

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
総合研究報告書

新しい抗マラリア戦略を目指した糖鎖関連薬の開発

研究代表者 加藤 健太郎 帯広畜産大学原虫病研究センター 特任准教授

研究要旨

マラリア感染者は、熱帯、亜熱帯の途上国を中心として年間約3億人、死亡者は年間150～300万人にのぼると報告され、その対策が急務とされている。既存の抗マラリア剤耐性株の出現のため、多くの新しい抗マラリア剤が開発され、また、マラリアワクチン開発の研究が世界規模で試みられているが未開発であり、マラリア撲滅には至っていない。この大きな原因の1つに、先進国の製薬企業では市場性が見込めないことを理由に抗マラリア薬、ワクチンの開発を進めないことが挙げられる。

研究代表者らは独自に開発したマラリア原虫の赤血球感染レセプターの同定系を用いて糖鎖レセプターの同定に成功し、糖鎖がマラリア原虫の赤血球侵入（感染）を著しく阻害することを見出した。本研究では新しい抗マラリア戦略を目指した糖鎖製剤とマラリアワクチンの実用化に向けた開発研究を行うことを目的とする。

平成24年度は、熱帯熱マラリア原虫の赤血球培養系において、硫酸化多糖類としてヘパリン、λ、κ、ιカラギーナン、硫酸化κカラギーナン、ジェランガム、硫酸化ジェランガムを用いて、赤血球侵入阻害試験と増殖阻止試験を行った。この結果、ヘパリン、λカラギーナン、硫酸化ジェランが高い阻害効果を示した。また、ジェランガムをはじめ、硫酸化を付加した糖鎖の作製を進めた。

平成25年度はヘパリン親和性クロマトグラフィーを用いて原虫抽出液から特定の原虫膜蛋白質の捕捉を行った。次に、捕捉した原虫膜蛋白質を糖鎖への結合強度によって分画し、各分画に対する抗体がマラリア原虫の感染阻止に効果があるかを解析した。この結果、1つの分画に対する抗体について感染阻止能を持つものを同定した。

平成26年度はマウスマラリア原虫を用いた動物感染実験により、これまでの*in vitro*での熱帯熱マラリアの感染阻止の解析結果から感染阻止に効果のあった硫酸化多糖類であるカラギーナンや硫酸化ジェランについて、感染阻止能を生体内で解析を行った。また、硫酸化修飾を行って作製した硫酸化ジェランについて元素分析により硫酸基付加を確認した。

研究代表者 加藤 健太郎
帯広畜産大学原虫病研究センター 特任准教授

A. 研究目的

マラリアは*Plasmodium*属原虫の感染によって引き起こされる感染症で、ハマダラカ属の蚊の吸血によってヒトに感染する。マラリアの感染者は、亜熱

帯や熱帯地域、特にアフリカ、南アメリカ、東南アジア等の途上国を中心として年間約3億人、死亡者は年間150-300万人にのぼると報告され、その対策が急務とされている。昨今、既存の抗マラリア剤耐性株の出現のため、多くの新しい抗マラリア剤が開発され、また、マラリアワクチン開発の研究が世界規模で試みられているが未開発であり、マラリア撲滅には至っていない。この大きな原因の1つに、先

進国の製薬企業では市場性が見込めないことを理由に抗マラリア薬、ワクチンの開発を進めないことが挙げられる。

研究代表者らは抗マラリア薬開発を目的として、まずウイルスベクターを用いてマラリア原虫の赤血球感染レセプターの同定系の開発に独自に成功した。さらにこの感染レセプター同定系を用いてヘパラン硫酸等の糖鎖レセプターの同定に成功し、糖鎖がマラリア原虫の赤血球侵入(感染)を著しく阻害することを見出した。本研究の目的は、これまでの研究代表者らの研究において抗マラリア作用があることを見出した糖鎖について、新しい抗マラリア戦略を目指した糖鎖製剤とマラリアワクチンの実用化に向けた開発研究を行うことにある。以上の途上国の現状とマラリア薬開発の遅滞を鑑みると当該研究の必要性が極めて大きい。

B. 研究方法

研究代表者らは原虫の感染レセプターの同定系を確立し、これまでにヘパラン硫酸、シアル酸、コンドロイチン硫酸といった糖鎖レセプターを同定してきた。以下に、平成24年度、25年度、26年度に各年度において実施した研究の方法について記す。

