

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03477

研究課題名(和文) AP2転写因子による免疫回避・性分化遺伝子の特異的ヘテロクロマチン形成機構の解明

研究課題名(英文) Study on heterochromatin formation at the genomic loci for immune evasion and sexual development

研究代表者

岩永 史朗 (Iwanaga, Shiroh)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：20314510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：AP2-HCはマラリア原虫の核内分子であり、多重遺伝子族およびAP2-G遺伝子近傍に形成されるヘテロクロマチン領域に特異的に局在する。しかし、その生理的役割については不明である。本研究ではCRISPR-Cas9法による遺伝子操作技術、ChIP-seq解析、ビオチンリガーゼを用いた近接分子修飾法を使い、AP2-HCがヘテロクロマチン近傍のTGTGTG配列を特異的に認識すること、SET1及びSWD1と相互作用すること、並びにこの相互作用を通じ、ヘテロクロマチンアイランドの形成・テロメアの恒常性維持に関与することを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マラリア原虫は多重遺伝子族によりコードされる赤血球表面抗原を使い、その発現を転換することで宿主免疫を回避する。また赤血球内での生育過程で一部の原虫内で転写因子(AP2-G)の発現活性化が起き、雌雄の生殖母体細胞へと分化する。これらの現象は同一の遺伝学的背景を持つ原虫で起こることから、エピジェネティックな制御によると考えられるが、その機構は不明のままである。本研究の成果はその解決の手がかりを与え、エピジェネティック制御という学術的な意義だけでなく、ワクチン開発、生殖母体細胞を標的とした薬剤開発に貢献し、社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：AP2-HC is a heterochromatic molecule in ApiAP2 transcriptional factor family. Here we demonstrate that AP2-HC can bind to specific genomic loci near heterochromatic region in a sequence-dependent manner, including the 3' -UTR of ap2-g, the 5' upstream of pfgdv1, and genomic loci near telomeres. This sequence-dependent binding requires another domain conserved among Plasmodium parasites in addition to the AP2 domain. LC-MS/MS analysis with proximal labeling showed that AP2-HC might interact with PfSET1 and PfSwd1, which is predicted to be a component of the SET1/COMPASS complex. Subsequent ChIP-seq analysis revealed that the AP2-HC disruption diminished or eliminated the sequence-dependent recruitment of PfSwd1 to specific genomic loci, including telomeres. Therefore, AP2-HC has two binding modes, dependent and independent of a particular sequence, and it may recruit putative chromatin modifiers to specific genomic loci in a sequence-dependent manner.

研究分野：寄生虫学

キーワード：マラリア原虫 ヘテロクロマチン

1. 研究開始当初の背景

マラリア原虫は数十個～数百の遺伝子からなる多重遺伝子族によりコードされる赤血球表面抗原を持つ。原虫はクローナルに一個の遺伝子を選択して発現し、その発現を転換することで宿主免疫を回避する。また赤血球内での生育過程で一部の原虫内で転写因子 (AP2-G) の発現活性化が起き、雌雄の生殖母体細胞へと分化する。これらの現象は同一の遺伝学的背景を持つ原虫で起こることから、エピジェネティックな制御によると考えられる。これまでに多重遺伝子族並びに AP2-G をコードする領域ではヒストン H3 の Lys9 がメチル化 (H3K9-me2/3) され、ヘテロクロマチンを形成し、発現が抑制されることが知られている。しかし、「染色体上に点在する多重遺伝子族が如何にして特異的にヘテロクロマチン化され、維持されるのか？」という本質的な問題は未解決のままである。

一方、我々はマラリア原虫の転写因子である AP2 family に対する網羅的な ChIP-seq 解析を行い、赤血球感染ステージに発現する 1 個の AP2 分子 (以下 AP2-Heterochromatin, AP2-HC) が全ての多重遺伝子族並びに AP2-G を標的遺伝子とすることを見出した (図 1)。この発見は AP2-HC を介した共通の機構によりヘテロクロマチン形成・維持される可能性を示唆するものであり、その機能解析は前述の問いに解明の糸口を与えるものである。

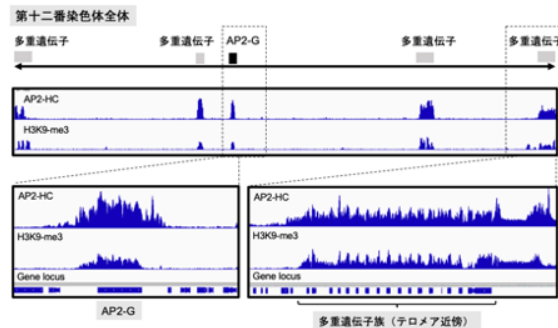


図1: 第十二番染色体上のAP2-HCの結合とH3K9-me2/3の局在解析。染色体上の全ての多重遺伝子族領域にAP2-HCが結合。同じくAP2-G両機にも結合。他の染色体上でもAP2-HCは多重遺伝子族に結合。

