-ichi <i>et al.</i>, <i>PNAS</i> 2009; <i>PLoS NTD</i> 2011; <i>PNAS</i> 2015)。</p> <p>本研究は、上記 CS を鍵としてシスト形成の制御機構を解明し、創薬に資する新規標的分子の提供を行うことを目的として研究を開始した。</p> <p>最初に CS の機能を解明するために、シスト形成において、CS がどの時期に必須であるかを解析した。通常の培養条件において、シストの形成には72時間を要する。72時間を6時間ごとに区切り、CSの有無で形成されるシスト数の比較を行った。結果、CSはシスト形成誘導後、6-30時間、つまりシスト形成の初期に作用することが明らかになった。</p> <p>次に CS によるシスト形成の促進を阻害する化合物の探索に必須な、形成されるシスト数の測定を短時間で行う方法論の検討を行った。これまでに、新規方法論の開発に繋がる結果が蓄積されてきており、さらにこの方法を用いた阻害剤の探索に着手し始めた。</p> <p>これらの結果が出揃いしだい、速やかに論文発表に移行する。</p>					
キーワード FA	赤痢アメーバ	シスト形成	コレステロール硫酸		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Parasitic infectious diseases are among the most problematic public health problem worldwide. This is mainly because clinical means such as drugs and vaccines are very limited against these infectious diseases. The causative agents for these diseases usually possess mitochondrion-related organelles (MROs) that have highly diversified from the canonical mitochondria over the course of eukaryote evolution. The unique features of the MROs in these parasites have been unraveled. Recently, we demonstrated lines of evidence to substantiate the causal connection between ‘parasitism’ and ‘MRO’ by using *Entamoeba histolytica*, the causative agent for amebiasis (Mi-ichi *et al.*, *PNAS* 2015):

- (1) A major function of *Entamoeba* MROs, more specifically called as mitosomes, is sulfate activation, and sulfate activation plays an important role in the proliferation of *E. histolytica* trophozoites (Mi-ichi *et al.*, *PNAS* 2009; *PLoS NTD* 2011).
- (2) A terminal metabolite synthesized via the sulfate activation is cholesteryl sulfate (CS). CS is a key molecule to regulate the differentiation of the proliferative trophozoite to the dormant cyst (Mi-ichi *et al.*, *PNAS* 2015).
- (3) The biological role of sulfate activation has diverged between *Entamoeba* and *Mastigamoeba*, a non-parasitic close relative of *Entamoeba*; *Mastigamoeba* does atypically localize the sulfate activation in MROs but does not have the capacity for producing CS (Mi-ichi *et al.*, *PNAS* 2015).

In this project, I proposed to focus on CS as a key molecule to regulate the encystation, and to elucidate the underlying molecular mechanisms, leading to provide the rationale and targets to develop the strategies for blocking the amebiasis transmission.

The achievements we obtained from this project is:

- (1) A critical duration in which CS exerts important roles in the encystation is 6-30 hrs post induction.
- (2) A new, rapid method for counting the *Entamoeba* cyst number has been almost set up.
- (3) A mass screening for compounds that can inhibit the encystation can be started after completion of (2).

Finally, I am ready to publish these outcomes from this project immediately after completion of the above investigations.