[平成24年度]

様々な糖鎖とその派生体を用いてどの糖鎖構造体がマラリア原虫の感染に重要か解析を行った。

(i) ヘパリン、コンドロイチン硫酸、フコイダン、デキストラン硫酸等の各種硫酸化多糖類を用いて、熱帯熱マラリア原虫の赤血球侵入(感染)阻止能についての解析をマラリア原虫の培養系において行った。

(ii) (i)で感染阻止に効果のあった糖鎖について硫酸基等の側鎖の位置が異なる派生体や様々な分子量の糖鎖群を用いて、感染阻止能の解析を行い、どの糖鎖構造体が原虫感染阻止に重要であるかを解析した。

[平成25年度]

糖鎖結合性の原虫膜蛋白質を抗原とした抗体を作製し、これらの抗体が感染防御能を持つか解析を行った。

(i) ヘパリン親和性クロマトグラフィーを用いて成熟ジゾンド期のマラリア原虫抽出液から特定の原虫膜蛋白質の捕捉を行った。

(ii) (i)で捕捉した原虫膜蛋白質をヘパリンへの結合強度によって分画し、各分画を用いてマウスに免疫することで、これらに対する抗体をそれぞれ作成した。

(iii) (ii)で作製した抗体がマラリア原虫の感染阻止に効果があるかを解析した。

[平成26年度]

マウスマラリア原虫を用いた動物感染実験により、これまでの*in vitro*での熱帯熱マラリアの感染阻止の解析結果から感染阻止に効果のあった糖鎖構造体の感染阻止能について生体内で解析を行った。

(i) これまでの解析によって、硫酸化多糖類であるカラギーナンや硫酸化ジェランが*in vitro*で熱帯熱マラリアの赤血球感染阻止に効果があることがわかった。このため、原料であるジェランガムに硫酸化の修飾を行って独自に作製した硫酸化ジェランについて、その構成元素について元素分析を行った。

(ii) 硫酸化ジェランの薬剤としての使用について検討するため、細胞毒性試験を行った。抗凝固剤として使用される硫酸化多糖類の1つであるヘパリン等では、薬剤としての使用を考える場合当然ながら抗凝固活性の問題が生じる。そこで、硫酸化ジェランについて抗凝固活性の測定を行った。

(iii) マウスマラリア原虫を用いたマウスへの感染実験により、 α -カラギーナンの感染阻止効果について解析を行った。

(倫理面への配慮)

実施した研究は、*in vitro*での実験系が主であったため、研究対象者の人権擁護に関わる実験等は行っていないことから、倫理面の問題は無い。動物実験については、実施した東京大学大学院農学生命科学研究科及び帯広畜産大学から認可を受け

ている。

C. 研究結果

(i) ヘパリン、 λ 、 κ 、 ι カラギーナン、硫酸化 κ カラギーナン、ジェランガム、硫酸化ジェランガムの各種硫酸化多糖類を用いて、熱帯熱マラリア原虫の赤血球侵入(感染)阻止能についての解析をマラリア原虫の培養系において行った。

(ii) (i)で感染阻止に効果のあった糖鎖について硫酸基等の側鎖の位置が異なる派生体や様々な分子量の糖鎖群を用いて、感染阻止能の解析を行い、ヘパリン、 λ カラギーナン、硫酸化ジェランが高い阻害効果を示した。

(iii) ヘパリン親和性クロマトグラフィーを用いることで、成熟ジゾンド期のマラリア原虫抽出液から原虫の蛋白質を捕捉することに成功した。

(iv) (iii)で捕捉した原虫膜蛋白質をヘパリンへの結合強度によって分画し、各分画を用いてマウスに免疫して作出した抗体群の中で、1つの分画に対する抗体が強い感染阻止能を持っていた。

(v) 硫酸化ジェランについては、原料であるジェランガムに硫酸化の修飾を行って作製し、元素分析によって、硫酸基に付加を確認した。

(vi) 硫酸化ジェランについて細胞毒性試験を行った結果、細胞毒性は見られなかった。次に抗凝固活性の測定を行った結果、抗凝固活性については低い値を示した。

(vii) マウスマラリア原虫を用いたマウスへの感染実験により、 λ -カラギーナン投与は逆に炎症を助長し、硫酸化ジェランについては特段の感染阻止効果はマウスでは見られなかった。

