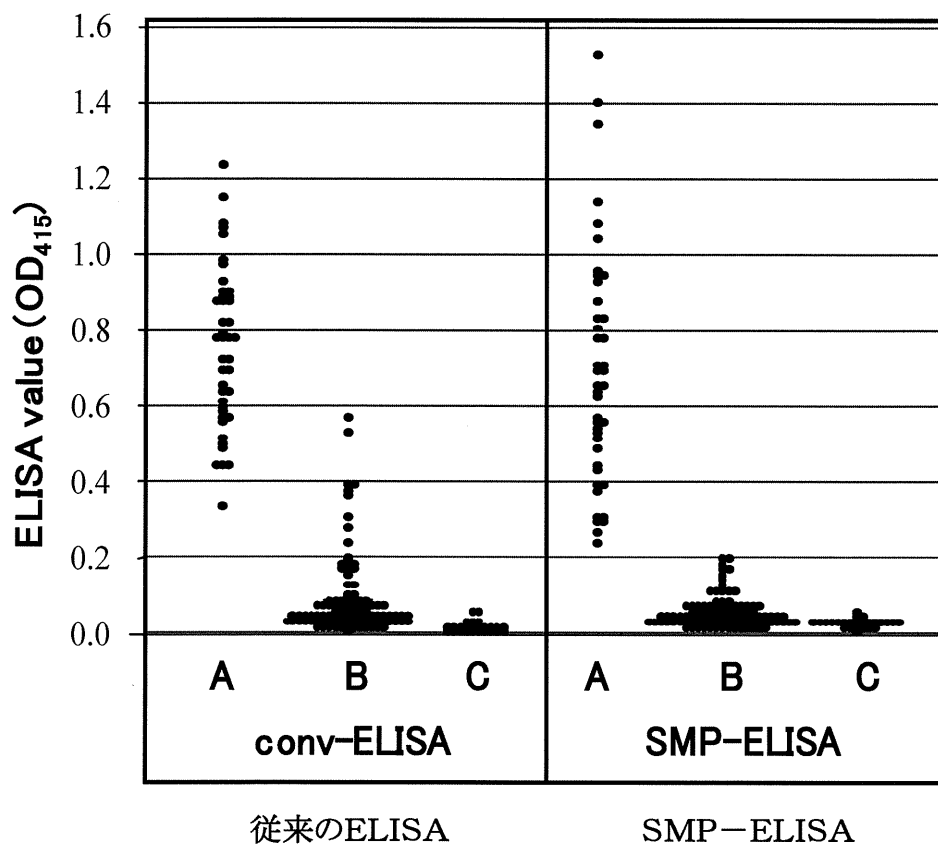


図 メコン住血吸虫症の検査診断における通常の ELISA と SMP-ELISA の比較



A メコン住血吸虫卵陽性者， B メコン住血吸虫卵陰性のカンボジア人対照者  
 ( 数か月以内の消化管寄生線虫の既往歴を有する )， C 日本人対照者  
 ( 寄生蠕虫感染の既往歴はない )

表 ラオス, Van Vieng地域における旅行者の住血吸虫症血清検査の結果 (虫卵抗原でのELISA結果)

年	血清番号	使用抗原 (可溶虫卵抗原)	
		<i>S. mekongi</i>	<i>S. japonicum</i>
2010	1	<u>0.533</u>	0.100
2010	2	<u>0.790</u>	0.129
2010	3	0.034	0.019
2010	4	0.022	0.032
2008	5	0.041	0.018
2008	6	<u>0.607</u>	<u>0.253</u>
2008	7	<u>1.017</u>	<u>0.662</u>
2008	8	0.142	0.152
2008	9	<u>0.565</u>	<u>0.416</u>
2008	10	0.081	0.083
2007	11	0.199	0.037
2006	12	<u>1.146</u>	0.110
2006	13	0.085	0.028
2006	14	0.952	0.163

カットオフ値: 0.200

人獣共通寄生原虫・蠕虫症の寄生適応に関する分子生物学的解析

分担研究者 奈良武司 順天堂大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨:寄生原虫トリパノソーマの生存に必須で解糖系酵素群が集積した特殊化ペルオキシソーム、グリコソームの進化的背景を明らかにするため、トリパノソーマに近縁のディプロネマの生化学的解析を行った。その結果、アルドラーゼのみがペルオキシソーム局在性であり、他の酵素は細胞質およびミトコンドリアに局在していた。以上、酵素の局在に関しトリパノソーマとディプロネマでは異なる進化が起きたことが明らかとなった。

A. 研究目的

新興・再興感染症のなかでもトリパノソーマ症や日本住血吸虫症などの人獣共通寄生虫症では、保虫宿主の存在が流行地での対策を困難なものにしている。本研究では、これら寄生原虫・蠕虫の持つ特異な生物学的特徴を同定・解析し、そこから得られた成果を応用して新規治療薬開発およびワクチン開発を行なうことを最終目的とする。

近年、特殊化したオルガネラ（マイトソーム、ハイドロゲノソーム、グリコソーム等）が寄生原虫で次々に見出され、その生物学的意義ならびに成立過程の解明に向けた研究が世界的に進められている。寄生原虫トリパノソーマ類にのみ見いだされているオルガネラ、グリコソームは解糖系や核酸合成をつかさどり、生存に必須である。グリコソーム局在性酵素はヒトのオルソログとは異なる局在性や生化学的性状を持つことから、トリパノソーマ症治療薬の標的として有望である。グリコソームは、ペルオキシソームと共通する移行シグナル（PTS）を持つなど、両者の生化学的類縁性が示唆されている。

