助成番号　210494	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	熱帯熱マラリア原虫特異的なクロマチン基盤構造の解明		
研究テーマ（英文）	Elucidation of the structural basis of the *Plasmodium falciparum* chromatin		
研究期間	2021 年 ～ 2023 年	研究機関名　東京大学 定量生命科学研究所	
研究代表者	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）	ダッシェ マリコ	
	氏名（英文）	Mariko Dacher	
	所属機関・職名	東京大学　定量生命科学研究所・特任研究員	
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】（P3）に３人目以降を追記してください。	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		
	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		

概要（600 字～800 字程度にまとめてください。）

世界的に重大なマラリア症は熱帯熱マラリア原虫の感染が原因である。熱帯熱マラリア原虫は媒介生物である蚊（ハマダラカ）がヒトを刺すことで感染を引き起こし、肝細胞の中で原虫が増殖したのち、血液中に放出されて赤血球で増殖する。熱帯熱マラリア原虫は人に感染する際に、特異的な遺伝子発現を巧妙に操るなど、宿主の免疫から逃れる手段を幾つも持つ事が知られている。そのメカニズムとして、熱帯熱マラリア原虫特異的なクロマチン構造を介したエピジェネティックな遺伝子発現機構を働かせる事が考えられている。しかしながら、熱帯熱マラリア原虫のクロマチン構造に関する知見はいまだ少ない状況である。

本研究では、クロマチン構造の基盤である、ヒストンタンパク質に DNA が巻き付いたヌクレオソーム構造に着目し、熱帯熱マラリア原虫特異的なヌクレオソームの立体構造及び性状を明らかにすることを目指した。まず、熱帯熱マラリア原虫ヌクレオソームを再構成するために、その構成因子である 4 種類のヒストンタンパク質、H2A、H2B、H3 および H4 を、それぞれ大腸菌を用いてリコンビナントタンパク質として発現・精製した。次に、熱帯熱マラリア原虫ヌクレオソームを試験管内で再構成し、クライオ電子顕微鏡法を用いてその構造を決定した。また、熱安定性試験や micrococcal nuclease 感受性試験の生化学的手法で、ヌクレオソームの安定性及びヌクレオソームに巻き付いている DNA の運動性を解析した結果、ヒトヌクレオソームに比べて、熱帯熱マラリア原虫ヌクレオソームの方が不安定であること、また熱帯熱マラリア原虫ヌクレオソームの DNA の末端はヒストンから少し剥がれていることが分かった。

本研究で明らかとなった熱帯熱マラリア原虫のクロマチンの特異的な性質を、エピジェネティック標的に対する抗マラリア薬の新規デザイン・開発に繋げていきたいと考えている。

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	論文課題	Nucleosome Structures Built from Highly Divergent Histones: Parasites and Giant DNA Viruses				
	著者名	Sato S., Dacher M., Kurumizaka H.	雑誌名	Epigenomes		
	ページ	～	発行年	2022	巻号	6
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Malaria, one of the world's most serious diseases, is caused by the bite of an Anopheles mosquito carrying the *Plasmodium falciparum* parasite. This pathogen differentiates and proliferates inside red blood cells, establishing the infection. During its invasion, *P. falciparum* evades the immune response and ensures its survival in the host using various strategies, including precise expression of specific genes, thought to be regulated by an epigenetic mechanism. However, this epigenetic mechanism remains totally obscure, mainly due to poor knowledge of *P. falciparum* chromatin.

To elucidate the biological and structural characteristics of *P. falciparum* chromatin, we reconstituted *P. falciparum* nucleosomes *in vitro* using individually purified parasite histones. The structure of the *P. falciparum* nucleosome was successfully determined by cryo-electron microscopy. Next, nucleosome stability and flexibility of nucleosome DNA ends were analyzed by thermal stability and micrococcal nuclease assays. We found that, compared to human nucleosomes, *P. falciparum* nucleosomes are unstable, and that the DNA ends of *P. falciparum* nucleosome are slightly detached from histones.

We hope that the unique features of *P. falciparum* chromatin revealed in this study will help in the design and development of new antimalarial drugs targeting the parasite's chromatin.