2. 研究の目的

本研究では AP2-HC が多重遺伝子族および AP2-G 遺伝子近傍の特異的な配列に結合し、未知の分子をリクルートしてヘテロクロマチンの形成・維持に関与すると仮説を着想した。そこで、この仮説を証明することを目的とし、熱帯熱マラリア原虫を用いて①AP2-HC の遺伝子破壊原虫の解析、②AP2-HC のシス配列決定、③AP2-HC と相互作用するヘテロクロマチン関連分子の同定を試みた。本研究の成果はマラリア原虫の免疫回避機構と性分化機構の解明に新たな手掛かりとなると期待される。

3. 研究の方法

①AP2-HC の遺伝子破壊原虫の解析

既に作製済みの Cas9 ノックアウト原虫株に single guide RNA (sgRNA) と相同組換え用の鋳型 DNA を導入し、AP2-HC の DNA 結合ドメインを欠失させ機能を破壊する。実験に用いる Cas9 ノックアウト原虫株は野生型と同様に正常に生殖母体を形成し、また多重遺伝子族をクローナルに発現することを確認済みである。AP2-HC 破壊原虫に対し、抗 H3K9-me2/3 抗体を用いて ChIP-seq 解析を行い、遺伝子破壊による多重遺伝子族および AP2-G 遺伝子領域のクロマチン修飾への影響を調べる。また、一般的にヘテロクロマチン形成の最終段階には H3K9-me2/3 への Heterochromatin protein 1 (HP1) の結合が必須であることから、CRISPR/Cas9 法により熱帯熱マラリア原虫 HP1 (PfHP1) にタグ配列 (GFP) を付加した AP2-HC 破壊原虫を作製し、抗タグ抗体を用いた ChIP-seq 解析を行い、AP2-HC 破壊の PfHP1 のリクルートへの影響を検討する。加えて、AP2-HC 破壊による多重遺伝子族と AP2-G 遺伝子の発現への影響を調べるために RNAseq 解析を行う。一方、AP2-HC の破壊は AP2-G 遺伝子の発現抑制を解除し、その結果、全原虫が増殖を停止し、生殖母体へと分化する可能性がある。その場合、AP2-HC 破壊原虫を得ることができない。この場合は予め AP2-G の遺伝子破壊を行い、生殖母体への分化能を欠損した原虫株を作製し、これを用いて AP2-HC 遺伝子を破壊し、上記の実験を行う。

②AP2-HC シス配列決定

AP2-HC は配列特異的転写因子 (AP2-TF) ファミリーに属し、DNA 結合ドメインを有する。しかし既に実施した AP2-HC の ChIP-seq 解析の結果では他の AP2-TF とは異なり、結合は配列特異的なピークとして検出されず、標的遺伝子全体が結合領域として検出され、明確な配列認識は検出されない。そこで AP2-HC が特異的な塩基配列 (シス配列) を認識するか否かについて検討する。具体的には AP2-HC の DNA 結合ドメインを利用した DNA immunoprecipitation sequencing (DIP-seq) 解析により DNA 結合活性並びにシス配列を解析する。まず、AP2-HC の DNA 結合ドメインと maltose binding protein (MBP) を融合した組換えタンパクを作製し、これと超音波破碎により剪断した原虫の全ゲノム DNA を混合する。次に組換えタンパクと特異的に結合した剪断 DNA を MBP に対するアフィニティ精製により回収、精製して NGS 解析を行う。最終的に結合パターンをバイオインフォマティクス解析し、DNA 結合活性を評価するとともにシス配列を決定する。

次に多重遺伝子族および AP2-G 遺伝子周辺のシス配列を探索し、CRISPR/Cas9 法により点変異

を導入する。シス配列変異原虫に対し、AP2-HC のタグに対する抗体を用いた ChIP-seq を行い、シス変異により AP2-HC の結合が消失することを確認する。更に抗 H3K9-3me 抗体を用いて ChIP-seq 解析を行い、シス配列変異のクロマチン修飾に対する影響を検討する。以上の実験によりヘテロクロマチン形成における AP2-HC のシス配列の役割を解明する。

③AP2-HC と相互作用するヘテロクロマチン関連分子の同定

転写因子は一般的に配列結合活性を利用し、染色体上の特定の領域に分子をリクルートする。そこでビオチンリガーゼを用いた近隣分子修飾法と LC-MSMS 解析を組み合わせ、AP2-HC によりリクルートされる分子を同定する。まず、AP2-HC の C 末端にビオチンリガーゼである TurboID を融合した変異原虫を作製し、これをビオチン存在下で培養する。AP2-HC と複合体を形成し、近接している分子は TurboID の酵素活性によりビオチン修飾されると期待される。次に変異原虫から核抽出物を調製し、ストレプトアビジンビーズによりビオチン化された分子を回収し、LC-MSMS 解析により同定する。LC-MSMS 解析は独立のサンプルを用いて複数回繰り返す、結合再現性の高い分子を同定する。続いて同定した各分子にタグ配列を付加した原虫を作製し、抗タグ抗体を用いた ChIP-seq 解析を行い、AP2-HC が染色体と染色体上で共局在することを確認する。また、AP2-HC 破壊原虫において同定した各分子にタグ配列を付加し、抗タグ抗体を用いた ChIP-seq を行い、同定した分子が AP2-HC 依存的に多重遺伝子族および AP2-G 遺伝子へリクルートされるか否かを検討する。以上の実験により、AP2-HC のシス配列結合後の分子のリクルートとヘテロクロマチン形成・維持の分子機構を検討する。

