

厚生労働科学研究費補助金

国際医学協力研究事業

寄生虫症の病態・治療及び予防に関わる標的分子探索と  
その国際寄生虫対策への応用的展開に関する研究

(H17-国医-7)

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 太田 伸生

平成 18 (2006) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

寄生虫症の病態・治療及び予防に関わる標的分子探索とその国際寄生虫対策への 応用的展開に関する研究	太田伸生	・・・・・・・・・・1
---	------	-------------

### II. 分担研究報告書

1. 日本住血吸虫症の病態発現分子解析	太田伸生	・・・・・・・・・・17
2. 原虫症治療標的分子の機能解析	北 潔	・・・・・・・・・・20
3. マラリア伝搬阻止ワクチン分子の探索に関する研究	鳥居本美	・・・・・・・・・・24
4. 寄生虫症感受性の宿主因子の検討	平山謙二	・・・・・・・・・・30
5. 寄生虫症の病態発現調節に関する研究	有菌直樹	・・・・・・・・・・33
6. フィラリア症の疫学研究（診断法の開発と野外応用）	木村英作	・・・・・・・・・・35
7. 回虫及びマダニ生物活性分子の機能解明	辻 尚利	・・・・・・・・・・39
8. 中国南部における元住血吸虫症流行地の寄生虫性疾患に関する疫学的研究	川中正憲	・・・・・・・・・・41
9. 住血吸虫の寄生適応機構の分子解析	金澤 保	・・・・・・・・・・44
10. 地域参加型の住血吸虫症対策モデルの構築	門司和彦	・・・・・・・・・・46
11. マラリア原虫の寄生適応機構	狩野繁之	・・・・・・・・・・50

12. 熱帯熱マラリア原虫メロゾイト表面抗原の遺伝子多様性に関する研究	田辺和裕	・ ・ ・ ・ ・	52
13. 寄生虫症の免疫病理学	中西憲司	・ ・ ・ ・ ・	55
14. ハマダラカにおけるキサントレン酸含量の定量分析	松岡裕之	・ ・ ・ ・ ・	59
15. ワクチン分子の無細胞系合成システムの確立に関する研究	坪井敬文	・ ・ ・ ・ ・	61
16. 寄生虫症 DNA ワクチンの研究	久枝 一	・ ・ ・ ・ ・	66
17. 住血原虫の代謝メカニズム	青木 孝	・ ・ ・ ・ ・	67
18. 国内のエキノコックス症の動向調査に関する研究	片倉 賢	・ ・ ・ ・ ・	69
19. 住血原虫症の免疫学	五十嵐郁男	・ ・ ・ ・ ・	71
20. <i>Naegleria fowleri</i> 及びその近縁種 <i>N. lovaniensis</i> におけるタンパク組成の比較	遠藤卓郎	・ ・ ・ ・ ・	74
21. 赤痢アメーバの分子疫学に関する研究	野崎智義	・ ・ ・ ・ ・	83
22. (1)都市域におけるアカイエカの越冬生態に関する調査研究 (2)デング熱媒介蚊の寄生原虫 <i>Ascogregarina</i> spp. に関する基礎的研究	小林睦生	・ ・ ・ ・ ・	86
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表		・ ・ ・ ・ ・	95
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷り		・ ・ ・ ・ ・	104

厚生労働科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）

総括研究報告書

寄生虫症の病態・治療及び予防に関わる標的分子探索とその国際寄生虫対策への  
応用的展開に関する研究

主任研究者 太田伸生 東京医科歯科大学大学院教授

研究要旨

アジアに蔓延する寄生虫感染症流行制圧に向けた総合的な研究を行った。研究は5つのアプローチから進め、①病原寄生虫の寄生適応機構の分子的探索、②寄生虫症の病態発現に関わる標的分子の探索、③寄生虫ワクチン標的分子の解析、④寄生虫症の新規治療標的分子の探索、および⑤国際寄生虫対策への応用的添加である。寄生適応機構は寄生虫種によって多様であるが、特に重要疾患でなるマラリア、住血吸虫、トリパノソーマなどについて分子レベルでの解析が進んだ。住血吸虫ではRNAiによる遺伝子ノックダウンによるPrx分子の機能解析を行うなど新たな研究手法の進展が見られた。寄生虫の遺伝子多型についても、マラリアの流行の背景（感染密度や連鎖不平衡）などにより原虫の遺伝子多型の状況が決まることが明らかになった。一方ヒト宿主でもマラリアによる淘汰が集団の遺伝子頻度に反映する例が認められ、寄生虫と宿主の共進化を示す現象が示唆された。寄生適応を決定する宿主・寄生体相互作用を特徴付ける宿主の防御免疫機構の発動とその経時的プロフィールも腸管寄生線虫の実験系で明らかにされた。寄生虫の発現タンパク質に関する網羅的な解析からも興味ある事実が見つかり、回虫では好氣的環境と嫌氣的環境とで発現が異なるもの、赤痢アメーバでは地理的な分離場所の違いによるタンパク質の多型などの情報が整理された。これらは今後の新しい治療薬開発の標的となりうると共に、分子疫学解析にも応用が可能である。寄生虫のワクチン開発は困難な課題であるが、現在最も可能性が高いものの一つである三日熱マラリアの伝搬阻止ワクチンについて新たに候補分子が同定され、それを含むワクチン分子の安定的かつ効率的な無細胞性タンパク質合成系の有用性も確認された。寄生虫治療薬の開発は危急の課題であるが、トリパノソーマ治療薬であるアスコフラノン、マラリア治療薬であるアトバコンなど原虫のミトコンドリアを標的とする薬剤の作用機序の詳細が明らかになった。これらの基礎研究の情報を実際の疾病対策に活用することが必要であるが、流行の現場で不足する情報補足手段として尿を用いたELISAやDNA診断法などを進め、基礎研究の知見を診断法や治療法に応用する方策について検討した。今後はこれらの研究を日本・米国・アジアなど汎太平洋レベルでの協力体制の下に構築してより効率的な研究の推進を目指すことにした。

分担研究者名

北 潔 東京大学大学院医学研究科・教授

鳥居本美 愛媛大学医学部・教授

平山謙二 長崎大学熱帯医学研究所・教授

有菌直樹 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授  
木村英作 愛知医科大学医学部・教授  
辻 尚利 農業・生物系特定産業技術研究機構・主任研究官  
川中正憲 国立感染症研究所・室長  
金澤 保 産業医科大学・教授  
門司和彦 長崎大学熱帯医学研究所・教授  
狩野繁之 国立国際医療センター研究所・部長  
田辺和紘 大阪工業大学・教授  
中西憲二 兵庫医科大学・教授  
松岡裕之 自治医科大学・教授  
青木 孝 順天堂大学医学部・教授  
片倉 賢 北海道大学大学院獣医学研究科・教授  
五十嵐郁男 帯広畜産大学・教授  
遠藤卓郎 国立感染症研究所・部長  
野崎智義 群馬大学医学部・教授  
小林睦生 国立感染症研究所・教授  
坪井敬文 愛媛大学無細胞系生命科学工学研究センター・教授  
久枝 一 九州大学大学院医学研究院・助教授

#### A. 研究目的

アジア諸国に蔓延している寄生虫疾患の流行制圧はわが国の輸入感染症監視や渡航邦人の健康管理の面から日本にとっても重要な厚生行政上の課題である。寄生虫感染症流行に対する総合的対策の構築には病原体の生物学や宿主・寄生体相互作用に関する基礎科学研究と診断・治療や予防に関わる応用研究、さらに流行を支える地理、文化、社会環境などを解析する疫学研究を併せた総合的な国際戦略の確立が必要である。基礎研究としては寄生虫の代謝メカニズムやそれに関連した宿主特異性の決定機構、寄生虫症の発症メカニズム、ワクチン標的分子の探索、宿主と寄生虫の共進化などが、応用研究としては寄生虫症の治療薬開発、形態学的手法に代わる新規診断法開発、流行の監視システム開発などが当面の重要な課題である。それらの情報が実際のアジアの流行現場でヒトの病気として持つ意味合いを正しく評価することが求められる。