D. 考察

熱帯熱マラリア原虫の赤血球侵入(感染)阻止能について、ヘパリン、 λ カラギーナン、硫酸化ジェランが高い阻害効果を示した。また、硫酸化度の高い硫酸化多糖類では、その阻害効果が高い傾向があることが明らかとなった。今後は、マウスマラリア原虫を用いた動物感染実験によって阻害効果のあった糖鎖派生体について実際の生体内での効果を

解析する必要がある。

ヘパリン親和性クロマトグラフィーを用いて成熟ジゾンド期のマラリア原虫抽出液から特定の原虫膜蛋白質の捕捉を行った。ヘパリンへの結合強度によって溶出して得られた各分画において、銀染色において複数のバンドが見られたため、原虫の蛋白質を捕捉することに成功したことが示唆された。さらに、各分画を用いてマウスに免疫して作出した抗体群の中で、1つの分画に対する抗体が強い感染阻止能を持っていた。今後はこの分画に含まれている原虫蛋白質を同定する必要がある。

硫酸化多糖類は高分子多糖であるため、実際に薬剤として製造するためには、合成が難しく、かつ均質性の保証が懸念される。研究代表者らはこれらの問題を解消するため、様々な硫酸化多糖類の派生体を用いて、マラリア原虫の増殖阻止効果を解析することで、増殖を抑制するコアとなる構造体の同定を試みていた。これにより、抗マラリア薬として効果のある構造体の低分子化を図ることで、均質化の保証も担保しようと考えている。

E. 結論

熱帯熱マラリア原虫の赤血球培養系において、硫酸化多糖類としてヘパリン、 λ 、 κ 、 ι カラギーナン、硫酸化 κ カラギーナン、ジェランガム、硫酸化ジェランガムを用いて、赤血球侵入阻害試験と増殖阻止試験を行った。この結果、ヘパリン、 λ カラギーナン、硫酸化ジェランが高い阻害効果を示した。また、ジェランガムをはじめ、硫酸化を付加した糖鎖の作製を進めた。 λ カラギーナンについては、他のカラギーナンと比べて元々硫酸化度が高い。

研究代表者らのこれまでの研究成果から糖鎖はマラリアワクチン候補分子で赤血球侵入時に働く原虫膜蛋白質群に結合性があることが明らかとなった。このことから、ヘパリン親和性クロマトグラフィーを用いて原虫抽出液から特定の原虫膜蛋白質の捕捉を行った。次に、捕捉した原虫膜蛋白質を糖鎖への結合強度によって分画し、各分画に対する抗体がマラリア原虫の感染阻止に効果があるかを解析した。この結果、1つの分画に対する抗体につ

いて感染阻止能を持つものを同定した。

本研究は硫酸化ジェランの抗マalaria活性についての初めての報告である。硫酸化ジェランは新規の材料から合成された熱帯熱マalaria原虫の増殖阻害薬の候補物質と言える。また、ジェランガムにはドラッグデリバリーシステムの担体としての使用の報告もあることから、この薬剤機序の解明を行うことで、新たなマalaria治療薬の開発につながる事が期待される。

F . 健康危険情報

無し。

G . 研究発表

1. 論文発表

Kato K (corresponding author), Ishiwa A. The roles of carbohydrates in the infection strategies of enteric pathogens. **Trop Med Health**. 43: 41-52. (2015)

Sugi T, Kawazu S, Horimoto T, **Kato K (corresponding author)**. A single mutation in the gatekeeper residue in TgMAPKL-1 restores the inhibitory effect of a bumped kinase inhibitor on cell cycle. **Int J Parasitol Drugs Drug Resist**. 5:1-8. (2015)

Recuenco FC, Takano R, Chiba S, Sugi T, Takemae H, Murakoshi F, Ishiwa A, Inomata A, Horimoto T, Kobayashi Y, Horiuchi N, **Kato K (corresponding author)**. Lambda-carrageenan treatment exacerbates the severity of cerebral malaria caused by *Plasmodium berghei* ANKA in BALB/c mice. **Malar J**. 13:487. (2014)

Sugi T, Masatani T, Murakoshi F, Kawazu S, **Kato K (corresponding author)**. Microplate assay for screening *Toxoplasma gondii* bradyzoite differentiation with DUAL luciferase assay. **Anal Biochem**. 464C:9-11. (2014)