4. 研究成果

①AP2-HC の遺伝子破壊原虫の解析

熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) において AP2-HC の遺伝子破壊原虫を CRISPR/Cas9 法により作製し、クローン化した。次に遺伝子破壊の影響を検討するために赤血球内での生育スピード、形態、生殖母体細胞形成、ゲノムワイドな遺伝子発現を野生型と比較した。その結果、AP2-HC 遺伝子破壊は全く原虫に影響を与えず、全ての検討項目において野生型と同様の結果を与えた。また、AP2-HC 欠損ネズミマラリア原虫 (*Plasmodium berghei*) を作製し、蚊ステージ・肝臓ステージについても影響を検討したが、顕著な生育阻害は確認されなかった。

続いて AP2-HC 遺伝子破壊のヘテロクロマチン形成・維持に対する影響を H3K9-me2/3 抗体を用いて調べた。その結果、AP2-HC 欠損原虫の多重遺伝子族ならびに AP2-G 近傍領域での H3K9 のメチル化は野生型と同程度であることが示され、その欠損はヘテロクロマチン形成・維持に影響しないことが示された(図 2)。以上の結果をまとめると AP2-HC はヘテロクロマチン領域に特異的に局在するものの、同領域内の遺伝子発現やヘテロクロマチン形成・維持には関与していないことが明らかとなった。

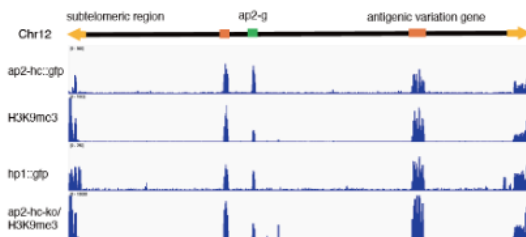


図2: AP2-HC遺伝子破壊原虫のChIP-seq解析結果(最下段)。遺伝子欠損はヘテロクロマチンの維持・形成に影響しない。

②AP2-HC シス配列決定

AP2-HC は C 末端側に DNA 結合ドメインを一つ持ち、その配列は種を超えて高度に保存されている。この事実は AP2-HC の DNA 結合能が生育に必須であり、そのため進化の過程で配列が維持されたことを示唆する。そこで AP2-HC の DNA 結合活性及び認識配列 (シス配列) について検討した。まず、AP2-HC の DNA 結合ドメインの組換えタンパク質を作製し、DIP-seq 解析を行った。その結果、DNA 結合ドメインと DNA との顕著な結合が検出され、統計解析の結果、TGTGTG を特異的に認識することが明らかとなった。

次に AP2-HC の結合が検出されるヘテロクロマチン近傍において TGTGTG 配列を検索した。その結果、AP2-G の 3' -UTR 側に TGTGTG 配列が集積していた (図 3a)。この結果と AP2-HC 及び H3K9-me2/3 の ChIP-seq 解析結果を重ねたところ、AP2-G の 3' -UTR 側には H3K9-me2/3 は存在しないこと、並びに AP2-HC の結合の直下に TGTGTG 配列が存在することが明らかとなった。続いて多重遺伝子族を対象に同様の検索を行ったところ、サブテロメア領域とテロメア配列の間の遺伝子が存在していない領域に TGTGTG 配列の集積が確認された(図 3b)。これに ChIP-seq 解析結果を重ねたところ、同領域は H3K9-me2/3 が存在し、AP2-HC の結合ピークは TGTGTG 配列の直上ではなく、僅かにテロメア側にシフトしていることが明らかとなった。さらに AP2-HC の ChIP-seq 結果をゲノムワイドに再解析したところサブテロメア領域の隣に位置し、AP2-G と同様に生殖母体細胞形成の最初期に関与する Pfgvd1 遺伝子の 5' 上流にも AP2-HC の結合とその直下に TGTGTG 配列が確認された(図 3c)。以上の結果より AP2-HC はヘテロクロマチン領域並びにその近傍に位置する TGTGTG 配列と結合することが示唆された。

AP2-HC が TGTGTG 配列を特異的に認識するかどうか検討するために AP2-G の 3' -UTR に存在する TGTGTG 配列を TATATA 配列に変異した原虫を作製した。その結果、AP2-HC の結合ピークは完全に消失し、その結合特異性が確認された(図 3a)。次に AP2-HC の DNA 結合ドメインが TGTGTG の認識することを確認するために同ドメインを欠失した変異原虫を作製し、ChIP-seq 解析を行った。その結果、AP2-G の 3' -UTR 及び Pfgvd1 の 5' 上流の AP2-HC の結合は完全に消失するこ

とが示された(図 3a, 3c)。一方、サブテロメアとテロメア間の結合は変化を受けないことが明らかとなった(図 3b)。これら結果は三つの領域での AP2-HC の結合様式は異なっており、AP2-G および Pfgdv1 近傍では配列との相互作用のみで結合し、テロメア近傍では別の因子が関与すると推定された。また、ChIP-seq 解析は DNA 結合ドメインの欠損しても AP2-HC のヘテロクロマチン領域への局在には変化はないことを示した。よって、同領域への AP2-HC の局在は配列非依存的事であることが示された。

