OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Identification and analysis of novel Toxoplasma virulence factors
Author(s)	端崎, 恵巳
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105603
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　　名　（端崎恵巳　）	
論文題名	Identification and analysis of novel *Toxoplasma* virulence factors （トキソプラズマ新規病原性因子の探索と機能解析）

論文内容の要旨

Toxoplasma gondii, which can infect virtually all warm-blooded cells, secretes various virulence factors which subvert the interferon-gamma (IFN-γ)-dependent immune response. While these secreted proteins have been extensively characterized, the parasite-intrinsic mechanisms underlying virulence remain unclear. I investigated the roles of non-secretory proteins of *T. gondii* in immunosuppression and identified a transcription factor, TgIWS1, and a deubiquitinase, TgJosephin, as novel suppressors of IFN-γ-driven immunity.

IWS1 deficiency in *T. gondii* led to increased accumulation of the host IFN-γ-inducible protein IRGB6 around the parasite and loss of virulence in wild-type mice. In contrast, TgIWS1-deficient parasites retained normal virulence in mice lacking the IFN-γ receptor (IFNγR). Furthermore, lack of TgIWS1 reduced the mRNA expression of ROP18, a secretory kinase that inhibits IRGB6, and ectopic expression of ROP18 recovered virulence in TgIWS1-deficient parasites.

Deletion of deubiquitinase TgJosephin resulted in attenuated virulence in wild-type mice but not in mice lacking IFNγR. Moreover, TgJosephin expression was sustained by TgRad23, a DNA repair and protein shuttling protein. Notably, TgJosephin depletion led to increased ubiquitination of subpellicular microtubule protein 1 (SPM1), a stabilizing component of the parasite microtubules, and mutating its ubiquitination sites restored virulence in the absence of TgJosephin.

Taken together, these results suggest the TgIWS1−ROP18 pathway and TgRad23−TgJosephin−SPM1 pathway as parasite-intrinsic mechanisms important for resistance to IFN-γ-mediated immunity.

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　端崎　恵巳　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教 授	山本 雅裕
	副 査　教 授	長澤 丘司
	副 査　教 授	小林 剛
	副 査　教 授	岩永 史朗

論文審査の結果の要旨

本論文はトキソプラズマの２つの新たな免疫抑制分子を明らかにしたものである。トキソプラズマ病原性機構の解明を目指し、機能不明の原虫遺伝子の欠損株を作成し、以下の実験結果を分析している。

核タンパクTgIWS1と脱ユビキチン酵素TgJosephinを欠損するとマウスへの病原性が大幅に低下した。野生型及びインターフェロンガンマ（IFNγ）受容体欠損マウス感染の比較より、この２遺伝子はIFNγ誘導性免疫を抑制すると示唆された。TgIWS1欠損原虫では、IFNγ誘導性分子を阻害するROP18のmRNAが減少していた。一方、TgJosephin欠損原虫内では微小管構成分子SPM1のユビキチン修飾が増加していた。また、SPM1の修飾部位の変異がTgJosephin非存在下で病原性を回復させた。

本論文はデータの質と量及び論理構成が優れており、公聴会でも問題なく発表されたことから、博士の学位を授与するに値する。なお、iThenticate 2.0を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えている。