本年度は、トリパノソーマ特異的グリコソームの進化的背景について解析した。ユーグレノゾア生物門のユーグレナ類、ディプロネマ類、およびトリパノソーマ類とボド類からなるキネトプラスチダ類は、進化上この順序で分岐したと考えられている。グリコソームはキネトプラスチダ類に存在する一方、ユーグレナ類には見出されていない。これまで研究から、我々はディプロネマ *Diplonema papillatum* (ATCC 50162) において解糖系第4

酵素アルドラーゼがペルオキシソーム様オルガネラに局在することが明らかにした (Makiuchi, *et al.*, *Protist* 126: 482, 2011)。さらに、本年度はディプロネマのペルオキシソームの精製法を確立し、解糖系酵素群の局在を解析した。

B. 研究方法

ディプロネマ *Diplonema papillatum* (ATCC 50162) アルドラーゼおよび他の解糖系酵素群の細胞内局在について、生化学的解析を行った。培養した *D. papillatum* を破碎後、遠心分離法を用いて核画分、ミトコンドリア画分、細胞質画分、およびペルオキシソーム画分を調製した。得られたペルオキシソーム画分について、さらにスクロース密度勾配遠心分離法を用いてペルオキシソーム画分を生成した。ペルオキシソーム画分については、抗アルドラーゼ抗体を用いた免疫電顕を実施した。 *D. papillatum* の細胞画分について、生化学的解析を用いて解糖系酵素群の局在を同定した。マーカー酵素として、コハク酸:ユビキノン 酸化還元酵素（ミトコンドリア）、酸性フォスファターゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ（細胞質）、アルドラーゼ（ペルオキシソーム）を用いた。

C. 研究結果

トリパノソーマにおいてグリコソームに局在する解糖系酵素のうち、トリオースイソメラーゼ、グリセルアルデヒドデヒドロゲナーゼは細胞質に局在し、フォスフォフルクトキナーゼはミトコンドリア画分に検出された。解糖系初段酵素ヘキソキナーゼはおそらく細

胞質局在性と考えられたが他の画分にも活性が認められた。スクロース密度勾配遠心によって分離された画分のうち、*D. papillatum* アルドラーゼは、 $\delta = 1.23 \text{ g/ml}$ を示す画分に回収され、この値は各種生物で報告されているペルオキシソームの比重に一致した。ALDのペルオキシソームにおける局在について免疫電顕を用いた解析の結果、ALDはペルオキシソームの膜ではなく、内部に局在していることが明らかとなった。

#### D. 考察

本研究から、*D. papillatum*の解糖系はトリパノソーマとは異なり、アルドラーゼのみがペルオキシソーム局在性を示すことが強く示唆された。また、アルドラーゼはペルオキシソーム膜ではなく、その内部に局在することも明らかとなった。アルドラーゼの基質となるフルクトース-1,6-ビスリン酸は膜透過性が低く、解糖系が作動するためにはトランスポーターの存在を仮定する必要がある。一方、*D. papillatum*では解糖系が作動していない可能性もある。すなわち、エネルギー代謝をアミノ酸や脂質に依存することによって解糖系の再編成および機能転換が可能となり、アルドラーゼのペルオキシソーム移行が起きたと考えられる。

これらを考慮すると、グリコソーム成立の背景として、トリパノソーマとディプロネマの共通祖先において、アルドラーゼのペルオキシソーム移行に先立ち解糖系の不活化が起きた可能性が強い。その後、トリパノソーマ類では解糖系の再作動に伴い、アルドラーゼを軸として酵素群のペルオキシソーム局在化が起きたことが考えられる。

#### E. 結論

これまでトリパノソーマ類を含むキネトプラスチダ類に特異的と考えられてきたグリコソームの成立背景について、近縁群のディプロネマ類における解糖系酵素群の局在を解析した結果、トリパノソーマでは解糖系10酵素のうち前半7酵素がグリコソーム局在性であるのに対し、ディプロネマではアルドラーゼのみが小胞局在であり、グリコソーム成立の前段階としてアルドラーゼの孤立化（小胞移行）によって解糖カスケードの遮断が起きた可能性が示唆される。今後、解糖カスケードの遮断の生理的意義を解明するとともにグリコソーム成立に伴う進化イベントを同定し、

オルガネラの機能的多様化をもたらす進化上の原動力を探る。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Makiuchi T, Annoura T, Hashimoto M, Hashimoto T, Aoki T, **Nara T**. Compartmentalization of a glycolytic enzyme in *Diplonema*, a non-kinetoplastid Euglenozoan. *Protist* 162:482–489, 2011

Tajima K, Miura K, Ishiwata T, Takahashi F, Yoshioka M, Minakata K, Murakami A, Sasaki S, Iwakami S, Annoura T, Hashimoto M, **Nara T**, Takahashi K. Sex hormones alter Th1 responses and enhance granuloma formation in the lung. *Respiration* 81:491–498, 2011

Liao CW, Sukati H, **Nara T**, Tsubouchi A, Chou CM, Jian JY, Huang YC, Chang WS, Chiu WT, Huang YH Fan CK. Prevalence of *Schistosoma haematobium* infection among schoolchildren in remote areas devoid of sanitation in Northwestern Swaziland, Southern Africa. *Jap J Inf Dis* 64(4):322–326, 2011

Chu TB, Liao CW, **Nara T**, Huang YC, Chou CM, Liu YH, Fan CK. *Enterobius vermicularis* infection is well controlled among preschool children in nurseries of Taipei City, Taiwan. *Rev Soc Bras Med Trop* in press, 2012