DNA 結合ドメインに加え、AP2-HC は機能未知のドメインを種間で保存している。そこで、この機能未知ドメイン (以下、apiCD と略) の AP2-HC の結合における役割を調べるために、apiCD 欠損原虫を作製し、ChIP-seq 解析を行った。その結果、DNA 結合ドメインを欠失した際と同様に AP2-G の 3' -UTR

及び Pfgdv1 の 5' 上流領域からは結合ピークが完全に消失し、apiCD が DNA 結合ドメインと協働的に働くことが示された(図 3a, 3c)。また、サブテロメアとテロメア間のピークは維持されたが、ピーク位置が移動し、近傍の TGTGTG 配列の直上となった(図 3b)。この結果は AP2-HC は同領域へ結合する際、DNA 結合ドメインを用いて結合後、apiCD が機能し、位置が移動することを示唆した。

以上の結果をまとめると AP2-HC はヘテロクロマチン近傍の TGTGTG 配列を特異的に認識し、その結合には apiCD が協働的に働くことが明らかとなった。また、結合様式はゲノム上の位置により異なっており、局所的に AP2-HC の役割は異なる可能性が示唆された。

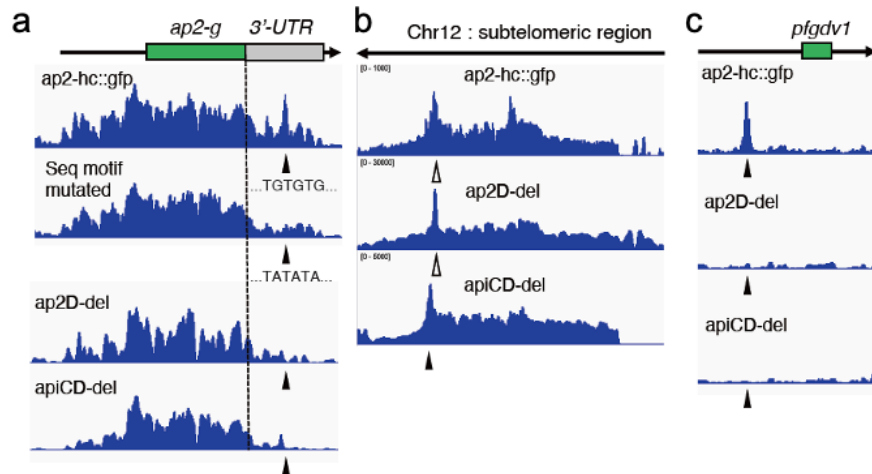


図3: AP2-HCはヘテロクロマチン近傍のTGTGTG配列を特異的に認識する。(a) AP2-Gの3' -UTR、(b) サブテロメアとテロメア間の遺伝子がない領域、(c) Pfgdv1の5' 上流領域にAP2-HCの特異的なピークがChIP-seqにより検出される。

③AP2-HC と相互作用するヘテロクロマチン関連分子の同定

AP2-HC と相互作用する分子を同定するためにビオチンリガーゼを AP2-HC に融合し、近接する分子をビオチン化後、これを LC-MSMS 解析により同定した。具体的にはまず、ビオチンリガーゼとして TurboID を用い、AP2-HC-turboID を発現する原虫を作製した。次に変異原虫をビオチン存在下で培養し、核タンパクを抽出後、ストレプトアビジンビーズを用いてプルダウンして、ビオチン化タンパクを精製した。最終的に得られたタンパクを通常の方法に従い、LC-MSMS 解析を行った。3 回の独立した実験結果をもとに Volcano plot を作成し、優位にビオチン化されたタンパクを検出したところ、ヒストンメチル化酵素である SET1 及びヒトを始め複数の真核生物において SET1 と複合体を形成すると報告のある SWD1 が同定された。

次に AP2-HC が SET1 及び SWD1 のヘテロクロマチン領域へのリクルートに関与するかどうかを調べるために野生型原虫並びに AP2-HC 欠損原虫において SET1 及び SWD1 にタグタンパクとして GFP を融合し、ChIP-seq 解析