寄生虫感染症は原虫から蠕虫まで多様であり、感染経路も経口感染、経皮感染さらにベクター介在など複雑である。さらにアジアの流行地では複数の寄生虫症の流行フォーカスとなっている地域も多く、宿主・寄生体相互作用はわれわれの想像を超えた平衡状態にあることも想像される。そこで本研究はアジアで流行している寄生虫感染症の流行制圧を目指して、症状発現や防御免疫などに直接関わる寄生虫または宿主側の標的分子を探索して、その情報を実際の疾病対策に活用する方策について検討を試みることにした。遺伝学、分子生物学、生理学、生化学、免疫学および疫学など広範なアプローチから取り組み、これらの情報をもとに日本、アジア、米国との国際研究協力体制を構築しつつ問題解決に向けた研究推進を図った。

#### B. 研究方法

本研究では設定した目標に対して5つの

探索アプローチを採った。それぞれ①病原寄生虫の寄生適応機構の分子的探索、②寄生虫症の病態発現に関わる標的分子の探索、③寄生虫症ワクチン標的分子の解析、④寄生虫症の新規治療標的分子の探索、そして⑤国際寄生虫対策への応用的展開である。

①病原寄生虫の寄生適応機構の分子的探索：住血吸虫、マラリア・リーシュマニアなどの住血原虫などについてその寄生適応機構を分子的に研究した。住血吸虫の寄生適応機構として住血吸虫のレドックス機構とその調節遺伝子の解析や住血吸虫の宿主免疫調節機構の解析を行った。マラリア原虫についてはレドックス関連遺伝子の機能的多様性や宿主・寄生虫相互作用の結果としての原虫の遺伝子多型とその分子進化の解析、マラリア原虫のハマダラカへの適応を蚊の中腸内環境に求める研究などを行った。細胞内寄生原虫であるトリパノソーマ原虫の宿主適応に果たす感染細胞のアポトーシス阻害とその分子的な調節機構を検討した。新興原虫感染症であるバベシア症に関して、原虫の宿主赤血球への侵入機構についてウシバベシアを用いて解析した。寄生虫媒介節足動物への寄生適応を解明するためにマダニと寄生線虫の適応に必須の遺伝子を探索してその標的遺伝子ノックダウンモデルによる解析を進めた。

②寄生虫症の病態発現に関わる標的分子の探索：病態発現に関わる分子を解析した。赤痢アメーバについては世界各地からの分離株を用いて低分子量 GTP 結合タンパク質 (Rab) をプロテオミクスにより網羅的に解析して臨床病態との解析を行った。また再興寄生虫感染症としての各種蠕虫感染症の病態を特徴付ける宿主のサイトカイン環境をマウスを用いて解析した。鉤虫感染モデルとして *Nippostrongylus brasiliensis* 感染マウスで排虫に関わるムチン関連遺伝子の発現を調べ、糞線虫感染モデルとしてベネズエラ糞線虫感染における肥満細胞発現に関連する IL-18 の意義などを検討した。宿主側の病態発現誘導に関わる遺伝要因についても住血吸虫やマラリアの感染者集団についてタラセミア遺伝子やサイトカイン遺伝子の比較検討を実施した。

③ 生虫症ワクチン標的分子の解析：マラリアワクチン開発およびトキソプラズマワクチンの基礎及び応用研究を行った。三日熱及び熱帯熱マラリアの伝播阻止ワクチンとしてオーキネートタンパクである

Pvs25/Pfs25 の効果の検証とそれらのアジア地域での遺伝子多型、その小麦胚芽システムでの合成などを進めた。さらに上記以外の新たな三日熱マラリア伝播阻止ワクチン候補分子として生殖母体発現タンパクである Pvs47/48 の遺伝子解析を進めた。マラリアの感染防止を目指したスポロゾイト及び赤内型ワクチン開発のために哺乳類宿主体内の各発育ステージでの発現タンパクの違いを解析した。将来のマラリアの伝播阻止ワクチン開発に資するために生殖母体発現タンパクをゲノムワイドに探索して 192 種の cDNA を選択し、そのコムギ胚芽無細胞系による発現を試みた。トキソプラズマワクチンとして SAG1 を標的とした CD8<sup>+</sup>T 細胞を誘導する DNA ワクチンの検討を行った。

④ 生虫症の新規治療標的分子の探索：今日まで有効かつ安全な治療薬が得られない寄生原虫症に対する新規治療標的を調べた。アジアやアフリカに蔓延するトリパノソーマ症の治療薬としてトリパノソーマ原虫に特異的な呼吸代謝に着目し、シアン耐性酸化酵素 *Trypanosoma alternative oxidase (TAO)* を特異的に阻害する抗生物質・アスコフラノンの効果を *in vitro* および *in vivo* で検証した。ミトコンドリアを治療標的とする手法はマラリアの新規治療薬開発にも有望と考えられるのでマラリア原虫のミトコンドリア単離法の確立を試み、抗マラリア薬、アトバコンの作用機序解明を進めた。

⑤ 際寄生虫対策への応用的展開：各種寄生虫感染の診断法を改良して疾病対策に応用性の高いものにする研究を進めた。免疫診断を血清以外の生物試料を用いて行うべく、尿を用いる ELISA をフィラリア、住血吸虫、リーシュマニアなどに適用し、アジアの流行地での有用性を検証した。日本住血吸虫のように case-detection の困難な寄生虫を PCR で検出する方法を検討し、流行地の中間宿主貝や感染家畜の糞便で検討した。

以上のような新技術を応用した疫学情報を対策事業に応用するべく、アジアの流行地で人口保健サーベイランスシステムを確立して長期に個人追跡可能な監視システムを設けた。一方、国内への各種昆虫媒介感染症の持込を監視するための蚊の生態調査、および流行地住民の意識調査なども併せて実施した。

#### (倫理面への配慮)

ヒト試料を用いた研究は当該実施地域の行政当局及び分担研究者の所属機関における審査を経た後、被検者個々よりインフォームドコンセントを得た上で調査を実施した。動物実験は各分担研究者の所属機関における動物実験倫理規定に従って計画立案をし、承認を得たものである。

### C. 研究結果

アプローチ①ではマラリア原虫の寄生適応に関する新たな分子情報が得られた。血流虫に寄生するマラリア原虫は常に宿主免疫との相克を迫られているが、特に酸化ストレスは原虫の生存に大きな影響を持つ。そのためのレドックスシステムとして Peroxiredoxin (Prx) が注目されるが、その Prx-1 ノックダウン原虫は増殖自体に影響はなく、ガメートサイト形成に関与するという予想外の事実が判明した。宿主の選択圧と関連するマラリア原虫の遺伝子多型をワクチン候補分子である MSP1 について調査したところ、ソロモン諸島のような島嶼マラリアの環境では遺伝子領域の連鎖不平衡や多型の程度などで決定されることが明らかになった。細胞内寄生原虫である *Trypanosoma cruzi* 感染では宿主細胞内にアポトーシス阻害因子である c-FLIP の蓄積が進むことがわかった。赤血球内寄生原虫であるバベシアは宿主細胞侵入にシアル酸を利用する事実が明らかとなった。一方、蠕虫では住血吸虫の Prx 遺伝子のノックダウンの系が確立し、虫の酸化ストレスに対する機能解明の端緒を開いた。また、住血吸虫感染で宿主応答を特徴付ける Th2 誘導に糖鎖が重要であることを明らかにした。蚊やダニなどベクターも寄生宿主であるが、

その宿主特異性を明らかにするための基礎情報が得られた。ハマダラカ中腸内のキサンツレン酸、フトゲチマダニ中腸のセリンプロテアーゼの意義が解析できた。

アプローチ②では、まず赤痢アメーバについて Rab の系統樹解析の整備を進めて分子疫学調査の重要なツールとして加えることができた。腸管寄生蠕虫感染における防御機構として知られるムチン関連遺伝子の経時的発現状況が判明し、感染時期に応じた発現遺伝子の把握を通じて病態解明や駆虫法開発に繋がる情報と考えられた。ムチンとは別に粘膜肥満細胞が排虫に関わる糞線虫では宿主サイトカインの動態が重要であるが、粘膜肥満細胞誘導には複数のサイトカイン経路が関連していることが明らかになった。マラリア感染に関わるヒト宿主の体質的素因としてはバヌアツにおいて a タラセミア遺伝子と TNF $\alpha$  遺伝子プロモータ多型が完全に相関し、ヒト集団におけるマラリアによる淘汰とその結果としての遺伝子頻度の出現が示唆された。