Hashimoto M, Morales J, Fukai Y, Suzuki S, Takamiya S, Tsubouchi A, Inoue S, Inoue M, Kita K, Harada S, Tanaka A, Aoki T, **Nara T**. Critical importance of the de novo pyrimidine biosynthesis pathway for *Trypanosoma cruzi* growth in the mammalian host cell cytoplasm. *Biochem Biophys Res Commun* in press, 2012

**Nara T**, Hashimoto M, Hirawake H, Liao CW, Fukai Y, Suzuki S, Tsubouchi A, Morales J, Takamiya S, Fujimura T, Taka H, Mineki R, Fan CK, Inaoka K, Inoue M, Tanaka A, Harada S, Kita K, Aoki T. Molecular interaction of the first 3 enzymes of the de novo pyrimidine biosynthetic pathway of *Trypanosoma cruzi*. *Biochem Biophys Res Commun* in press, 2012

(太字はcorresponding author)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

厚生労働科学研究補助金（地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業））

「寄生虫疾患の病態解明及びその予防・治療をめぐった研究」

分担研究報告書

人獣共通幼条虫症（脳囊虫症、エキノコックス症）の病態、診断、治療、予防に向けた  
研究

研究分担者 伊藤 亮 旭川医科大学寄生虫学講座

## 研究要旨

人獣共通寄生虫疾患である脳囊虫症とエキノコックス症は、地球規模で環境汚染と流行拡大が年々深刻化しており、WHO によって狂犬病その他とともに **Neglected Zoonotic Diseases** にリストアップされている。本研究では、これらの寄生虫疾患についての免疫、遺伝子診断法の開発、改善と、病原体である寄生虫の遺伝子多型解析ならびに解析結果に基づく感染地域の特定についての研究を前年度からの継続研究として実施した。囊虫症が流行している各国での乾季と雨季とでの住民の移動、難民村、僻村から大都会への住民の移動（出稼ぎ）など、現場での調査を繰り返すことにより、流行地でのリアルタイム検査法の導入と治療、指導・啓発の必要性が明確になってきた。これまで実施してこなかった患者をリアルタイムで検出できる新しい検査法の開発に取り組み、迅速診断キットの開発に着手した。エキノコックス症に関する迅速診断キットの評価研究が進展した。

### A. 研究目的

人獣共通幼条虫症として地球規模で深刻な問題を提示している疾患は、脳囊虫症とエキノコックス症（単包虫症ならびに多包虫症）である。人体寄生テニア属条虫として3種(*Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Taenia asiatica*)が知られているが、これらの中で人体脳囊虫症を引き起こすのは *T. solium* 1種である。本研究では1) これら3種が同所的に分布している地域（タイ、中国）の発見と、3種類遺伝子鑑別法の開発および改善、2) *T. solium* と他の2種テニア条虫との分子系統学的評価、3) 囊虫症流行地での患者、患者検出方法の開発と改善と新しい抗原精製法の開発、4) 遺伝

子解析により患者の感染地域を特定する試みについて研究を展開した。エキノコックス症に関しても同様な遺伝子解析による分類の再検討、種内変異解析、種の起源と地理拡散、血清診断法の改良と評価を試みた。

### B. 研究材料・方法

材料：テニア属条虫症：テニア条虫感染者から駆虫された虫体、糞便、血清ならびに野生動物寄生テニア属条虫虫体

囊虫症：患者ならびに患者から摘出された病巣（囊虫）、血清（患者、患者）、髄液（患者）

エキノコックス症：世界各国（ロシア、中

国、モンゴル、エチオピア、ヨルダン、イラン)において画像診断ならびに外科手術により確定診断がついた単包虫症、多包虫症患者から得られた血清、パラフィン包埋病理標本ならびに野生動物から得られたエタノール固定原頭節、虫卵と成虫

方法：①寄生虫体(虫卵、幼虫、成虫)ならびに宿主糞便からDNAを抽出し、ミトコンドリアDNAと核の遺伝子を解析し、②新たにLAMP法の導入、特に流行地で実施可能な簡便なLAMP法の開発を試み、③抗体検査についても各種遺伝子組み換え抗原を用いてイムノブロット、ELISA、さらに迅速キットを用いる迅速検査を実施した。患畜の検査として流行地でのブタの抗体検査(ELISA)を実施し、迅速キット開発に着手した。

## C. 研究結果

### 1. テニア症・囊虫症研究

1) 特別な装置なしに、流行の現場で実施可能なLAMP法を開発した(Nkouawa et al. in prep.)。

2) 遺伝子解析に基づくテニア条虫(*Taenia saginata*、*Taenia asiatica*)の交雑個体の確認：これまでに既に確認されているタイ以外に、中国からも交雑個体が確認された(業績2; Nkouawa et al. in prep.)。

3) 遺伝子解析に基づく感染地の特定：米国籍のラオス人の囊虫症症例を調べる機会があり、摘出された病理標本を用いた遺伝子解析結果と患者の旅行歴と照らし合わせるにより、感染地域を特定できた(業績3)。

4) アジア型とアフリカ・アメリカ型の識別に有用な新規の遺伝子を発見した(業績4)。

5) 囊虫症の流行地域住民検診に血清検査法を導入し、インドネシアで眼囊虫症症例を確認した(業績5)。

6) マダガスカルに分布している有鉤条虫の遺伝子型を解析した結果、アジア型が太平洋側に、アフリカ型がアフリカ川に分布していること、さらにアジア型とアフリカ型の交雑個体も発見された(Yanagida et al. in prep.)