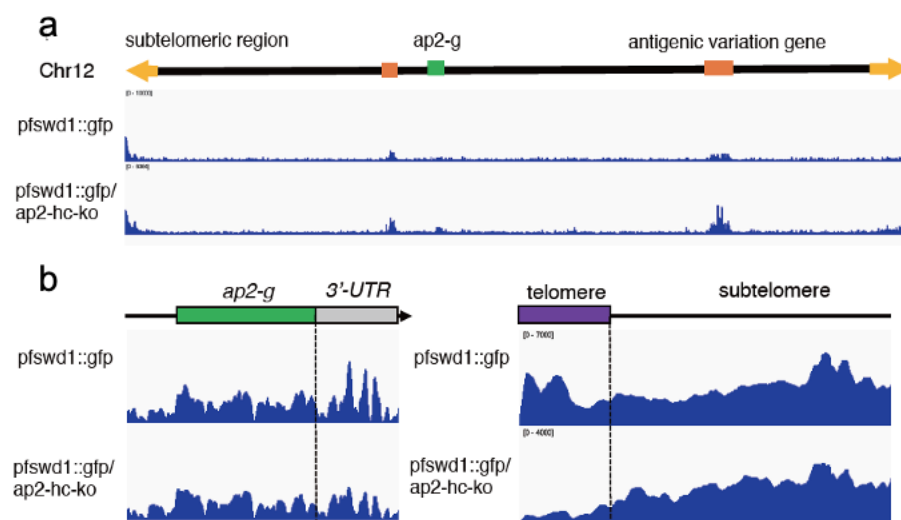


図4: (a) SWD1はサブテロメア、コアゲノム内のヘテロクロマチン領域に局在する。(b) H3K9-me2/3が分布する領域に加え、AP2-Gの3' -UTR、サブテロメアとテロメア間の遺伝子がない領域にもSWD1の特異的なピークがChIP-seqにより検出される。また、AP2-HCとは異なり、SWD1はテロメアにも結合する。

を行って、欠損による両分子の局在の変化を調べた。まず、SET1 及び SWD1 の GFP 融合原虫の作製を試みたところ、SWD1 は融合できたが SET1 ではできなかった。SET1 は生育必須遺伝子であり、GFP の融合により機能障害が起きたため、原虫が死滅したと推定した。次に作製できた SWD1 に対してまず、GFP の蛍光を指標とした局在解析を行ったところ、他のヘテロクロマチン関連分子と同じく、核内にドット状に存在することが明らかとなった。さらに ChIP-seq 解析を行った結果、SWD1 は AP2-HC と同じく、H3K9-me2/3 が存在するヘテロクロマチン領域に加え、AP2-G の 3' -UTR 並びにサブテロメア領域に局在していた(図 4a, 4b)。さらに興味深いことに AP2-HC が局在していないテロメア領域にも存在することが示された(図 4a, 4b)。一方、AP2-HC の特異的な結合が検出 Pfgdv1 の 5' 上流領域には SWD1 の局在は確認されなかった。続いて AP2-HC の欠損原虫において同様に SWD1 の ChIP-seq 解析を行った。その結果、SWD1 の AP2-G の 3' UTR 及びテロメアへの結合がそれぞれ減少及び完全に消失した(図 4b)。一方、SWD1 のヘテロクロマチン領域への結合は影響を受けなかった。前述したように AP2-HC の DNA 結合ドメイン欠損は AP2-G の TGTGTG 配列への結合を介した 3' -UTR への局在を欠失するもののヘテロクロマチン領域への結合は維持することから、同様の結合パターンである。よって、AP2-HC は配列依存的に AP2-G の 3' -UTR へ SWD1 をリクルートすることが推定された。また、AP2-HC のテロメア領域への結合は検出されないもののその近傍の TGTGTG 配列へ結合することから、この配列依存的に AP2-HC は SWD1 をテロメア領域にリクルートすると考えられた。