アプローチ③で検討したワクチン関連の事項として、今年度はマラリアの伝搬阻止ワクチンを中心に新知見を得た。マラリア伝搬阻止ワクチンに関する従来の弱点はヒト宿主体内でブースト効果がある抗原が得られないことであった。今回の検討で三日熱マラリアの伝搬阻止ワクチン候補分子、Pvs48 及び Pvs47 がその弱点を克服する新規ワクチン候補であることが示された。今後のワクチン実用化には抗原の大量の且つ安定的供給が必須であるが、原虫のコドン利用の特性を克服する手段としてコムギ胚芽による無細胞性タンパク質合成システムの活用が可能であることが示された。それにより伝搬阻止ワクチン候補となりうる分子をゲノムから拾い出し、15 種をタンパク質として用意した。DNA ワクチンについての新知見も得られた。

アプローチ④では TAO の阻害剤であるアスコフランオンに関する薬効について詳細な検討が進んだ。抗原虫薬としてミトコンドリアは重要な標的となるものと思われ、マラリア原虫についてもアトバコンがマラリア原虫ミトコンドリアの複合体 III を標的

とすることが初めて証明された。

アプローチ⑤ではフィラリア症の疫学調査に用いる尿によるELISAについて、治療効果のモニタリングや流行撲滅の確認への応用価値の高いことを明らかにした。日本国内の寄生虫症発生動向に関わる調査として、北海道のエキノコックス症調査に用いる糞便のDNA診断の有用性を検討し、治療効果には価値の高いことがわかった。ベクターについても都市部のアカイエカの越冬生態を調査し、埼玉県内住宅地の暗渠にてアカイエカが越冬している事実が判明した。寄生虫症流行地の対策に関係する手法として地域参加型の住血吸虫症対策モデルが検討され、また肝吸虫症流行フィールドでは住民の意識調査を行い、寄生虫感染に関する全般的な知識の欠落と習慣・行動の問題を指摘した。

#### D. 考察

アジアの寄生虫症流行には複雑な社会背景の下で多種多様な疾患が関わっている。それらの問題を解決するために単一のアプローチで済むことは考えられない。現状の問題点として認識しなくてはならないこととして、第一に寄生虫感染症の宿主・寄生体相互作用が未解明であること、第二には、それに関連して寄生虫症の診断法や治療法が未整備であること、第三に、その結果として必ずしも有効な疾病対策事業が実施できていないことが挙げられる。第一の問題として含まれる寄生適応機構は最近ではかなり詳細な分子的なエビデンスが蓄積されてきたが、研究手法の問題から多くが原虫感染について解析が進められてきた。今年度の研究でRNAiによる住血吸虫Prxのノックダウン実験が可能であることが示され、今後の蠕虫症研究の新たな展開の期待が高まった。原虫で進められてきたようなアプローチがある程度蠕虫についても応用が可能と思われ、蠕虫寄生現象の分子的解明今後の現実的な課題として明確となったと思われる。

そのような分子情報の解明は疾患の予防・治療に応用が図られなくてはならない。第二の問題として挙げた寄生虫症治療薬や

珍談法開発の問題には標的分子の同定が必須である。その意味で本研究班が採った5つのアプローチの内、①②と④は密接に関係するものである。今年度の研究では新規原虫症治療薬としてアスコフラノンについて基礎的解明が進んだが、同剤がトリパノソーマ科原虫のみでなく、クリプトスポリジウムなどにも効果の期待できることを考えると、寄生適応の決定分子の同定が今後の治療薬標的として理解され、ひいては創薬リード化合物の開発に繋がることが期待される。また、既存の抗寄生虫薬にはその薬効機序解明が不十分なものも多い。マラリア治療薬として注目されるアトバコンも今年度の研究でマラリア原虫ミトコンドリアの複合体IIIを標的とすることが明らかとなったが、薬効機序の正確な解明があつて初めて薬剤耐性監視にも応用がなされることから、今後もそのような研究が継続されなくてはならない。その意味では多くの蠕虫症治療薬も研究対象として取り上げる必要がある。当面の問題は多くの幼虫移行症治療薬が未開発であることや、住血吸虫について報告が見られるようになってきた特効薬プラジカンテル耐性寄生虫出現の監視と克服が危急の課題といつてよい。

それらの問題は最終的に有効な寄生虫対策法が未整備である実情に辿りつく。現状では寄生虫対策の多くが感染者の薬剤治療によることは、診断法や治療法の未整備が直接対策事業を困難なものにする原因となっている。寄生虫症のワクチンが一切実用化されていないことを考えると、当面は従来通りの戦略に頼ることになるので、治療薬開発や診断法開発を積極的に進める必要がある。今年度示された尿ELISAや保虫宿主検出のための糞便DNA検査などは現状の改善には大きな貢献となり得るものである。しかし寄生虫感染症が一般に住民の文化・風習とも密接に関係した流行基盤に立つことも事実であり、国際寄生虫対策の観点からは寄生虫感染回避に直接結びつく知識の普及とそれに基づく行動変容の推進も図るべきであり、今年度の調査でもその点の問題は明らかにされた。

最後に、感染症克服の切り札はやはりワ



ワクチン開発であり、本研究課題でもマラリアワクチン開発を中心に検討を進めた。寄生虫感染ではウイルスや細菌感染に見られるような「二度なし現象」が殆ど成立しないため、感染防御のためのワクチン開発は理論的にはパラドックスに立つものであるが、部分免疫でも賦活することにより集団内の流行度を軽減して最終的に流行維持の閾値を下廻る状況を誘導することは可能である。そのためにもワクチン開発の検討は今後も継続して、今年度の研究に示されたように従来のアプローチの欠点を補うことを進め、さらにコムギ胚芽システムで示されたように、マラリア原虫のようにコドン利用が偏位した寄生虫のものでも安定してリコンビナント分子が作製できるようになったことも大きな進歩であった。

本研究事業の重要な課題である国際医学協力の観点でも、寄生虫症対策に国際協力は不可欠であり、今年度の本課題においても多くの国際共同研究の下で成果が上がっている。赤痢アメーバのRabタンパク質の地理分離株との関係、熱帯熱マラリア原虫の遺伝子多型の誘導機構の解明、三日熱マラリア伝搬阻止ワクチン開発などは日・米・アジアの協力を通じて成果が上がってきている。今後の同様のスキームをより積極的に構築して研究を推進することが重要である。

#### E. 結論

アジアの寄生虫症流行制圧のための基礎的・応用的研究を実施した。アジアには原虫感染症、蠕虫感染症など多様な寄生虫症が流行しているが、マラリア、トリパノソーマ、リーシュマニア、赤痢アメーバ、トキソプラズマ、住血吸虫、フィラリア、腸管寄生線虫などについて寄生適応に関わる分子の探索とその治療・予防への応用について知見を新たにした。ワクチン開発についても手がけ、マラリアのワクチン開発に必要な基礎的条件整備が進んだ。それらの知見を今後如何に疾病対策に活用するかは課題であるが、流行地の疫学情報を整備し、地域住民の教育や簡便な検査法を開発して新たな科学情報を直ちに疾病対策に活用す

るスキームにつなげるように図った。今後はアジアや米国など汎太平洋レベルの共同研究としてこれらの課題解明を推進し、わが国を含むアジア地域住民の健康・福祉に貢献する耐性構築の重要性も認識した。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Osada Y, Kumagai T, Hato M, Suzuki T, El-Malky M, Asahi H, Kanazawa T, Ohta N.: Establishment of *Schistosoma japonicum* calpain-specific mouse T cell hybridoma and identification of a T cell epitope that stimulates IFN $\gamma$  production. *Vaccine*, 23:2813-2819, 2005.

Sasaki Y, Yoshimoto T, Maruyama H, Tegoshi T, Ohta N, Arizono N, Nakanishi K.: IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J Exp Med*, 202: 607-616, 2005.

Ohno N, Suzuki M, Matsumoto T, Ohashi T, Murakami S, Ohta N.: Strain differences of the immunostimulatory effect of CpG in OVA-sensitized mice. *Nagoya Med J*, 47: 111-122, 2005.

Inaok D K, Takashima E, Osanai A, Shimizu H, Nara T, Aoki T, Harada S, Kita K.: Expression, purification, and crystallization of *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase complexed with orotate. *Acta Crystallographica*, F61, 875-878, 2005.

Nakamura K, Sakamoto K, Kido Y, Fujimoto Y, Suzuki T, Suzuki M, Yabu Y, Ohta N, Tsuda A, Onuma M, Kita K.: Mutational analysis of the *Trypanosoma vivax* alternative oxidase: the E(X)<sub>6</sub>Y motif is conserved in both mitochondrial alternative oxidase and plastid terminal oxidase and is indispensable for enzyme activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 334, 593-600, 2005.