7) 中国ならびにタイでそれぞれ20隻、19隻の有鉤条虫多数寄生例が見つかった(Kusolsuk et al. in prep.)。

8) テニア症患者からの駆虫薬として漢方(かぼちゃの種とアロカナッツ抽出液)の再評価が試みられた(業績6)。

9) インドネシア、中国の流行地で、肥育されているブタの個体識別調査、抗体検査を実施し、抗体検査に基づき、患畜個体を確認できた(Dharmawan et al. in prep.; Li et al. in prep.)。

10) 囊虫症診断抗原の新しい簡便な精製法(Sako et al. in prep.)と血清と髄液とでの抗体応答に関する比較解析結果が得られた(Sako et al. in prep.)。

11) ヒトならびにブタに利用できる囊虫症に関する迅速イムノクロマトグラフィキットの基本形を開発した(Sako et al. unpublished)。

### 2. エキノコックス症研究

遺伝子解析：

1) 分子系統学的研究：中近東(ヨルダン、イラン)、中国、ペルーから得られた単包条虫(G1)サンプルのミトコンドリア遺伝子多形解析を実施し、中近東由来の寄生虫の遺伝子多型が非常に大きいことが判明した(業績7)。

2) エチオピアのラクダから採取された単包虫のミトコンドリア遺伝子解析から、G6が確認された(業績8)。

3) ロシアの飼い猫から単包虫症(G1)が確認された(業績9)。

4) ロシア、アルタイ地方で確認された多包虫症、単包虫症患者の肝病巣を用いる遺伝子解析を実施した(業績10)。

血清診断学的研究:

1) 血清診断法の開発、診断学的研究:①フランスのWHO臨床エキノコックス症協力センターとの共同研究からフランスにおいて約20年経過観察してきた多包虫症例の病勢、病態のフォローアップにEm18-ELISAが役立つこと(業績11)、スイスで市販されているEm2plus-ELISAと迅速イムノクロマトキット(業績12)を用い、感度、特異性に関する比較解析研究からイムノクロマトキットの信頼性が非常に高いことが判明した(Knapp et al. in prep.)。②中国におけるエキノコックス症経過観察症例における画像診断と血清診断成績が報告された(業績13)。③遺伝子組み換えAntigen B8/1を用いたイラン人を対象とした単包虫症血清診断成績が報告された(業績14)。

2) 症例報告:日本人女性がイギリス滞在中に単包虫症に罹患した症例(業績15)、日本人の条虫症に関するカプセル内視鏡による観察症例(業績16)、外国人の囊虫症例(業績17)を発表した。他に、国内での多包虫症症例報告を準備している。

### 3. 疫学研究その他

1) 2011年2月に実施したタイとミャンマーの国境地域のカレン族難民村でのテニ

ア症調査から多くの有鉤条虫症感染者が確認されたが、同年5月に駆虫を目的として再調査を試み、感染者がほとんど全員バンコックに出稼ぎに出てしまった現実を知らされた(業績18)。

2) 2011年1月と9月に実施したインドネシア、バリ島の僻村で、眼囊虫症患者(業績5)、有鉤条虫感染者を確認し、同地域でのリアルタイムブタ検査法の導入に踏み切った。その結果、有鉤条虫症患者の隣の家で肥育されていたブタが濃厚感染していることが検査から強く疑われ、剖検によりそれが確認された(Dharmawan et al. in prep.)。

3) 2011年10月に中国、四川省、チベット族の居住地(雅江県)でも、ブタの検査を実施し、抗体陽性個体のうち、強陽性の1頭と中等度陽性の1頭を購入し、2頭とも有鉤囊虫に感染していることが確認された。興味深いことは、上記の3頭の豚では全例で脳からも囊虫が検出された事実である(Li et al. in prep.)。

4) インドで有鉤条虫に感染し、年余にわたる虫卵排出と、自家感染による囊虫症を引き起こした日本人症例に遭遇し、患者の家族ならびに会社の同僚について囊虫症の2次感染の有無を血清検査、テニア症についてLAMP検査その他を実施し(Kobayashi et al. in prep.)、国内での2次感染予防、阻止に向けた基礎資料として、日本における囊虫症症例報告を解析し、現在の日本の状況と問題点を考察する総説をまとめた(業績19)。

5) エキノコックス属ならびにテニア属条虫に関する分類学的再考察論文(業績20)を発表した。

6) 多包虫症に関する新しい化学療法の開発基礎研究として新規のシステインペプチターゼのクローニングと生理活性解析を行った(業績 21)。

#### D. E. 考察と結論

患者、患者確認に必要な血清抗体検査法、遺伝子検査法の改善、開発に取り組み、感染者と感染動物の検出精度が大きく向上し、流行の現場においてリアルタイムで役立つ検査法をほぼ確立することができ、関連の総説論文を発表した(業績 22-24)。今後は流行現場でのさらなる評価研究が必要である。グローバリゼーションの波により、途上国から先進国への病原体の持ち込みが日常的に起こり得る時代である。囊虫症対策には流行地でのリアルタイムの検査、確認、住民ならびに保健所関係者への啓発が不可欠である(業績 19)。

北海道の地方病であるエキノコックス症について我々が確立した検査法(RecEm18-ELISA、-Immunoblot)は、欧米の専門機関との共同研究から世界最高水準との国際評価を得ている。さらに、アドテック(株)と共同で開発した簡便な迅速イムノクロマト診断キットの外部評価が得られている(業績 12; Knapp et al. in prep.)。このキットは特別な経験や施設を必要とせず、受診時間内にリアルタイムで結果を出せる。国内症例で、陽性であればほぼ100%多包虫症と診断できる精度である。30年前に1度だけ1週間のバスツアーで北海道を訪問し、1昨年、確定診断がつかずに外科治療を受け、多包虫症と確定された症例がある(Amano et al. in prep)。国内では北海道の地方病として知

