

小分子による depalmitoylase 剤がトキソプラズマの感染を制御する

宇賀田 久美子

トキソプラズマ原虫 (*T.gondii*) はマラリア原虫 (*P.falciparum*) と同じくアピコンプレクサ門に属する寄生原虫であり、ヒトやその他の動物へ感染するメジャーな病原体である。これらの寄生原虫は複雑で洗練された戦略で宿主細胞へ寄生するため、そのメカニズムは未だ解明されていなかったが、メカニズムの解明が進めば新しい創薬ターゲットの創出へ繋がると期待されていた。筆者らは *T.gondii* の細胞間での感染を増強するような化合物として JCP174 をスクリーニングより見出し、今まで未解明であった宿主細胞に感染するメカニズムとそのターゲットの同定を明らかにした。このターゲットタンパクが行う palmitoyl 化が *Toxoplasma*、*Falciparum* 両種の宿主細胞への寄生にとって鍵となる現象と考えられていることより、マラリアへの応用を期待し、本論文を選んだ。

紹介論文Small molecule inhibition of a depalmitoylase enhances *Toxoplasma* host-cell invasion

Matthew. A. Child. et al, & Matthew. B (Department of pathology, Stanford University School of Medicine)

要旨

筆者らはトキソプラズマのようなアピコンプレクサ門の寄生虫がどのようにしての細胞に入るのか多数の先進的な見解を示してきた。*T.gondii* は侵襲時に宿主の細胞表面を分子的に乖離させることが知られているが、侵襲メディエーターに関与す多くの酵素やシグナリングパスウェイは殆ど同定されておらず、侵襲のメカニズムも解明に至っていない。

筆者らのグループは以前に *T.gondii* のケミカルジェネティックスクリーニングを行い、顕著に感染を増強する化合物を見出した。本論文ではヒトの palmitoyl protein thioesterase-1 (APT1) のオーソログである TgPPT1 の侵襲を増強する小分子のターゲットとして同定した。この未同定の thioesterase の阻害により細胞小器官の分泌を引き起こし、タキゾイトの運動性や宿主への侵襲を増強する。私たちは TgPPT1 が本物の depalmitoylase であると証明し、これにより、*T.gondii* による宿主細胞へ侵襲にダイナミックかつ可逆的な palmitoyl 化が細胞への感染に重要な役割を担っていることを実証した。

参考論文Chemical genetic screen identifies *Toxoplasma* DJ-1 as a regulator of parasite secretion, attachment, and invasion

Carolyn I. H. et al., & Matthew. B (Stanford University)