Mi-ichi F, Miyadera H, Kobayashi T, Takamiya S, Waki S, Iwata S, Shibata S, Kita K.: Parasite mitochondria as a target of chemotherapy: The

inhibitory effect of licochalcone A on the *Plasmodium falciparum* respiratory chain. *Ann New York Acad Sci*, 1056, 46-54, 2005.

Yuasa K, Mi-ichi F, Kobayashi T, Yamanouchi M, Kotera J, Kita K, Omori K.: PfPDE1, a novel cGMP-specific phosphodiesterase, from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Biochem J*, 392, 221-229, 2005.

Yabu Y, Suzuki T, Nihei C, Minagawa N, Hosokawa T, Nagai K, Kita K, Ohta N.: Chemotherapeutic efficacy of ascofuranone in *Trypanosoma vivax*-infected mice without glycerol. *Parasitol Int*, 55, 39-43, 2006.

Sariego I, Annoura T, Nara T, Hashimoto M, Tsubouchi A, Iizumi K, Makiuchi T, Murata E, Kita K, Aoki T.: Genetic diversity and kinetic properties of *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase. *Parasitol Int* 55, 11-16, 2006.

Rungruang T, Kaneko O, Murakami Y, Tsuboi T, Hamamoto H, Akimitsu N, Sekimizu K, Kinoshita T, Torii M.: Erythrocyte surface glycosylphosphatidyl inositol anchored receptor for the malaria parasite. *Mol Biochem Parasitol*, 140:13-21, 2005.

Kaneko O, Yim-Lim B Y S, Iriko H, Ling I T, Otsuki H, Grainger M, Tsuboi T, Adams J H, Mattei D, Holder A A, Torii M.: Apical expression of three RhopH1/Clag proteins as components of the *Plasmodium falciparum* RhopH complex. *Mol Biochem Parasitol*, 143:20-28, 2005.

Arakawa T, Komesu A, Otsuki H, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Matsumoto Y, Tsuji N, Wu Y, Torii M, Tsuboi T.: Nasal immunization with a malaria transmission-blocking vaccine candidate, Pfs25, induces complete protective immunity in mice against field isolates of *Plasmodium falciparum*. *Infect Immun*, 73:7375-7380, 2005.

Ubalee R, Tsukahara T, Kikuchi M, Lum K J, Dzodzomenyo M, Kaneko A, Hirayama K.: Association between a susceptible TNF- $\alpha$  promoter allele and malaria endemicity in Vanuatu. *Tropical Medicine and International*

*Health*, 10: 544-549, 2005.

Dzodzomenyo M, Kaneko A, Kikuchi M, Ubalee R, Osawa H, Tsukahara T, Tanihata T, Perlmann H, Hirayama K, Kobayakawa T.: IL4 polymorphisms and IgE levels on malaria-endemic islands in Vanuatu. *J of Tokyo Women's Medical University*, 75:82-89, 2005.

Takeda M, Kikuchi M, Ubalee R, Na-Bangchang K, Ruangweerayu R, Shibahara S, Imai S, Hirayama K.: Microsatellite Polymorphism in the Heme Oxygenase-1 Gene Promoter is Associated with Susceptibility to Cerebral Malaria in Myanmar. *Jpn J infectious disease*, 58:268-71, 2005.

Yamauchi J, Kawai Y, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Arizono N.: Altered expression of goblet cell- and mucin glycosylation-related genes in the intestinal epithelium during infection with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* in rat. *APMIS* 2006, in press.

Gunawardena NK, Fujimaki Y, Aoki Y, Mishima N, Ezaki T, Uni S, Kimura E.: Differential effects of diethyl-carbamazine, tetracycline and the combination on *Brugia pahangi* adult females in vitro. *Parasitology International*, 54: 253-259, 2005.

Agatsuma T, Iwagami M, Uni S, Takaoka H, Katsumi A, Kimura E, Bain O.: Molecular phylogenetic relationships among seven Japanese species of *Cercopithifilaria*. *Parasitology International*, 54: 195-199, 2005.

Islam MK, Miyoshi T, Yamada M, Tsuji N.: The roundworm *Ascaris suum* pyrophosphatase plays an essential role in worm's molting and development. *Infect Immun*, 73, 1995-2004.

Islam MK, Miyoshi T, Tsuji N.: Vaccination with recombinant *Ascaris suum* 24-kilodalton antigen induces a Th1/Th2-mixed type immune response and confers high levels of protection against challenged *A. suum* lung-stage infection in BALB/c mice. *Int J Parasitol* 35:1023-1030.

Lin R, Li X, Lan C, Yu S, Kawanaka, M.: Investigation on the epidemiological factors of

- Clonorchis sinensis* infection in an area of south China. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 36:114-117, 2005.
- Osada Y, Kumagai T, Hato M, Suzuki T, El-Malky M, Asahi H, Kanazawa T, Ohta N.: Establishment of *Schistosoma japonicum* calpain-specific mouse T cell hybridomas and identification of a T cell epitope that stimulates IFN $\gamma$  production. Vaccine, 23:2813-2819, 2005.
- Osada Y, Kumagai T, Masuda K, Suzuki S, Kanazawa T.: Mutagenicity evaluation of *Schistosoma* spp. extracts by the *umu*-test and V79/HGPRT gene mutation assay. Parasitol Int, 54:29-34, 2005.
- Kumagai T, Maruyama H, Hato M, Ohmae H, Osada Y, Kanazawa T, Ohta N.: *Schistosoma japonicum*: localization of calpain in the penetration glands and secretions of cercariae. Exp Parasitol, 53-57, 2005.
- Shaohong L, Kumagai T, Qinghua A, Xiaolan Y, Ohmae H, Yabu Y, Siwen L, Liyong W, Maruyama H, Ohta N.: Evaluation of the anthelmintic effects of artesunate against experimental *Schistosoma mansoni* infection in mice using different treatment protocols. Parasitol Int, 1:63-8, 2006.
- 安高雄治、金田英子、木須友子、門司和彦、嶋田雅暁：住血吸虫症と感染行動、宮入慶之助記念誌編纂委員会（編）「住血吸虫症と宮入慶之助」九州大学出版会。121-130、2005.
- 門司和彦：文化と疾病の狭間—ケニアで風土病を学ぶ—医学のあゆみ。212：709-714.
- Yano K, Komaki-Yasuda K, Kobayashi T, Takemae T, Kita K, Kano S, Kawazu S: Expression of mRNAs and proteins for peroxiredoxins of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in the blood stage. Parasitol Int, 54: 35-41, 2005
- Sakihama N, Ohmae H, Bakote B, Kawabata M, Hirayama K, Tanabe K.: Limited allelic diversity of *Plasmodium falciparum msp1* from populations in The Solomon Islands, a highly endemic area. Am J Trop Med Hyg, 74: 31-40, 2006.
- Dachlan Y P, Yotopranoto S, Susanto B V, Santoso S H B, Widodo A S, Kusmartisnawati, Sutanto A, Gerudug I K K, Takagi M, Tsuda Y, Tanabe K, Kawamoto F, Yoshinaga K, Kanbara H.: Malaria endemic patterns on Lombok and Sumbawa islands, Indonesia. Trop Med Health, 33:105-113, 2005.
- Yamaguchi N, Fujimori Y, Fujibayashi Y, Kasumoto I, Okamura H, Nakanishi K, Hara H.: Interferon-gamma production by human cord blood monocyte-derived dendritic cells. Annals of Hematology, 84, 423-428, 2005.
- Sasaki Y, Yoshimoto T, Maruyama H, Tegoshi T, Ohta N, Arizono N, Nakanishi K.: IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. J Exp Med, 202:607-616, 2005.
- Okech BA, Arai M, Matsuoka H.: The effects of blood feeding and exogenous supply of tryptophan on the quantities of xanthurenic acid in the salivary glands of *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae). Biochem Biophys Res Commun, 341: 1113-1118, 2006.
- T Rungruang, O Kaneko, Y Murakami, T Tsuboi, H Hamamoto, N Akimitsu, K Sekimizu, T Kinoshita M. Torii : Erythrocyte surface glycosylphosphatidyl inositol anchored receptor for the malaria parasite. Mol Biochem Parasitol, 140:13-21, 2005.
- O Kaneko, B Y S Yim-Lim, H Iriko, I T Ling, H Otsuki, M Grainger, T Tsuboi, J H Adams, D Mattei, A A Holder, M Torii : Apical expression of three RhopH1/Clag proteins as components of the *Plasmodium falciparum* RhopH complex. Mol Biochem Parasitol, 143:20-28, 2005.
- T Arakawa, A Komesu, H Otsuki, J Sattabongkot, R Udomsangpetch, Y Matsumoto, N Tsuji, Y Wu, M Torii, T. Tsuboi : Nasal immunization with a malaria transmission-blocking vaccine candidate, Pfs25, induces

complete protective immunity in mice against field isolates of *Plasmodium falciparum*. Infect Immun, 73:7375-7380, 2005.