られているが、北海道全域で環境汚染が進んでしまった現状では、道民の感染者増加のみならず、道外から北海道を訪問するすべてのヒト(観光客、ビジネスマン、他)が北海道内で感染する機会は日本人、外国人を問わず、今後急増することが懸念される。それゆえ、北海道外の全国病院で診断が確定しない肝疾患では、北海道旅行歴の有無を確かめ、多包虫症の確定あるいは除外の目的で、全国病院のベッドサイドでの迅速キットの利用が推奨される。北海道内での住民健診に積極的に応用すべきであろう。

慢性疾患であり、迅速診断法の導入の必要性はないと宣言する関係者が少なくなる。特に政府機関関係者がフランスで市販されている寄生虫をすりつぶして作製した粗抗原を用いるイムノブロットキットとその判定基準を国内での判定基準に置き換えようとする安易な活動は厳に慎まなければならない。格段に信頼性が向上した技術が開発され、特殊な専門家、施設を必要としない時代であり、合理化、効率化が求められる現在、技術の進展を客観的に評価し、国民、道民本位の検査システムを抜本的に再検討すべき時代であろう。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 著書

1. Flisser A, Craig PS, Ito A. Chapter 51: Cysticercosis and Taeniosis: *Taenia solium*, *Taenia saginata* and *Taenia asiatica*. In: Oxford Textbooks of Zoonoses (eds. By Palmer SR,



Lord Soulsby, Torgerson PR, Brown DWG), 627-644. Oxford University Press, 2011.

## 論文

2. Yamane K et al. Recent hybridization between *Taenia asiatica* and *Taenia saginata*. *Parasitol Int* 2012; in press. 印刷物なし
3. Jongwutiwes U et al. Isolated intradural- extramedullary spinal cysticercosis: a case report. *J Travel Med* 2011; 18: 284-287.
4. Sato MO et al. A possible nuclear DNA marker to differentiate the two geographic genotypes of *Taenia solium* tapeworms. *Parasitol Int* 2011; 60: 108-110.
5. Swastika K et al. An ocular cysticercosis in Bali, Indonesia caused by *Taenia solium* Asian genotype. *Parasitol Int* 2012; in press.
6. Li T et al. Usefulness of pumpkin seeds combined with areca nut extract in community-based treatment of human taeniasis in northwest Sichuan province. *Acta Trop* submitted. 投稿中
7. Yanagida T et al. Genetic polymorphisms of *Echinococcus granulosus* in the Middle East. *Parasitol Int* submitted. 投稿中
8. Hailemariam Z et al. Molecular identification of unilocular hydatid cysts from domestic ungulates in Ethiopia: implications for human infections. *Parasitol Int* 2012; in press. 印刷物なし
9. Konyaev SV et al. The first report on cystic echinococcosis in a cat caused by *Echinococcus granulosus* s.str. with molecular confirmation. *J Helminthol* 2011; 20: 1-4. 校正中
10. Konyaev SV et al. Molecular identification of human echinococcosis in Altai region, Russia. *Parasitol Int* submitted. 投稿中
11. Bresson-Hadni S et al. Should possible recurrence of disease contraindicate liver transplantation in patients with end-stage alveolar echinococcosis? A 20-year follow-up study. *Liver Transplant* 2011; 17: 855-865.
12. Sako Y et al. Immunochromatographic test with recombinant Em18 antigen for the follow-up study of alveolar Echinococcosis. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 1302-1305.
13. Li T et al. Post-treatment follow-up study of abdominal cystic echinococcosis in Tibetan communities of northwest Sichuan Province, China. *PLoS NTD* 2011; 5(10): e1364.
14. Mohammadzadeh T et al. Comparison of the usefulness of hydatid cyst fluid, native antigen B and recombinant antigen B8/1 for serological detection of cystic echinococcosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; in press. 印刷物なし
15. Nakamura K et al. A case of pulmonary and hepatic cystic Echinococcosis of CE1 stage in a healthy Japanese female that was suspected to have been acquired during her stay in the United Kingdom. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 456-459.
16. Nomura Y et al. Capsule endoscopy is a feasible procedure for identifying a *Diphyllobothrium nihonkaiense* infection and determining the indications for vermifuge treatment. *BMJ Case Reports* 2011; doi:10.1136/bcr.05.2010.3023.
17. Maeda T et al. Neurocysticercosis case with tuberculoma-like epithelioid granuloma strongly suspected by serology and confirmed by mitochondrial DNA. *BMJ Case Reports* 2011; doi:10.1136/bcr.04.2011.4125.
18. Ito A et al. The first workshop on towards the control of cestode zoonoses in Asia/Africa. *Parasit Vectors* 4:114, 2011.

19. Yanagida T, Sako Y, Nakao M, Nakaya K, Ito A. Mini Review: Taeniasis and cysticercosis due to *Taenia solium* in Japan. *Parasit Vectors* 2012; 5, 18.
20. Knapp J et al. Phylogenetic relationship within Echinococcus and Taenia tapeworms (Cestoda: Teaniidae): an inference from nuclear protein-coding genes. *Mol Phylogenet Evolution* 2011; 61: 628-738.
21. Sako Y et al. *Echinococcus multilocularis*: identification and functional characterization of cathepsin B-like peptidases from metacestode. *Exp Parasitol* 2011; 127: 693-701.
22. Brunetti E et al. Cystic Echinococcosis: chronic, complex, and still neglected. *PLoS NTD* 2011; 5: e1146.
23. Wandra T et al. Taeniasis/cysticercosis in Bali, Indonesia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2011; 42: 793-802.
24. Nkouawa A et al. Serological and molecular tools to detect neurologic parasitic zoonoses in rural Cameroon. *Southeast Asina J Trop Med Public Health* 2011; 42: 1365-1374.