④考察

AP2-HC は配列依存的に SWD1 を AP2-G の 3' -UTR 及びテロメア領域へリクルートすると考えられる。これまでに酵母を用いた研究から SWD1 は SET1 と複合体を作り、コアゲノム内に存在するヘテロクロマチン領域の周辺への拡大を阻害し、ヘテロクロマチンアイランドの形成に関与することが報告されている。AP2-G をコードする領域は原虫ゲノム内でヘテロクロマチンアイランドを形成していることから、AP2-HC は SWD1 と SET1 の複合体をその 3' -UTR にリクルートすることで周辺領域へのヘテロクロマチンの拡大を抑制し、無性生殖による増殖サイクルを維持していると推定される。一方、SWD1 と SET1 複合体は分裂酵母において、その欠損によりテロメア長の短縮化が起きることから、テロメアの長さの維持に関与すると考えられている。一方、興味深いことに複合体の欠損は細胞を死に至らしめることはなく、欠損直後は細胞増殖スピードが低下するものの、再び正常に復帰する。おそらくマラリア原虫においても同様であり、SET1 と SWD1 複合体はテロメア長の維持に関与し生育には必須であるものの、その欠損は決定的なダメージを原虫に与えないと推定される。そのため AP2-HC は高度に DNA 結合ドメインが保存され、生育に必須のように見えるものの、その欠失は全く生育に影響しないと推定される。今後、テロメア長の測定などを行うことにより、AP2-HC の生理的な役割が解明されると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Amoa-Bosompem M, Kobayashi D, Murota K, Faizah Astri N, Itokawa K, Fujita R, Osei Joseph Harold N, Agbosu E, Pratt D, Kimura S, Kwofie Kofi D, Ohashi M, Bonney Joseph H. K, Dadzie S, Sasaki T, Ohta N, Isawa H, Sawabe K, Iwanaga S	4. 巻 12
2. 論文標題 Entomological Assessment of the Status and Risk of Mosquito-borne Arboviral Transmission in Ghana	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 147 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12020147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shinzawa Naoaki, Nishi Tsubasa, Hiyoshi Fumiya, Motooka Daisuke, Yuda Masao, Iwanaga Shiroh	4. 巻 3
2. 論文標題 Improvement of CRISPR/Cas9 system by transfecting Cas9-expressing Plasmodium berghei with linear donor template	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01138-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Amoa-Bosompem Michael, Kobayashi Daisuke, Itokawa Kentaro, Faizah Astri Nur, Kuwata Ryusei, Dadzie Samuel, Hayashi Takaya, Yamaoka Shoji, Sawabe Kyoko, Iwanaga Shiroh, Isawa Haruhiko	4. 巻 56
2. 論文標題 Establishment and characterization of a cell line from Ghanaian Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) focusing on Aedes-borne flavivirus susceptibility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 792 ~ 798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-020-00504-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Prah Isaac, Ayibieke Alafate, Nguyen Thi Thu Huong, Iguchi Atsushi, Mahazu Samiratu, Sato Wakana, Hayashi Takaya, Yamaoka Shoji, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 74
2. 論文標題 Virulence Profiles of Diarrheagenic Escherichia coli Isolated from the Western Region of Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 115 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taku Izumi, Hirai Tomohiro, Makiuchi Takashi, Shinzawa Naoaki, Iwanaga Shiroh, Annoura Takeshi, Nagamune Kisaburo, Nozaki Tomoyoshi, Saito-Nakano Yumiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Rab5b-Associated Arf1 GTPase Regulates Export of N-Myristoylated Adenylate Kinase 2 From the Endoplasmic Reticulum in Plasmodium falciparum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2020.610200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ayibieke Alafate, Kobayashi Ayumi, Suzuki Masato, Sato Wakana, Mahazu Samiratu, Prah Isaac, Mizoguchi Miyuki, Moriya Kyoji, Hayashi Takaya, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Prevalence and Characterization of Carbapenem-Hydrolyzing Class D β -Lactamase-Producing Acinetobacter Isolates From Ghana	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.587398	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakoguchi Akihito, Saito Fumiji, Hirayasu Kouyuki, Shida Kyoko, Matsuoka Sumiko, Itagaki Sawako, Nakai Wataru, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Iwanaga Shiroh, Horii Toshihiro, Arase Hisashi	4. 巻 548
2. 論文標題 Plasmodium falciparum RIFIN is a novel ligand for inhibitory immune receptor LILRB2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 167 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.02.033	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Prah Isaac, Ayibieke Alafate, Mahazu Samiratu, Sassa Chihiro Tani, Hayashi Takaya, Yamaoka Shoji, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Emergence of oxacillinase-181 carbapenemase-producing diarrheagenic Escherichia coli in Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Emerging Microbes and Infections	6. 最初と最後の頁 865 ~ 873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/22221751.2021.1920342	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Amoa-Bosompem M, Kobayashi D, Itokawa K, Murota K, Faizah Astri N, Azerigyik Faustus A, Hayashi T, Ohashi M, Bonney Joseph H. K, Dadzie S, Tran C C, Tran P V, Fujita R, Maekawa Y, Kasai S, Yamaoka S, Ohta N, Sawabe K, Iwanaga S, Isawa H	4. 巻 14
2. 論文標題 Determining vector competence of Aedes aegypti from Ghana in transmitting dengue virus serotypes 1 and 2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasites and Vectors	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13071-021-04728-z	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Joannides Joannitta, Dzodzomenyo Mawuli, Azerigyik Faustus, Agbosu Eudocia Esinam, Pratt Deborah, Nyarko Osei Joseph Harold, Pwalia Rebecca, Amlalo Godwin Kwame, Appawu Maxwell, Takashi Hayashi, Iwanaga Shiroh, Buchwald Andrea, Rochford Rosemary, Boakye Daniel, Koram Kwadwo, Bonney Kofi, Dadzie Samuel	4. 巻 16
2. 論文標題 Species composition and risk of transmission of some Aedes-borne arboviruses in some sites in Northern Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0234675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234675	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuda Masao, Kaneko Izumi, Murata Yuho, Iwanaga Shiroh, Nishi Tsubasa	4. 巻 84