Ishii K, Hisaeda H.: The involvement of immunoproteasomes in induction of MHC class I-restricted immunity against Toxoplasma SAG1. Microbe Infect, in press.

Duan S, Hisaeda H. et al.: The ubiquitin-proteasome system plays essential roles in presenting an 8-mer CTL epitope expressed in APC to corresponding CD8<sup>+</sup> T cells. Int Immunol, in press.

Hisaeda H., et al.: Resistance of regulatory T cells to glucocorticoid-induced TNFR family-related protein (GITR) during Plasmodium yoelii infection. Eur J Immunol, 35: 3516-3524, 2005.

Hisaeda H., Yasutomo K, Himeno K: Malaria: immune evasion by parasites. Int J Biochem Cell Biol, 37: 700-706, 2005.

Hashimoto M, N.-Shimada J, Aoki T.: *Trypanosoma cruzi* posttranscriptionally up-regulates and exploits cellular FLIP for inhibition of death-inducing signal. Mol Biol Cell, 16, 3521-3528, 2005.

Hashimoto M, Nakajima-Shimada J, Ishidoh K, Aoki T.: Gene expression profiles in response to Fas stimulation in *Trypanosoma cruzi*-infected host cells. Int J Parasitol, 35, 1587-1594, 2005.

Annoura T, Nara T, Makiuchi T, Hashimoto T, Aoki T.: The origin of dihydroorotate dehydrogenase genes of kinetoplastids, with special reference to their biological significance and adaptation to anaerobic, parasitic conditions. J Mol Evol, 60:113-127, 2005.

Nara T, Kamei Y, Tsubouchi A, Annoura T, Hirota K, Iizumi K, Dohmoto Y, Ono T, Aoki T.: Inhibitory action of marine algae extracts on the *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase activity and on the protozoan growth in mammalian cells. Parasitol Int, 54, 59-64, 2005.

野中成晃：飼い犬のエキノコックス感染とその診断。獣医畜産新報，58巻，341-342、2005。

Nonaka N, Kamiya M, Oku Y.: Towards the control of *Echinococcus multilocularis* in the definitive host in Japan. Parasitology International, 55:S263-S266, 2006.

Boldbaatar D, Xuan X; Battsetseg B, Igarashi I., Battur B, Batsukh Z, Bayambaa B, Fujisaki K.: Epidemiological study of equine piroplasmiasis in Mongolia. Vet Parasitol, 127:29-32, 2005.

Hirata H, Yokoyama N, Xuan X, Fujisaki K, Suzuki N, Igarashi I.: Cloning of a Novel *Babesia equi* Gene Encoding a 158-Kilodalton Protein Useful for Serological Diagnosis. Clin Diagn Lab Immunol, 12:334-338, 2005.

Alhassan A, Pumidonming W, Okamura M, Hirata H, Battsetseg B, Fujisaki K, Yokoyama N, Igarashi I.: Development of a single-round and multiplex PCR method for the simultaneous detection of Okamura M, Yokoyama N, Wickramathilaka NP, Takabatake N, Ikehara Y, Igarashi I. *Babesia caballi* and *Babesia equi* in horse blood. Vet. Parasitol. 129:43-49. 2005.

Okamura M, Yokoyama N, Wickramathilaka NP, Takabatake N, Ikehara Y, Igarashi I.: *Babesia caballi* and *Babesia equi*: Implications of host sialic acids in erythrocyte infection. Exp Parasitol, 110:406-411, 2005.

Bork S, Okamura M, Matsuo T, Kumar S, Yokoyama N, Igarashi I.: Host serum modifies the drug susceptibility of *Babesia bovis* in vitro. Parasitology 130:489-492, 2005.

Ikadai H, Takamatsu Y, Takashiro R, Segawa A, Kudo N, Igarashi I., Oyamada T.: Molecular cloning and characterization of a putative binding protein of *Babesia caballi*. Am J Trop Med Hyg, 73:1135-1138, 2005.

Ikadai H, Tsukada R, Sasaki M, Takashiro R, Yokoyama N, Kudo N, Igarashi I., Oyamada T.: Molecular characterization of a putative protein disulfide isomerase from *Babesia caballi*. Parasitology, 131:775-782, 2005.

Omura M, Yagita K, Izumiyama S, Shimogawara R, Endo T.: Comparative study of

protein profiles on pathogenic and nonpathogenic *Naegleria* species by 2D-PAGE. in preparation.

Saito-Nakano Y, Loftus B J, Hall N, Nozaki T.: The diversity of Rab small GTPases in *Entamoeba histolytica*. *Exp Parasitol*, 110:244-252, 2005.

Mitra B N, Yasuda T, Kobayashi S, Satio-Nakano Y, Nozaki T.: Differences in morphology of phagosomes and kinetics of acidification and degradation in phagosomes between the pathogenic *Entamoeba histolytica* and the non-pathogenic *Entamoeba dispar*. *Cell Motil Cytoskeleton*, 62:84-99, 2005.

Roychoudhury S, Kobayashi M.: New finding on the developmental process of *Ascogregarina taiwanensis* and *Ascogregarina chulicis* in *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc*, in press.

Sawabe K, Hoshino K, Isawa H, Sasaki T, Hayashi T, Tsuda Y, Kurahashi H, Tanabayashi K, Hotta A, Saito T, Yamada A, Kobayashi M.: Detection and Isolation of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses from blow flies collected in the vicinity of aninfected poultry farm in Kyoto, Japan. *J Am Trop Med Hygiene*. in press.

Sasaki T, Poudel S K S, Isawa H, Hayashi T, Seki N, Tomita T, Sawabe K, Kobayashi M.: First molecular evidence of *Bartonella quintana* in *Pediculus humanus capitis* (Phthiraptera: Pediculidae), collected from Nepalese children. *J Med Entomol*, 43:110-112, 2006.

Seki N, Sasaki T, Sawabe K, Sasaki T, Matsuoka M, Arakawa Y, Marui E, Kobayashi M.: Epidemiological studies on *Bartonella quintana* infections among homeless people in Tokyo, Japan. *JJID* 59:31-35, 2006.

津田良夫、比嘉由紀子、伊澤晴彦、星野啓太、澤辺京子、小林睦生：ウエストナイルウイルスの主要媒介蚊を決定する生態的特徴。臨床とウイルス。33：17-21, 2005.

二瓶直子、津田良夫、小林睦生：空中写真

で衛生環境をどこまで読み取れるか。生活と環境、50:48-53, 2005.

小林睦生：新興・再興感染症の流行と環境。生活と環境、50:5、2005.

## 2. 学会発表

大槻茂男、磯村巖、尾藤真由美、森田明理、太田伸生：A/J マウスの *Plasmodium chabaudi* 感染感受性を規定する免疫担当細胞反応動態の検討。第74回日本寄生虫学会、2005年4月、米子市。

Otsuki S, Lu S, Kumagai T, Kanazawa T, Ohta N.: PCR diagnosis of *Schistosoma japonicum* infection: Testing in experimental infections and the field samples. 40<sup>th</sup> Joint Conference of the Parasitic Diseases Pnael, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Washington, DC, Dec. 2005.

大橋（鈴木）光子、鈴木高史、橋本哲男、籾 義貞、羽藤真理子、城戸康年、坂元君年、北 潔、太田伸生：化学療法の標的としての *Trypanosoma cruzi* 原虫呼吸システム解析。第74回日本寄生虫学会総会、平成17年4月。

鈴木高史、大橋（鈴木）光子、籾 義貞、北 潔、太田伸生：アフリカトリパノソーマ原虫におけるグリセロールキナーゼ活性とアスコフラノン、グリセロール併用治療との関連。第74回日本寄生虫学会総会、平成17年4月。

中村公亮、坂元君年、城戸康年、藤本陽子、鈴木高史、籾 義貞、太田伸生、北 潔：アスコフラノン感受性に及ぼす trypanosome alternative oxidase (TAO) の点突然変異に関する研究。第74回日本寄生虫学会総会、平成17年4月。

Tsuboi T, Takeo S, Iriko H, Jin L, Han E-T, Kaneko O, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Sawasaki T, Torii M, Endo Y.: Wheat germ cell-free system: A powerful tool to identify novel vaccine candidates based on the *Plasmodium falciparum* genome database.

ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Takeo S, Iriko H, Jin L, Tsuchimochi M, Han E-T, Kaneko O, Torii M, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Sawasaki T, Endo Y, Tsuboi T. : High-throughput screening for asexual blood stage *Plasmodium falciparum* vaccine candidates. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Iriko H, Takeo S, Jin L, Kaneko O, Torii M, Sattabongkot J, Singh S, Sawasaki T, Endo Y, Tsuboi T.: Screening of novel malaria transmission-blocking vaccine candidates using wheat germ cell-free protein synthesis system. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Iriko H, Kaneko O, Otsuki H, Tsuboi T, Torii M.: Gene conversion and extensive polymorphism of the RhopH1/clag family members in *Plasmodium falciparum*. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

木村理沙、矢野和彦、駒木-安田加奈子、坪井敬文、鳥居本美、狩野繁之、河津信一郎：2-Cys 型ペルオキシレドキシシン(PfTPx-1)欠損熱帯熱マラリア原虫のトランスクリプトーム解析。第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

矢野和彦、駒木-安田加奈子、大槻均、坪井敬文、鳥居本美、狩野繁之、河津信一郎：2-Cys 型ペルオキシレドキシシン(TPx-1)ノックアウトがマラリア原虫の媒介蚊体内発育に及ぼす影響の解析。第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

大槻均、金子修、入子英幸、竹尾暁、坪井敬文、鳥居本美：ネズミマラリア原虫の赤血球結合分子相同体 EBL の局在と病原性。第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

鄭麗、金子修、大野民生、Rungruang T、橘真由美、城石俊彦、鳥居本美：*Plasmodium yoelii* RhopH 複合体の赤血球側レセプター

の同定。第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

橘真由美、鄭麗、馮輝、金子修、鳥居本美：熱帯熱マラリア原虫の翻訳開始コドン周囲の塩基配列と翻訳効率。第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

梁恵賢、有末伸子、三田村俊秀、Udomsangpetch R、坪井敬文、鳥居本美、堀井俊宏：Studies of expressions and polymorphism of the SERA-homologous genes in *Plasmodium vivax*. 第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

入子英幸、竹尾暁、金玲、金子修、鳥居本美、坪井敬文：新規熱帯熱マラリア伝搬阻止ワクチン候補抗原のゲノムワイドな探索。第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

竹尾暁、入子英幸、金玲、金子修、鳥居本美、坪井敬文：熱帯熱マラリア原虫プロテインアレイを利用した新規ワクチン候補抗原分子の探索 第 74 回日本寄生虫学会大会、米子、4/8-9、2005。

Kenji Hirayama : Vaccine and Diagnosis tool development for Schistosomiasis control. 日本熱帯医学会九州支部会、1 月、平成 17 年。

Kenji Hirayama, Chisei Satoh, Megumi Matsuo, Mihoko Kikuchi. Ratawan Ubalee, Takahiro Tsukahara, Koji J. Lum, Akira Kaneko. : Genetic analysis of Malaria selective pressure influenced by variable malaria endemicities of four islands in Vanuatu. US-JAPAN, USA, WC, Dec.8~9, 2005.

Kenji Hirayama: Immunity in Schistosomiasis. : Scientific Working Group Meeting on Schistosomiasis. WHO/TDR, Switzerland, Geneva, 14-16, Nov. 2005.

Ratawan Ubalee, Takahiro Tsukahara, Mihoko Kikuchi, Koji J Lum, Mauli Dzodzomenyo, Akira Kaneko, Kesara Na Bangchang, Kenji Hirayama: Associations between frequencies of

a susceptible TNF- $\alpha$  promoter allele and protective  $\alpha$ -thalassemias and malaria parasite incidence in Vanuatu. XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Medicine and Health in Tropics, Marseille France, September 11~15, 2005.

Arizono N, Kawai Y, Yamauchi J, Yamada M. : Expression of goblet cell/mucin synthesis-related genes during infection with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* in rat. The 11th Korea-Japan Parasitologist's Seminar, Seoul, 2005.

伊藤誠、李志宏、伍衛平、孫徳建、木村英作：フィラリア特異的な尿中 IgG4 抗体を検出する尿 ELISA 法の有用性に関する研究—中国江西省における調査—日本熱帯医学会大会、2005 年 10 月、京都。

Islam MZ, 伊藤誠, Islam Md. Anwar Ul, Ekram ARM Saifuddin, 高木秀和, 橋口義久, 木村英作：Prevalence of *Leishmania donovani* specific urinary antibody in a community in Bangladesh. 日本熱帯医学会大会。2005 年 10 月、京都。

伊藤誠, Weerasooriya MV, 磯貝芳徳, Gunawardena KN, Mudalige PSM, Yahathugoda C, Wickrema D, 木村英作：尿 ELISA 法によるリンパ系フィラリア症集団治療のモニタリング。日本寄生虫学会西日本支部大会、2005 年 11 月、高知。

辻 尚利、藤崎幸蔵：バベシア原虫媒介者のフタトゲチマダニ中腸内生物活性分子の機能解明。第 18 回日本ダニ学会。

三好猛晴、辻 尚利、黄 曉紅、藤崎幸蔵：吸血行動に関与するフタトゲチマダニ *Haemaphysalis longicornis* 由来 cubilin 関連セリンプロテアーゼの遺伝子発現抑制。第 74 回日本寄生虫学会大会。

熊谷 貴、長田 良雄、金澤 保：過酸化水素存在下で誘導される日本住血吸虫 thioredoxin peroxidase の解析。第 74 回日本寄生虫学会大会、2005 年 4 月、米子市。

熊谷 貴、長田 良雄、金澤 保：日本住血吸虫 thioredoxin peroxidase の組織内発現分布。第 58 回日本寄生虫学会南日本支部大会第 55 回日本衛生動物学会南日本支部会合同大会、2005 年、10 月、宮崎市。

熊谷 貴、長田 良雄、金澤 保：日本住血吸虫 thioredoxin peroxidase の組織内分布第 4 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム、2005 年 11 月、東京。

矢野和彦、駒木-安田加奈子、大槻均、坪井敬文、鳥居本美、狩野繁之、河津信一郎：2-Cys 型ペルオキシレドキシシン (Prx) ノックアウトがマラリア原虫の哺乳類及び蚊体内発育に及ぼす影響の解析、第 139 回日本獣医学会、2005。

河津信一郎：マラリア原虫の宿主寄生戦略：酸化ストレスへの適応の分子メカニズム、第 74 回日本寄生虫学会、2005。

田辺和裕、先濱直子、I. Rooth, A. Farnert, A. Bjorkman、平山謙二：熱帯熱マラリア原虫表面抗原における単塩基多型の安定性、第 4 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム、2005.11。

Kazuyuki Tanabe, Naoko Sakihama, Hiroshi Ohmae, Akira Kaneko : Evolution of antigen polymorphisms of malaria parasites in isolated populations、第 7 回日本進化学会、2005.8。

田辺和裕、先濱直子、金子明：熱帯熱マラリア原虫集団に見られる遺伝的可変性。第 74 回日本寄生虫学会大会、2005 年 4 月、米子市。

先濱直子、大前比呂思、田辺和裕：ソロモン諸島における熱帯熱マラリア原虫の抗原多型。第 74 回日本寄生虫学会大会、2005 年 4 月、米子市。

善本知広、中西憲司：蠕虫感染とサイトカイン (Helminth infection and cytokine)。第 74 回日本寄生虫学会大会、2005 年 4 月、米子市。

Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K. (Workshop) (2005) IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. International cytokine society conference 2005, 10.27-31. Korea.