#### 学会発表

省略

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kajihara N, <u>Hirayama K.</u>	The War against a Regional Disease in Japan A History of the Eradication of <i>Schistosomiasis japonica</i> .	Trop Med Health.	Suppl 1	3-44	2011
Cherif MS, Shuaibu MN, Kurosaki T, Helegbe GK, Kikuchi M, Yanagi T, Tsuboi T, Sasaki H, <u>Hirayama K.</u>	Immunogenicity of novel nanoparticle-coated MSP-1 C-terminus malaria DNA vaccine using different routes of administration.	Vaccine	29(48)	9038-50	2011.
Yamazaki A, Yasunami M, Ofori M, Horie H, Kikuchi M, Helegbe G, Takaki A, Ishii K, Omar AH, Akanmori BD, <u>Hirayama K.</u>	Human leukocyte antigen class I polymorphisms influence the mild clinical manifestation of <i>Plasmodium falciparum</i> infection in Ghanaian children.	Hum Immunol.	72(10).	881-8	2011
Huy NT, Hamada M, Kikuchi M, Lan NT, Yasunami M, Zamora J, <u>Hirayama K.</u>	Association of HLA and post-schistosomal hepatic disorder: a systematic review and meta-analysis.	Parasitol Int.	60(4)	347-56	2011
Hikosaka, K., Nakai, Y., Watanabe, Y., Tachibana, S., Arisue, N., Palacpac, N. M., Toyama, T., Honma, H., Horii, T., <u>Kita, K.</u> and Tanabe, K.	Concatenated mitochondrial DNA of the coccidian parasite <i>Eimeria tenella</i>	Mitochondrion	11	273-278	2011
Hikosaka, K., Watanabe, Y., Kobayashi, F., Waki S., <u>Kita, K.</u> and Tanabe, K.	Highly conserved gene arrangement of the mitochondrial genomes of 23 <i>Plasmodium</i> species	Parasitol. Int.	60	175-180	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori, M., Morimoto, H., Kim, Y-P., Ui, H., Nonaka, K., Masuma, R., Sakamoto, S., <u>Kita, K.</u> , Tomoda, H., Shiomi, K. and Omura, S.	Ukulactones A and B, new NADH-fumarate reductase inhibitors produced by <i>Penicillium</i> sp. FKI- 3389.	Tetrahedron	67	6582-6586	2011
<u>Nara, T.</u> , Hashimoto, M. Hirawake, H., Liao, C-W., Fukai, Y., Suzuki, S., Tsubouchi, A., Morales, J., Takamiya, S., Fujimura, T., Taka, H., Mineki, R., Fan, C-K., Inaoka, D. K., Inoue, M., Tanaka, A., Harada, S., <u>Kita,</u> <u>K.</u> and Aoki, T.	Molecular interaction of the first 3 enzymes of the <i>de novo</i> pyrimidine biosynthetic pathway of <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Biochem. Biophys. Res. Commun			In press
Hashimoto, M., Morales, J., Fukai, Y., Suzuki, S., Takamiya, S., Tsubouchi, A., Inoue, S., Inoue, M., <u>Kita, K.</u> , Harada, S., Tanaka, A., Aoki, T. and <u>Nara, T.</u>	Critical importance of the <i>de novo</i> pyrimidine biosynthesis pathway for <i>Trypanosoma cruzi</i> growth in the mammalian host cell cytoplasm.	Biochem. Biophys. Res. Commun			In press
Sakai, C., Tomitsuk, E., Esumi, H., Harada, S. and <u>Kita, K.</u>	Mitochondrial fumarate reductase as a target of chemotherapy: from parasites to cancer cells.	Biochim. Biophys. Acta			In press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Moritoshi Iwagami, Megumi Fukumoto, Seung-Young Hwang, So-Hee Kim, Weon-Gyu Kho, <u>Shigeyuki Kano</u> .	Population structure and transmission dynamics of <i>Plasmodium vivax</i> in the Republic of Korea based on microsatellite DNA analysis.	PLoS Neglected Tropical Diseases			2012 In press (accepted for publication)
Rui E, Fernandez-Becerra C, Takeo S, Sanz S, Lacerda MV, <u>Tsuboi T</u> , Del Portillo HA	<i>Plasmodium vivax</i> : comparison of immunogenicity among proteins expressed in the cell-free systems of Escherichia coli and wheat germ by suspension array assays	Malar J.	10	192	2011
Miyata T, Harakuni T, <u>Tsuboi T</u> , Sattabongkot J, Ikehara A, Tachibana M, Torii M, Matsuzaki G, Arakawa T	Tricomponent immunopotentiating system (TIPS) as a novel molecular design strategy for malaria vaccine development	Infect Immun.	79	4260-4275	2011
Arumugam TU, Takeo S, Yamasaki T, Thonkukiatkul A, Miura K, Otsuki H, Zhou H, Long CA, Sattabongkot J, Thompson J, Wilson DW, Beeson JG, Healer J, Crabb BS, Cowman AF, Torii M, <u>Tsuboi T</u>	Discovery of GAMA, a <i>Plasmodium falciparum</i> merozoite micronemal protein, as a novel blood-stage vaccine candidate antigen	Infect Immun.	79	4523-4532	2011
Husain, A., Jeelani, G., Sato, D., and <u>Nozaki, T.</u>	Global Analysis of gene expression in response to L-cysteine deprivation in the anaerobic protozoan parasite <i>Entamoeba histolytica</i> .	BMC Genomics	12	275	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kimura E.</u>	The global programme to eliminate lymphatic filariasis: History and achievements with special reference to annual single-dose treatment with diethylcarbamazine in Samoa and Fiji	Trop Med Health	39	17-30	2011
Itoh M, Weerasooriya MV, Yahathugoda TC, Takagi H, Samarawickrema WA, Nagaoka F, <u>Kimura E</u>	Effects of 5 rounds of mass drug administration with diethylcarbamazine and albendazole on filaria-specific IgG4 titers in urine: 6-year follow-up study in Sri Lanka	Parasitol Int	60	393-397	2011
Takagi H, Itoh M, Kasai S, Yahathugoda TC, Weerasooriya WA, <u>Kimura E</u>	Development of loop-mediated isothermal amplification method for detecting <i>Wuchereria bancrofti</i> DNA in human blood and vector mosquitoes	Parasitol Int	60	493-497	2011
Anisuzzaman, Islam MK, Alim MA, Miyoshi T, Hatta T, Yamaji K, Matsumoto Y, Fujisaki K, <u>Tsuji N.</u>	Longistatin, a novel plasminogen activator from vector ticks, is resistant to plasminogen activator inhibitor-1.	Biochem Biophys Res Commun	413	599-604	2011
T. Seki, Kumagai T, Kwansa-Bentum B, Furushima-Shimogawara R, Anyan WK, Miyazawa Y, Iwakura Y, <u>Ohta N.</u>	IL-4 and IL-13 suppress excessive neutrophil infiltration and hepatocyte damage during acute murine schistosomiasis japonica.	Infection and Immunity.	80(1)	159.	2012
Osada Y, <u>Kanazawa T.</u>	Schistosome: its benefit and harm in patients suffering from concomitant diseases.	J Biomed Biotechnol.		264173	Epub 2011.