Recuenco FC, Kobayashi K, Ishiwa A, Enomoto-Rogers Y, Fundador NGV, Sugi T, Takemae H, Iwanaga T, Murakoshi F, Gong H, Inomata A, Horimoto T, Iwata T, **Kato K (corresponding author)**. Gellan sulfate inhibits *Plasmodium falciparum* growth and invasion of red blood cells *in vitro*. **Sci Rep. (Nature Publishing Group)** 4:4723. (2014) **帯広畜産大学プレスリリース、東京大学大学院農学生命科学研究科研究成果 (2014年4月23日)** **十勝毎日新聞記事掲載 (2014年5月2日1面)** **UTokyo Research 記事掲載 (2014年5月14日)** **北海道新聞記事掲載 (2014年5月22日朝刊29面)**

Kobayashi K, Takano R, Takemae H, Sugi T, Gong H, Recuenco FC, Iwanaga T, Horimoto T, Akashi H, **Kato K (corresponding author)**. Analyses of interactions between heparin and the apical surface proteins of *Plasmodium falciparum*. **Sci Rep. (Nature Publishing Group)** 3:3178. (2013) **帯広畜産大学プレスリリース、東京大学大学院農学生命科学研究科プレスリリース (2013年11月13日)** **Todai Research 記事掲載 (2013年11月21日)** **日経産業新聞記事掲載 (2013年11月21日11面)** **十勝毎日新聞記事掲載 (2013年11月25日24面)** **北海道新聞記事掲載 (2013年11月26日朝刊25面)**

Ishiwa A, Kobayashi K, Takemae H, Sugi T, Gong H, Recuenco FC, Murakoshi F, Inomata A, Horimoto T, **Kato K (corresponding author)**. Effects of dextran sulfates on the acute infection and growth stages of *Toxoplasma gondii*. **Parasitol Res**. 112: 4169-4176. (2013)

Iwanaga T, Sugi T, Kobayashi K, Takemae H, Gong H, Recuenco FC, Ishiwa A, Horimoto T, Akashi H, **Kato K (corresponding author)**. Characterization of *Plasmodium falciparum* cdc2-related kinase and the effects of a CDK inhibitor on the parasites in erythrocytic schizogony. **Parasitol Int**. 62: 423-430. (2013) **Malaria Nexus 記事掲載 (2013年6月6日)**

月

Gen F, Yamada S, **Kato K**, Akashi H, Kawaoka Y, Horimoto T. Attenuation of an influenza A virus due to alteration of its hemagglutinin-neuraminidase functional balance in mice. **Arch Virol.** 158:1003-1011. (2013)

Kobayashi K, Takemae H, Sugi T, Gong H, Recuenco F, Iwanaga T, Horimoto T, Akashi H, **Kato K (corresponding author)**. Approach for the development of antiprotozoal agents and vaccines on the basis of invasion inhibitory effect of heparin. **Jpn J Vet Parasitol.** 11:23. (2012)

Gong H, Kobayashi K, Sugi T, Takemae H, Kurokawa H, Horimoto T, Akashi H, **Kato K (corresponding author)**. A novel PAN/apple domain-containing protein from *Toxoplasma gondii*: characterization and receptor identification. **PLoS One.** 7:e30169. (2012)

Kato K (corresponding author), Sugi T, Iwanaga T. Roles of Apicomplexan protein kinases at each life cycle stage. **Parasitol Int.** 61: 224-234. (2012)
Malaria Nexus 記事掲載 (2012年3月9日)

2. 学会発表

Terkawi Alaa, 高野 量、**加藤健太郎** 「Differentiated gene profile of macrophage induced by phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes」 第84回日本寄生虫学会、東京、2015年3月

高野 量、秦 裕子、竹前 等、尾山 大明、**加藤健太郎** 「熱帯熱マalaria原虫寄生赤血球にみられるマウレル裂を構成する因子の網羅的同定」 第84回日本寄生虫学会、東京、2015年3月

猪又 敦子、村越 ふみ、石和 玲子、堀本 泰介、**加藤健太郎** 「*Cryptosporidium parvum* の elongation factor 1alpha は宿主細胞表面のヘパリン硫酸と相互作用する」 第84回日本寄生虫学会、東京、2015年3