佐々木由紀、善本知広、丸山治彦、太田伸生、有園直樹、中西憲司 (2005) ヴェネズエラ糞線虫 (Sv) 感染防御に対する内因性 IL-18 の役割。第 74 回日本寄生虫学会大会、2005 年 4 月、米子市。

澤木潤子、筒井ひろ子、谷澤隆邦、中西憲司：マウス肝由来 Natural Killer 細胞クローンの Toll like receptor を介した活性化。第 70 回インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2005 年 7 月、京都市。

Yoshimoto, T., Sasaki, Y. and Nakanishi, K. : IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. 第 35 回日本免疫学会総会、2005 年 12 月、横浜市。

新井明治, Okech BA, 松岡裕之：ハマダラカ唾液腺におけるキサントレン酸含量の定量分析。第 57 回日本衛生動物学会大会、2005 年 6 月、札幌市。

松岡裕之, Okech BA, 新井明治：トリプトファン添加によるハマダラカのキサントレン酸含有量の変化。第 57 回日本衛生動物学会大会、2005 年 6 月、札幌市。

服部隆太, 笠原優一, 吉田 元, 新井明治, 松岡裕之：ハマダラカにおけるキサントレン酸含量の定量分析。第 46 回日本熱帯医学会大会、2005 年 10 月、京都市。

吉田 元, 笠原優一, 服部隆太, 新井明治,

松岡裕之：ハマダラカにおけるキサントレン酸含量とマラリアの伝播効率の関係。第 46 回日本熱帯医学会大会、2005 年 10 月、京都市。

Okech BA, Arai M, Matsuoka H: The effects of blood feeding and exogenous supply of L-tryptophan on the salivary gland quantities of xanthurenic acid in *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae). American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 54<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Tsuboi T, Takeo S, Iriko H, Jin L, Han E-T, Kaneko O, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Sawasaki T, Torii M, Endo Y.: Wheat germ cell-free system: A powerful tool to identify novel vaccine candidates based on the *Plasmodium falciparum* genome database. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Takeo S, Iriko H, Jin L, Tsuchimochi M, Han E-T, Kaneko O, Torii M, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Sawasaki T, Endo Y, Tsuboi T.: High-throughput screening for asexual blood stage *Plasmodium falciparum* vaccine candidates. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Iriko H, Takeo S, Jin L, Kaneko O, Torii M, Sattabongkot J, Singh S, Sawasaki T, Endo Y, Tsuboi T.: Screening of novel malaria transmission-blocking vaccine candidates using wheat germ cell-free protein synthesis system. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Iriko H, Kaneko O, Otsuki H, Tsuboi T, Torii M.: Gene conversion and extensive polymorphism of the RhopH1/clag family members in *Plasmodium falciparum*. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.

Han E-T, Seok W-S, Kim Y-S, Tsuboi T, Chai J-Y. : Changing patterns of the reemerging *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. ASTMH 54th annual meeting, Washington, DC, USA, December 11-15, 2005.



木村理沙、矢野和彦、駒木-安田加奈子、坪井敬文、鳥居本美、狩野繁之、河津信一郎：2-Cys 型ペルオキシレドキシシン(PfTPx-1)欠損熱帯熱マラリア原虫のトランスクリプトーム解析。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

矢野和彦、駒木-安田加奈子、大槻均、坪井敬文、鳥居本美、狩野繁之、河津信一郎：2-Cys 型ペルオキシレドキシシン(TPx-1)ノックアウトがマラリア原虫の媒介蚊体内発育に及ぼす影響の解析。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

前田卓哉、齋藤智也、竹尾暁、鈴木寛子、坪井敬文、河津信一郎、竹内勤、浅井隆志：熱帯熱マラリア原虫におけるアピコプラスト型ピルビン酸キナーゼの解析。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

大槻均、金子修、入子英幸、竹尾暁、坪井敬文、鳥居本美：ネズミマラリア原虫の赤血球結合分子相同体 EBL の局在と病原性。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

梁惠賢、有末伸子、三田村俊秀、Udomsangpetch R、坪井敬文、鳥居本美、堀井俊宏：Studies of expressions and polymorphism of the SERA-homologous genes in *Plasmodium vivax*. 第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

入子英幸、竹尾暁、金玲、金子修、鳥居本美、坪井敬文：新規熱帯熱マラリア伝搬阻止ワクチン候補抗原のゲノムワイドな探索。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

竹尾暁、入子英幸、金玲、金子修、鳥居本美、坪井敬文：熱帯熱マラリア原虫プロテインアレイを利用した新規ワクチン候補抗原分子の探索。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

佐藤暖、岡田麻美、繁田泰男、竹尾暁、坪

井敬文、野崎智義：赤痢アメーバの貪食に関連したシステインプロテアーゼ及びシステインプロテアーゼ様タンパク質の解析。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

Hisaeda H, Himeno K. Malaria parasites activate regulatory T cells through innate immune receptors. The 16<sup>th</sup> International Congress for Tropical Medicine and Malaria. 13<sup>th</sup> September 2005, Marseille, France.

井上貴史、金井祐太、野中成晃、片倉賢、神谷正男、奥祐三郎 (2005)：北海道小樽市における駆虫薬入りベイト散布によるキツネの多包条虫感染率の低下。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

佐野隆史、井上貴史、福井大祐、野中成晃、片倉賢、神谷正男、奥祐三郎：野外採取した糞便の Multiplex PCR による排泄動物の鑑別—多包条虫症の動物疫学調査への応用を目的として—。第74回日本寄生虫学会大会、2005年4月、米子市。

Nonaka N, Oku Y, Kamiya M. : Control options for *Echinococcus multilocularis* in Japan from the veterinary point of view. Taeniasis/Cysticercosis and Echinococcosis International Symposium with Focus on Asia and the Pacific and The Third Congress of Federation of Asian Parasitologists focused on Cestode Zoonoses. 5-8 July 2005, Asahikawa.

神廣創太、野中成晃、片倉賢、八木欣平、奥祐三郎 (2005)：駆虫を組み合わせたプレパテント期における多包条虫感染の copro-DNA 診断。第140回日本獣医学会学術集会、2005年9月29～10月2日、鹿児島市。

野中成晃、井上貴史、佐野隆史、片倉賢、福井大祐、奥祐三郎：多包条虫疫学調査への応用を目的とした野外採取糞便の排泄動物鑑別法の検討。第140回日本獣医学会学術集会、2005年9月29～10月2日、鹿児島市。

井上貴史、神廣創太、野中成晃、佐野隆史、片倉賢、奥祐三郎：糞便由来 DNA による糞主動物の鑑別と多包条虫の検出—糞便表面洗浄液を用いて—。第52回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会、2005年10月、江別市。

池田貴子, 野中成晃, 片倉賢, 奥祐三郎 : 都市部に生息するキタキツネ (*Vulpes vulpes shrencki*) の営巣地選択について。第 52 回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会、2005 年 10 月、江別市。

Nonaka N, Oku Y, Kamiya M. : *Echinococcus multilocularis* infection in companion animals in Japan and its related aspects for health risk management. The 20th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 16-20 October 2005, Christchurch New Zealand.

横山直明ほか 6 名 : 硫酸化多糖によるウシバベシア原虫の赤血球深憂阻害効果について。第 74 回日本寄生虫学会、2005 年 4 月、米子市。

大久保和洋ほか 5 名 : *Babesia equi* および *B. caballi* の赤血球侵入におけるカルシウムイオンの関与。第 140 回日本獣医学会、平成 17 年 9 月、鹿児島。

高島規之ほか 4 名 : マウスバベシア原虫共通抗原の探索。第 140 回日本獣医学会、平成 17 年 9 月、鹿児島。

横山直明ほか 7 名 : 難治性原虫感染症に対するオリゴマンノース糖鎖リポソームワクチンの評価。第 140 回日本獣医学会、平成 17 年 9 月、鹿児島。

X Huang, et al. : TAn immunochromatographic test for simultaneous serodiagnosis of both *B. caballi* and *B. equi*. The 20<sup>th</sup> International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, October, 2005, Christchurch, New Zealand.

中野由美子, 津久井久美子, Biswa N. Mitra, 岡田麻美, めで島麻衣, 徳丸文恵, 繁田泰男, 野崎智義 : 赤痢アメーバのリソソーム形成における EhRab7 アイソタイプの解析。第 74 回日本寄生虫学会大会、2005 年 4 月、米子市。

Saito-Nakano Y, Okada M, Mitra B N, Nakada-Tsukui K, Kobayashi S, Nozaki T. : Role of Rab7 isoforms on virulence in *Entamoeba histolytica*. 第 58 回日本細胞生物学会大会、2005 年 6 月、埼玉。

中野由美子, 岡田麻美, 野崎智義 : ゲノム情報から観る赤痢アメーバの膜輸送。第 13 回分子寄生虫学ワークショップ、2005 年 8 月、トムラ。

Sawabe K, Isawa I, Higa Y, Kasai K, Hoshino T, Sasaki Y, Tsuda Y, Kobayashi M. : Host Feeding Patterns of several mosquito species in Japan. National Conference on West Nile Virus in the United States, San Francisco, February 23-24, 2006.