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imai K, Koibuchi T, Kumagai T, Maeda T, Osada Y, <u>Ohta N</u> , Koga M, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T.	Cerebral schistosomiasis due to <i>Schistosoma haematobium</i> confirmed by PCR analysis of brain specimen.	J Clin Microbiol.	vol.49, no.10	3703-3706	2011
Nishizaki C, Nishikawa M, Yata T, Yamada T, Takahashi Y, Oku M, Yurimoto H, Sakai Y, <u>Nakanishi K</u> , Takakura Y.	Inhibition of surgical trauma-enhanced peritoneal dissemination of tumor cells by human catalase derivatives in mice.	Free Radic Biol Med	51(3)	773-9	2011
Nakahira M, <u>Nakanishi K</u> .	Requirement of GATA-binding protein 3 for II13 gene expression in IL-18-stimulated Th1 cells.	Int Immunol	23	761-72	2011
Yamamoto DS, Sumitani M, Nagumo H, Yoshida S, <u>Matsuoka H</u>	Induction of anti-sporozoite antibodies by biting of transgenic <i>Anopheles stephensi</i> delivering malarial antigen via blood feeding,	Insect Molecular Biology	21(2)		2012 In press On Line 10 Jan 2012
Moriya-Matsuzaki C, Tu L, Ishida H, Imai T, Suzue K, Hirai M, Tetsutani K, Hamano S, Shimokawa C, and <u>Hisaeda H</u>	A critical role for phagocytosis in resistance to malaria in iron-deficient mice.	Eur. J. Immunol.	41	1365-1375	2011
Kim HJ, Jung BK, Lee JJ, Pyo KH, Choi BI, Kim TW, <u>Hisaeda H</u> , Himeno K, Shin EH, Chai JY	CD8 T-cell activation in mice injected with a plasmid DNA vaccine encoding AMA-1 of the reemerging Korean <i>Plasmodium vivax</i> .	Korean J. Parasitol.	49	85-90	2011