2. 論文標題 Mechanisms of triggering malaria gametocytogenesis by AP2-G	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102403 ~ 102403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2021.102403	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi Tsubasa, Shinzawa Naoaki, Yuda Masao, Iwanaga Shiroh	4. 巻 11
2. 論文標題 Highly efficient CRISPR/Cas9 system in Plasmodium falciparum using Cas9-expressing parasites and a linear donor template	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97984-z	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Amaa-Bosompem Michael, Kobayashi Daisuke, Faizah Astri Nur, Kimura Shohei, Antwi Ama, Agbosu Esinam, Pratt Deborah, Ohashi Mitsuko, Bonney Joseph H. Kofi, Dadzie Samuel, Ejiri Hiroko, Ohta Nobuo, Sawabe Kyoko, Iwanaga Shiroh, Isawa Haruhiko	4. 巻 167
2. 論文標題 Screening for tick-borne and tick-associated viruses in ticks collected in Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 123 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-021-05296-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mahazu Samiratu, Prah Isaac, Ayibieke Alafate, Sato Wakana, Hayashi Takaya, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Possible Dissemination of Escherichia coli Sequence Type 410 Closely Related to B4/H24RxC in Ghana	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.770130	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumagai Takashi, Shimogawara Rieko, Ichimura Koichiro, Iwanaga Shiroh	4. 巻 87
2. 論文標題 Calpain inhibitor suppresses both extracellular vesicle-mediated secretion of miRNAs and egg production from paired adults of Schistosoma japonicum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102540 ~ 102540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2022.102540	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mahazu Samiratu, Sato Wakana, Ayibieke Alafate, Prah Isaac, Hayashi Takaya, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Insights and genetic features of extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli isolates from two hospitals in Ghana	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05869-6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Addo-Gyan Daniel、Matsushita Haruka、Sora Enya、Nishi Tsubasa、Yuda Masao、Shinzawa Naoaki、Iwanaga Shiroh	4. 巻 17
2. 論文標題 Chromosome splitting of Plasmodium berghei using the CRISPR/Cas9 system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0260176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0260176	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Teixeira Ana Rafaela、Prez-Cabezas Begoa、Costa David M.、S Mnica、Golba Sylvain、Sefiane-Djemaoune H Ina、Ribeiro Joana、Kaneko Izumi、Iwanaga Shiroh、Yuda Masao、Tsuji Moriya、Boscardin Silvia Beatriz、Amino Rogerio、Cordeiro-da-Silva Anabela、Tavares Joana	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunization with CSP and a RIG-I Agonist is Effective in Inducing a Functional and Protective Humoral Response Against Plasmodium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.868305	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Rie、Ishino Tomoko、Iwanaga Shiroh、Shinzawa Naoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of the Effect of Gene Duplication by Genome Editing on Drug Resistance in Plasmodium falciparum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.915656	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi Tsubasa、Kaneko Izumi、Iwanaga Shiroh、Yuda Masao	4. 巻 18
2. 論文標題 Identification of a novel AP2 transcription factor in zygotes with an essential role in Plasmodium ookinete development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1010510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1010510	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwanaga Shiroh, Kubota Rie, Nishi Tsubasa, Kamchonwongpaisan Sumalee, Srichairatanakool Somdet, Shinzawa Naoaki, Syafruddin Din, Yuda Masao, Uthaipibull Chairat	4. 巻 13
2. 論文標題 Genome-wide functional screening of drug-resistance genes in Plasmodium falciparum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33804-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuda Masao, Kaneko Izumi, Murata Yuho, Iwanaga Shiroh, Okubo Kazuhiro, Nishi Tsubasa	4. 巻 93
2. 論文標題 Plasmodium 6-cysteine proteins determine the commitment of sporozoites to liver-infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102700 ~ 102700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2022.102700	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuda Masao, Kaneko Izumi, Murata Yuho, Iwanaga Shiroh, Nishi Tsubasa	4. 巻 14
2. 論文標題 Targetome Analysis of Malaria Sporozoite Transcription Factor AP2-Sp Reveals Its Role as a Master Regulator	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mbio.02516-22	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashizaki Emi, Sasai Miwa, Okuzaki Daisuke, Nishi Tsubasa, Kobayashi Takashi, Iwanaga Shiroh, Yamamoto Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Toxoplasma IWS1 Determines Fitness in Interferon- γ -Activated Host Cells and Mice by Indirectly Regulating ROP18 mRNA Expression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mbio.03256-22	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi Tsubasa, Kaneko Izumi, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao	4. 巻 19