加藤健太郎 「原虫病感染症の制御と克服に向けて - マalariaとクリプトスポリジウム」 原虫病研究会、北海道、2014年11月

猪又敦子、村越ふみ、石和玲子、堀本泰介、**加藤健太郎** 「クリプトスポリジウム原虫のヘパリン結合性感染抑制因子の解析」 第157回日本獣医学会、北海道、2014年9月

猪又 敦子、村越 ふみ、堀本 泰介、**加藤健太郎** 「*Cryptosporidium parvum* EF1- のヘパリン結合性とその機能解析」 第22回分子寄生虫ワークショップ、第12回分子寄生虫・マalaria研究フォーラム 合同大会、北海道、2014年9月

高野 量、尾山大明、秦 裕子、**加藤健太郎** 「熱帯熱マalaria原虫分泌タンパク質の探索」 第22回分子寄生虫ワークショップ、第12回分子寄生虫・マalaria研究フォーラム 合同大会、北海道、2014年9月

Mohamad Alaa Terkawi, Ryo Takano, **Kentaro Kato** 「Analyses of macrophage responses to *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes」 第22回分子寄生虫ワークショップ、第12回分子寄生虫・マalaria研究フォーラム 合同大会、北海道、2014年9月

土生川佳世、小林郷介、**加藤健太郎** 「マalaria原虫とヘパリンと私」 第22回分子寄生虫ワークショップ、第12回分子寄生虫・マalaria研究フォーラム 合同大会、北海道、2014年9月

石和玲子、杉達紀、レクエンコ・フランセス、村越ふみ、竹前等、堀本泰介、**加藤健太郎** 「硫酸化多糖類によるトキソプラズマ原虫の感染およびマウス生存率に与える影響」 第83回日本寄生虫学会、愛媛、2014年3月

猪又敦子、村越ふみ、石和玲子、堀本泰介、**加藤健**

太郎 「ヘパリンのクリプトスポリジウム原虫に対する感染阻害機構の解析」 第 83 回日本寄生虫学会、愛媛、2014 年 3 月

高野量、竹前等、杉達紀、田坂修也、**加藤健太郎** 「マalaria原虫感染赤血球における分泌タンパク質のインタラクトーム解析」 第 83 回日本寄生虫学会、愛媛、2014 年 3 月

Recuenco Frances Cagayat, Herbas Maria Shirley, 杉達紀、竹前等、高野量、村越ふみ、石和玲子、**加藤健太郎** 「Lambda carrageenan treatment induces cerebral malaria in BALB/c mice infected with *Plasmodium berghei* ANKA」 第 83 回日本寄生虫学会、愛媛、2014 年 3 月

Frances Recuenco、小林郷介、石和玲子、ロジャース有希子、Noreen Fundador、杉達紀、竹前等、岩永達也、村越ふみ、猪又敦子、堀本泰介、岩田忠久、**加藤健太郎** 「Assessing the microbial polysaccharide gellan gum and its sulfated derivative on their inhibition of growth of *Plasmodium yoelii* 17XL in BALB/c mice」 第 156 回日本獣医学会、岐阜、2013 年 9 月

竹前等、杉達紀、高野量、村越ふみ、Recuenco Frances C.、石和玲子、堀本泰介、横山直明、**加藤健太郎** 「小型ピロプラズマ主要膜抗原と結合する宿主因子の解析」 第 156 回日本獣医学会、岐阜、2013 年 9 月

猪又敦子、村越ふみ、石和玲子、**加藤健太郎**、堀本泰介 「クリプトスポリジウム原虫に対する感染阻害糖鎖の探索および阻害機構の解明」 第 156 回日本獣医学会、岐阜、2013 年 9 月

石和玲子、杉達紀、竹前等、レクエンコ・フランセス、村越ふみ、猪又敦子、ロジャース有希子、フンダドル・ノリーン、堀本泰介、岩田忠久、**加藤健太郎** 「硫酸化多糖類投与によるトキソプラズマ原虫感染・増殖

に対する影響」 第 156 回日本獣医学会、岐阜、2013 年 9 月

高野量、田坂修也、**加藤健太郎** 「マalaria原虫分泌蛋白質のインタラクトーム解析」 第 21 回分子寄生虫学ワークショップ、神戸、2013 年 8 月

石和玲子、杉達紀、竹前等、レクエンコ・フランセス、村越ふみ、猪又敦子、堀本泰介、**加藤健太郎** 「硫酸化多糖類によるトキソプラズマ原虫感染・増殖阻害効果の解析」 第21回分子寄生虫学ワークショップ、神戸、2013年8月