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida H, Matsuzaki- Moriya C, Imai T, Yanagisawa K, Nojima Y, Suzue K, Hirai M, Iwakura Y, Yoshimura A, Hamano S, Shimokawa C, and <u>Hisaeda H</u>	Development of experimental cerebral malaria is independent of IL-23 and IL-17.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	402:	790-795,	2010.
Tamura, T., Kimura, K., Yuda, M., <u>Yui, K.</u>	Prevention of Experimental Cerebral Malaria by Flt3 Ligand during Infection with <i>Plasmodium berghei</i> ANKA	Infection and Immunity	79 (10)	3947- 3956	2011.
Sungkapong T, Culleton R, Yahata K, Tachibana M, Ruengveerayuth R, Udomsangpetch R, <u>Torii M,</u> <u>Tsuboi T,</u> <u>Sattabongkot J,</u> <u>Kaneko O,</u> Chotivanich K.	Humoral immune responses to <i>Plasmodium vivax</i> subtelomeric transmembrane proteins in Thailand.	The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health	42(6)	1313-1321	2011
Tsumori Y, Ndounga M, Sunahara T, Hayashida N, Inoue M, Nakazawa S, Casimiro P, Isozumi R, Uemura H, Tanabe K, <u>Kaneko O,</u> Culleton R.	<i>Plasmodium falciparum</i> : Differential selection of drug resistance alleles in contiguous urban and peri-urban areas of Brazzaville, Republic of Congo.	PLoS ONE	6(8)	e23430	2011
Li J, Pattaradilokrat S, Zhu F, Jiang H, Liu S, Hong L, Fu Y, Koo L, Xu W, Pan W, Carlton JM, <u>Kaneko O,</u> Carter R, Wootton JC, Su XZ.	Linkage maps from multiple genetic crosses and loci linked to growth- related virulent phenotype in <i>Plasmodium yoelii</i> .	Proc Natl Acad Sci USA	108(31)	E374-82	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Alexandre JSF, Kaewthamasorn, Yahata K, Nakazawa S, <u>Kaneko O.</u>	Positive selection on the <i>Plasmodium falciparum</i> <i>clag2</i> gene encoding a component of the erythrocyte-binding rhoptry protein complex.	Trop Med Health	39(3)	77-82	2011
Alexandre JSF, Yahata K, Kawai S, <u>Torii M.</u> , <u>Kaneko O.</u>	PEXEL-independent trafficking of <i>Plasmodium falciparum</i> SURFIN <sub>4.2</sub> to the parasite-infected red blood cell and Maurer's clefts.	Parasitol Int	60(3)	13-20	2011
Kamata, M., Hagiwara, J., Hokari, T., Suzuki, C., Fujino, R., Kobayashi, S., <u>Kim, H.-S.</u> and Wataya, Y..	Applications of triphenylpyrylium salt-sensitized electron transfer photo-oxygenation reactions to the synthesis of benzo-fused 1,4-diaryl-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]octanes as new antimalarial cyclic peroxides.	Research on Chemical Intermediate			2011 In press
Sato, A., Kawai, S., Hiramoto, A., Morita, M., Tanigawa, N., Nakase, Y., Komichi, Y., Matsumoto M., Hiraoka, O., Hiramoto, K., Tokuhara, H., Masuyama, A., Nojima, M., Higaki, K., Hayatsu, H., Wataya, Y., and <u>Kim, H.-S.</u>	Antimalarial activity of endoperoxide compound 6-(1,2,6,7-tetraoxaspiro[7.11]nonadec-4-yl)hexan-1-ol.	Parasitology Intertional	60(4),	488-492,	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato, A., Hiramoto, A., Morita, M., Matsumoto, M., Komichi, Y., Nakase, Y., Tanigawa, N., Hiraoka, O., Hiramoto, K.,] Hayatsu, H., Higaki, K., Kawai, A., Masuyama, A., Nojima, M., Wataya, Y., and <u>Kim, H.-S.</u>	Antimalarial activity of endoperoxide compound 6-(1,2,6,7-tetraoxaspiro[7.11]nonadec-4-yl)hexan-1-ol.	Parasitology International	60(3)	270-273	2011
Taniguchi, T., Kumagai, T., Shimogawara, R., Ichinose, S., Hiramoto, A., Sato, A., Morita, M., Nojima, M., <u>Kim, H.-S.</u> , Wataya, Y., <u>Ohta, N.</u>	Schistosomicidal and antifecundity effects of oral treatment of synthetic endoperoxide N-89.	Parasitology International	60(3)	231-236	2011
Nonaka N, Nakamura S, Inoue T, Oku Y, <u>Katakura K.</u> Matsumoto J, Mathis A, Chembesofu M, Phiri IGK	Coprological survey of alimentary tract parasites in dogs from Zambia and evaluation of a coproantigen assay for canine echinococcosis	Ann Trop Med Parasito	105	521-530	2011
Armua-Fernandez MT, Nonaka N, Sakurai T, Nakamura S, Gottstein B, Deplazes P, Phiri IGK, <u>Katakura K.</u> Oku Y	Development of PCR/dot blot assay for specific detection and differentiation of taeniid cestode eggs in canids	Parasitol Int	60	84-89	2011
Ichikawa M, Bawn S, Maw NN, Htun LL, Thein M, Gyi A, Sunn K, <u>Katakura K.</u> Itagaki T	Characterization of <i>Fasciola</i> spp. in Myanmar on the basis of spermatogenesis status and nuclear and mitochondrial DNA markers	Parasitol Int	60	474-479	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, Kanai Y, Oku Y, Matoba Y, <u>Katakura K</u> , Asakawa M	Morphological and molecular characterization of sylvatic isolates of <i>Trichinella</i> T9 obtained from feral raccoons ( <i>Procyon lotor</i> )	Nematol Res	41	27-29	2011
Elkhateeb A, Tosa Y, Matsuura H, Nabeta K, <u>Katakura K</u>	Antitrypanosomal activities of acetylated bruceines A and C; a structure–activity relationship study	J Nat Med	66	233-240	2012
Sato M, Yoshimura S, Hirai R, Goto A, Kunii M, Atik N, Sato T, Sato K, Harada R, <u>Shimada J</u> , Hatabu T, Yorifuji H, Harada A.	The role of VAMP7/TI-VAMP in cell polarity and lysosomal exocytosis in vivo.	Traffic	12	1383-93	2011
Yoshida A, Nagayasu E, Horii Y, <u>Maruyama H</u>	A novel C-type lectin identified by EST analysis in tissue migratory larvae of <i>Ascaris suum</i>	Parasitol Res		DOI 10.1007/s0 0436-011- 2677-9	2011 In press
Izumikawa K, Kohno Y, Izumikawa K, Hara K, Hayashi H, <u>Maruyama H</u> , Kohno S	Eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans possibly caused by <i>Ascaris suum</i> : a case report and review of recent literatures	Jpn J Infect Dis	64(5)	428-432	2011
Yamazaki H, Yamaguchi K, Iwase T, Niki T, Kusunose K, Tomita N, Taketani Y, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Fukunaga Y, Nakanishi H, <u>Maruyama H</u> , Matsuoka H, Sata M	A patient who developed toe necrosis due to poor blood circulation after an interdigital tick bite	Journal of Cardiology Cases	4	e106-e109	2011