2. 論文標題 PbAP2-FG2 and PbAP2R-2 function together as a transcriptional repressor complex essential for Plasmodium female development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1010890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1010890	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Azerigyik Faustus Akankperiwen, Faizah Astri Nur, Kobayashi Daisuke, Amoa-Bosompem Michael, Matsumura Ryo, Kai Izumi, Sasaki Toshinori, Higa Yukiko, Isawa Haruhiko, Iwanaga Shiroh, Ishino Tomoko	4. 巻 16
2. 論文標題 Evaluating the mosquito host range of Getah virus and the vector competence of selected medically important mosquitoes in Getah virus transmission	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Parasites and Vectors	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13071-023-05713-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kofi Dazie KWOFIE, Emmanuel Pacia Hernandez, Samuel Dadzie, Danielle Ladzekpo, 坪川大悟、三上房子、松林誠、岩永史朗、辻尚利、八田岳士
2. 発表標題 フタトゲチマダニの胚発生における古典的のトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第72回日本衛生動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michael Amoa-Bosompem, Daisuke Kobayashi, Katsunori Murota, Astri Nur Faizah, Kentaro Itokawa, Mitsuko Ohashi, Toshinori Sasaki, Haruhiko Isawa, Kyoko Sawabe, Shiroh Iwanaga
2. 発表標題 Virome analyses of Aedes aegypti mosquitoes collected in Ghana and
3. 学会等名 第72回日本衛生動物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shiroh Iwanaga
2. 発表標題 Transcriptional regulation of Plasmodium parasite
3. 学会等名 第15回生命医科学ネットワークシンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多久 和泉、平井 智浩、牧内 貴志、新澤 直明、岩永 史朗、案浦 健、永宗 喜三郎、野崎 智義、中野 由美子
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫 Rab5b の結合タンパク質は N- ミリスチル化 adenylate kinase 2 を小胞体から選別輸送する
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新澤 直明、関根 崇、平山 泰士、油田 正夫、岩永 史朗
2. 発表標題 マラリア原虫生殖母体における RNA 結合型ジンクフィンガータンパク質による遺伝子発現制御機構の解析
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西 翔、金子 伊澄、村田 優穂、岩永 史朗、油田 正夫
2. 発表標題 転写抑制因子 AP2-FG2 によるメス生殖母体の遺伝子制御
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 窪田 理恵、新澤 直明、岩永 史朗
2. 発表標題 CRISPR/Cas9 ゲノム編集法を用いた熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性遺伝子の再評価
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kwofie Kofi Dadzie, Hernandez Emmanuel Pacia, Kawada Hayato, Dadzie Samuel, Ladzekpo Danielle, Matsubayashi Makoto, Yamamoto Daisuke S., Kato Hiroto, Iwanaga Shiroh, Tsuji Naotoshi, Hatta Takeshi
2. 発表標題 Insight into the embryogenesis of the parthenogenetic ixodid tick, Haemaphysalis longicornis based on a classic transcriptomic study
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Faustus Azerigyik, Daisuke Kobayashi, Michael Amo-Bosompem, Astri Nur Faizah, Shiroh Iwanaga, Haruhiko Isawa
2. 発表標題 Evaluation of the growth kinetics of Getah virus in a scope of mosquito cell lines
3. 学会等名 第73回日本衛生動物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊澤晴彦, マイケル・アモア-ボソムベム, 小林大介, 鎌田龍星, 糸川健太郎, アシトリ・ヌー・ファイザー, 岩永史朗
2. 発表標題 ガーナ産ネッタイシマカ由来新規培養細胞系の樹立と性状解析
3. 学会等名 第73回日本衛生動物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Michael Amodia-Bosompem, Daisuke Kobayashi, Astri Nur Faizah, Hiroko Ejiri, Kyoko Sawabe, Shiroh Iwanaga, Haruhiko Isawa
2. 発表標題	Screening for tick-borne and tick-associated viruses in ticks collected in Ghana
3. 学会等名	第73回日本衛生動物学会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	迫口瑛史、岩永史朗、荒瀬尚
2. 発表標題	Plasmodium falciparum RIFIN is a novel ligand for inhibitory immune receptor LILRB2
3. 学会等名	第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	岩永 史朗
2. 発表標題	Transcriptional regulation of Plasmodium parasite
3. 学会等名	第15回生命医科学ネットワークシンポジウム（招待講演）
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Mai Nakashima, Toshiyuki Mori, Tsubasa Nishi, Masao Yuda and Shiroh Iwanaga
2. 発表標題	熱帯熱マラリア原虫におけるヘテロクロマチン局在因子AP2-HCの解析
3. 学会等名	第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 森稔幸、中嶋舞、油田正夫、岩永史朗
2. 発表標題 マラリア原虫におけるヘテロクロマチン形成分子機構の解析
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西 翔、金子 伊澄、岩永 史朗、油田 正夫
2. 発表標題 転写因子AP2-Zによるマラリア原虫接合体の遺伝子制御
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daniel Addo Gyan, 松下遥香、塩谷天、西 翔、油田 正夫、新澤直明、石野智子、岩永史朗
2. 発表標題 Chromosome splitting of Plasmodium berghei using CRISPR/Cas9 system
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiroh Iwanaga, Masao Yuda
2. 発表標題 Genome-wide functional screening of drug resistance gene in Plasmodium falciparum
3. 学会等名 The 20th Awaji International Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiroh Iwanaga
2. 発表標題 Drug resistance of Malaria
3. 学会等名 Asia Symposium on Social Implementation through the Asian Research Network under the COVID-19 Pandemic: From Research to Practice (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋 舞、森 稔幸、岩永 史朗
2. 発表標題 ヒトマラリア原虫の有性生殖制御遺伝子における、ヘテロクロマチン解除と転写制御の始点となるシスエレメントの同定
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩永史朗
2. 発表標題 Genome-wide functional screening of drug-resistance genes in Plasmodium falciparum
3. 学会等名 第二回日本医学会連合ライジングスターリトリート(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akihito Sakoguchi, Samuel G. Chamberlain, Shiroh Iwanaga, Matthew K. Higgins, Hisashi Arase
2. 発表標題 Immune activating receptors specific for variant surface antigens of Plasmodium falciparum
3. 学会等名 第51回日本免疫学会集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西翔、金子伊澄、岩永史朗、油田正夫
2. 発表標題 RIME法によるマラリア原虫雌生殖母体特異的転写抑制因子AP2-FG2の子ファクターの同定
3. 学会等名 第92回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋 舞、森 稔幸、岩永 史朗
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫における転写因子AP2-Gの遺伝子座配列依存的ヘテロクロマチン形成機構の解明
3. 学会等名 第92回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関