高井憲治, 小熊 讓, 栗原 毅, 小林睦生 : *Anopheles sinensis* 成虫雌の脚白帯対節比の地理的変異。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

津田良夫, 比嘉由紀子, 川田 均, 高木正洋, 小林睦生 : アカイエカとチカイエカの地上における生態の比較調査法。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

津田良夫, 比嘉由紀子, 星野啓太, 葛西真治, 林 利彦, 伊澤晴彦, 駒形 修, 佐々木年則, 澤邊京子, 富田隆史, 倉橋 弘, 二瓶直子, 小林睦生 : 成田空港の周辺 3 地域における疾病媒介蚊相に関する調査結果。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

二瓶直子, 津田良夫, 倉橋 弘, 比嘉由紀子, 駒形 修, 望月貫一郎, 小林睦生 : 住宅地周辺のドライアイストラップ捕集蚊類等の発生状況と環境要因との関係。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

渡辺 護, 小原真弓, 出村尚子, 松澤留美子, 小林睦生 : 富山県における感染症媒介蚊の発生実態調査。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

吉田政弘, 山下敏夫, 小林睦生: 都市域における蚊幼虫発生状況。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

小林睦生, 葛西真治, 伊澤晴彦, 林 利彦, 二瓶直子, 津田良夫: 都市部におけるアカイエカ越冬個体の観察。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

吉田政弘, 山下敏夫, 田所勝巳, 平良常弘, 小林睦生: 都市域における蚊類の越冬調査。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

Sudipta Roychoudhury, Isawa H, Sasaki T, Sawabe K, Kobayashi M.: Molecular variations in SSU rDNA sequences of some species of *Ascogregarina*, the non-pathogenic parasites of mosquitoes. The 57th Annual Meeting of the Japan Society of Medical Entomology and Zoology, June 1-3, 2005. Sapporo.

佐々木年則, 星野啓太, 伊澤晴彦, 澤邊京子, 小林睦生: 蚊体液中に含まれるシアル酸特異的レクチンの質量分析による解析。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

葛西真治, 駒形 修, 正野俊夫, 富田隆史, 倉橋 弘, 澤邊京子, 比嘉由紀子, 津田良夫, 小林睦生, 元木 貢, 高橋朋也, 谷川 力, 吉田政弘, 橋本知幸, 新庄五朗: ACE 遺伝子をマーカーとした日本産 *Culex pipiens* complex の簡易判別法。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

葛西真治, 駒形 修, 正野俊夫, 富田隆史, 津田良夫, 小林睦生, 元木 貢, 高橋朋也, 谷川 力, 吉田政弘, 橋本知幸, 新庄五朗: 2003 年と 2004 年に行ったアカイエカ種群蚊の殺虫剤感受性調査。第 57 回日本衛生動物学会大会、17 年 6 月、札幌市。

小林睦生: 病原体伝播者としてのハエ類「ハエの功罪」。第 44 回日本衛生動物学会東日本支部例会、17 年 7 月、東京。

佐々木年則, 星野啓太, 伊澤晴彦, 澤邊京子, 小林睦生: オオクロヤブカ由来シアル酸特異的レクチンの質量分析による解析。日本比較免疫学会第 17 回学術集、17 年 8 月、東京。

Kobayashi, M.: Mosquito surveillance in urban areas of Japan and blood preference of vector mosquitoes in West Nile fever. Japan -Taiwan Symposium on Zoonotic Diseases, September 7-8, 2005.

津田良夫, 比嘉由紀子, 倉橋 弘, 林 利彦, 星野啓太, 駒形 修, 伊澤晴彦, 葛西真治, 佐々木年則, 富田隆史, 澤邊京子, 二瓶直子, 小林睦生: 都市域における疾病媒介蚊の発生状況調査。日米医学協力寄生虫疾患専門部会・平成 17 年度国内会議、18 年 2 月、東京。

二瓶直子, 津田良夫, 駒形 修, 比嘉由紀子, 倉橋 弘, 望月貫一郎, 小林睦生: 空中写真・都市 GIS による首都圏の感染症媒介蚊の監視。日米医学協力寄生虫疾患専門部会・平成 17 年度国内会議、18 年 2 月、東京。

H. 知的財産権の出願。登録状況  
なし

日本住血吸虫症の病態発現分子解析

分担研究者 太田伸生（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）  
研究協力者 大野伸晃（名古屋市立大学大学院医学研究科）

研究要旨

日本住血吸虫感染においてみられる様々な病態の発症機序に宿主の寄生体に対する特異な免疫応答が関与していることが明らかにされている。特に Th2 応答が優位になることによる宿主の生体防御機構の改変が重要なファクターであると考えられることから、宿主免疫応答を Th2 にシフトさせる分子の検討を行った。日本住血吸虫の可溶性虫卵抗原 (SEA) をアジュバントなしにマウスに点鼻感作すると鼻粘膜局所に強い IL-4 産生がおこり、末梢血では IgE 産生が誘導される。しかし虫卵抗原から Periodate 処理にて糖鎖を除去するとその活性はなくなるため日本住血吸虫感染による宿主 Th2 応答誘導には虫卵の糖鎖が関与することが明らかになった。その Th2 応答誘導能にはマウス系統間に違いがあり、C57BL/6 は高応答性、BALB/c は定応答性であった。このマウス系統差はマンソン住血吸虫の SEA を使った場合の結果と反対であり、同じ住血吸虫感染でも虫種及び宿主の組み合わせにより導かれる病態に違いのあることが強く示唆された。

A. 研究目的

日本住血吸虫の慢性病変として特徴的である肝線維症は肝臓内毛細血管における虫卵周囲肉芽腫の形成が発症の引き金となっている。この虫卵肉芽腫形性は宿主免疫反応であり、Th2 応答が促進的意義を担っていることは実験的に明らかにされていた。一方、そのような Th2 応答を誘導する寄生虫側の責任分子はわかっていないため、予防・治療の基本戦略の構築が進んでいない。虫卵抗原による刺激が宿主の Th2 応答を誘導することはわかっていたが、最近マンソン住血吸虫の可溶性虫卵抗原 (SEA) の主要な構成糖鎖である Lacto-N-fucopentaose III が宿主の Th2 応答に関わっていると報告され日本住血吸虫でも同様の機序が機能しているか否かを検証する必要性が認められるようになった。本分担研究では日本住血吸虫の SEA をアジュバントなしにマウスに点鼻感作し、鼻粘膜リンパ球による IL-4 産生や末梢血 IgE 量上昇などを指標に SEA の糖鎖構造の役割を検討することを行った。さらに糖鎖刺激による Th2 応答誘導にはマウス系統差が存在するとされているので、日本住血吸虫の SEA を使った場合とマンソン住血吸虫の SEA の場合とで違いがあるか否かを検討した。

B. 研究方法

実験には 2 系統のマウス、BALB/c と C57BL/6 を用いた。ともに 6 週齢雌マウスで、軽度麻酔下に日本住血吸虫 SEA を 0.5, 5, 50mg でアジュバントなしに鼻腔粘膜に直接滴下した。この感作処置を 1 週間に 1 回、3 週継続し、2 週間後に 0.1, 1.0, 10 mg の SEA を 7 日間連続で鼻腔に追加感作した。各マウスについて感作前 20 日および追加感作後 27 日に採血し、抗 SEA 抗体を ELISA で測定した。鼻粘膜リンパ球によるサイトカイン産生測定のために鼻周囲組織のコラゲナーゼ処理によって鼻粘膜リンパ球を回収し、 $1 \times 10^6$  個の細胞を *in vitro* で抗原存在下に 48 時間培養し、上清のサイトカイン (IL-4, IL-5, IFN $\gamma$ ) を ELISA にて測定した。感作に用いた SEA は native の試料、metaperiodate 処理 SEA およびその Mock 処理試料を作製した。宿主応答のマウス系統差を検討するために上記 2 系統の他に DBA/2 (H-2<sup>d</sup>)、C57BL/10 (H-2<sup>b</sup>)、B10.D2 (H-2<sup>d</sup>) および B10.H2b (H-2<sup>b</sup>) を用いて同様の感作実験をおこなった。

〔倫理面への配慮〕

本実験は動物実験倫理指針に基づいて計画し、名古屋市立大学動物実験委員会による審査を経て実施承認を得た上で行った。