猪又敦子、村越ふみ、石和玲子、堀本泰介、**加藤健太郎** 「多糖鎖によるクリプトスポリジウム原虫に対する感染阻害」 第21回分子寄生虫学ワークショップ、神戸、2013年8月

Frances Recuenco、石和玲子、小林郷介、ロジャース有希子、Noreen Grace Fundador、竹前等、ゴン海燕、杉達紀、村越ふみ、岩永達也、堀本泰介、岩田忠久、**加藤健太郎** 「*In vitro* growth inhibition activities of modified carrageenans and gellan gum against *Plasmodium falciparum* 3D7」 第 82 回寄生虫学会、東京、2013 年 3 月

石和玲子、杉達紀、レクエンコ・フランセス、ロジャース有希子、フンダドル・ノリーン、竹前等、堀本泰介、岩田忠久、**加藤健太郎** 「海藻由来及び合成硫酸化多糖類によるトキソプラズマ原虫の感染および増殖阻害」 第 82 回寄生虫学会、東京、2013 年 3 月

岩永達也、杉達紀、小林郷介、堀本泰介、明石博臣、**加藤健太郎** 「熱帯熱マalaria原虫のサイクリン依存性キナーゼ相同遺伝子の機能解析」 第 82 回寄生虫学会、東京、2013 年 3 月

Haiyan Gong, Kyousuke Kobayashi, Tatsuki Sugi, Hitoshi Takemae, Akiko Ishiwa, Taisuke Horimoto, Hiroomi Akashi, **Kentaro Kato**. "Two adhesive

domain-containing proteins are involved in the interaction of *Toxoplasma gondii* with host cell.” Molecular Parasitology Meeting XXIII, Woods Hole, MA, USA. (2012.9) **日本獣医寄生虫学会より招待派遣**

Frances Recuenco、石和玲子、小林郷介、ロジャース有希子、Noreen Grace Fundador、竹前 等、ゴン海燕、杉 達紀、村越ふみ、岩永達也、堀本泰介、岩田忠久、加藤健太郎 「Effect of λ -carrageenan on the course of infection of *Plasmodium yoelii* in BALB/c mice」 第 154 回日本獣医学会、岩手、2012 年 9 月

ゴン海燕、小林郷介、杉達紀、竹前等、堀本泰介、明石博臣、**加藤健太郎** 「To explore the interaction factors in *Toxoplasma gondii* infection」 第 154 回日本獣医学会、岩手、2012 年 9 月 **第 3 回日本獣医寄生虫学奨励賞受賞**

岩永達也、杉達紀、小林郷介、堀本泰介、明石博臣、**加藤健太郎** 「熱帯熱マラリア原虫に対するサイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤の影響」 第 154 回日本獣医学会、岩手、2012 年 9 月

石和玲子、小林郷介、杉達紀、竹前等、ゴン海燕、レクエンコ・フランセス、村越ふみ、堀本泰介、明石博臣、**加藤健太郎** 「硫酸化多糖類によるトキソプラズマ原虫増殖阻害に関する解析」 第 154 回日本獣医学会、岩手、2012 年 9 月

岩永達也、杉達紀、小林郷介、堀本泰介、明石博臣、**加藤健太郎** 「熱帯熱マラリア原虫の赤血球内発育におけるサイクリン依存性キナーゼの役割」 第 20 回分子寄生虫学ワークショップ、神戸、2012 年 8 月

Frances Recuenco、小林郷介、石和玲子、竹前 等、ゴン海燕、杉達紀、村越ふみ、岩永達也、堀本泰介、**加藤健太郎** 「The effect of carrageenans on the course of infection of *Plasmodium yoelii* and *Plasmodium berghei* in BALB/c mice」 第 20 回分子寄生虫学ワークショップ、神戸、2012 年 8 月

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

加藤健太郎、杉達紀、正谷達膳（以上発明者）「抗原虫薬のスクリーニング方法及び組換えトキソプラズマ株」特願2014-109262、国立大学法人帯広畜産大学、国立大学法人鹿児島大学(以上出願人) 2014年5月27日

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。