

8. 教員の研究活動

先端治療学分野

◆-----教授 西川 義文
(Yoshifumi Nishikawa)

1. 研究テーマの概要

医学分野で重要なマラリアは、2023年の感染者数は推定2億6,300万人、死亡者数は59万7,000人です。わが国にも存在するトキソプラズマはその感染による流産や新生児の先天性トキソプラズマ症を引き起こし、少子化が進む現代社会には無視できない問題です。また畜産業界では、家畜原虫感染症による家畜の生産性の低下が問題視され、ネオスポラの感染による牛の流産例、クリプトスポリジウムの感染による子牛の下痢症が全国的に見つかっており、被害の拡大が懸念されています。我々の研究室では、原虫感染による脳神経系の機能異常や宿主動物の行動変化、流産、垂直感染、下痢のメカニズムに関する研究を行っています。病態発症の分子機序とそれに関わる原虫分子との相互作用を理解し、化合物ライブラリーや天然物を用いた創薬研究へと展開しています。また、炎症反応や免疫抑制を制御する原虫因子の同定と解析を進めています。これら科学的な知見を基盤に、脂質ナノ粒子等を利用することでワクチン抗原を効率よくリンパ系組織へ輸送し、免疫担当細胞を効果的に刺激できる新型次世代ワクチンの開発を行っています。さらに、マウス感染モデルと自然宿主を対象にした感染実験により、抗原虫薬やワクチンの実用化を目指しています。

2. 主な研究テーマ

- ・ 原虫感染による宿主動物の異常行動の解析と中枢神経系の機能破綻メカニズムの解明
- ・ 原虫由来因子による宿主免疫攪乱メカニズムの解明
- ・ トキソプラズマ及びネオスポラによる異常産の病態発症メカニズムの解明
- ・ 多機能性素材、遺伝子編集原虫、免疫賦活抗原を用いた病原性原虫に対するワクチン開発
- ・ 天然物・化合物ライブラリーからの抗原虫薬の探索
- ・ トキソプラズマ、ネオスポラ、クリプトスポリジウムの診断方法の開発と疫学調査

3. 2024年度研究の総括

ウシの流産の主な原因であるネオスポラ症に対する最も予防的な方法は生ワクチン接種である。我々の研究室で作製した NcGRA7 欠損ネオスポラ株 (NcGRA7KO) はマウスでの感染伝播と病原性が低いことが明らかになっているため、NcGRA7KO の生ワクチンとしての効果をマウスモデルで検証した。親株 Nc1 を接種した場合と比較して NcGRA7KO は病原性の優位な低下が認められ、ワクチン未接種群と比較してネオスポラの攻撃感染に対して感染防御効果を有していた。以上の結果から、NcGRA7KO はネオスポラ感染に対する生ワクチンとしての可能性が示唆された。(論文リスト1)

キク科植物 *Brachanthemum gobicum* から単離されたアシル化リグナンである Brachangobinan A (BA) は、近年抗寄生虫作用が報告されている。本研究では、BA とその鏡像異性体の全

合成、構造検証、および抗マラリア薬としての効果を検証した。その結果、BA は in vitro で抗マラリア原虫活性を有していた (IC₅₀ : 3.57 μM、選択毒性 : 11.94) 。 In silico における分子結合解析により、BA の原虫側標的分子として Pf HSP90、Pf CDK2H および Pf MAPK が推測された。 *Plasmodium yoelii* 17XNL を用いたマウス動物試験では、BA の投与により赤血球寄生率の減少が認められた。これらの結果は、BA およびその鏡像異性体が抗マラリア薬開発のためのリード化合物としての可能性を示唆している。(論文リスト3)

Haemaphysalis longicornis はアジア諸国の温帯地域に生息する一般的な Ixodida ダニの一種であり、アナプラズマ属、リケッチア属、バベシア属、重症血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) など複数の病原体を媒介する。本研究ではエジプトで採取した植物の抽出物を使用し、殺ダニ効果を検証した。スクリーニングした 11 種類の植物抽出物のうち、キク科ヨモギ属 *Artemisia judaica* の抽出物が最も高い効力を示し、高濃度および中濃度 (50 mg/mL および 25 mg/mL) で処理した場合、48 時間で 100% のマダニの死亡率を示した。 *A. judaica* 抽出物の化学成分を同定するため、液体クロマトグラフィー質量分析を行った。その結果、テルペノイド、ステロイド、フェニルプロパノイド、フラボノイド配糖体、フラボノイド、ベンゼノイドが検出され、二環性モノテルペンケトン的一种であるカンファーが主要成分として同定された。これらの結果は、 *A. judaica* 抽出物が将来的に殺ダニ治療薬の開発に利用される可能性を示唆している。(論文リスト6)

本研究では、15 種類のモンゴル産植物抽出物のマダニ *Haemaphysalis longicornis* に対する殺ダニ活性について検証した。その中から有望な候補として同定されたエゾムカシヨモギ (*Erigeron acer*) の根のアセトン抽出物は殺ダニ活性を示し、致死濃度は 5.31 mg/mL、細胞毒性濃度は 267.00 μg/mL であった。液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計と分子ネットワークを用いて、ピロリジン、アルカロイド、脂肪酸、フラボノイドを含む 13 種の天然化合物が同定され、 *E. acer* の根エキスが効果的な殺ダニ剤として有効であることが示された。(論文リスト7)

本研究では、インドネシアで採取された植物抽出物の抗マラリア活性を評価した。特に、センダン科 *Dysoxylum parasiticum* のエタノール抽出物は、その低毒性と強い抗マラリア活性で際立っており、有望な天然物候補として見出された。この抽出物から同定された主要化合物としてオレアミド (oleamide) とエルカミド (erucamide) を同定した。今回の結果より、インドネシアの植物が新しい抗マラリア薬を開発するための有望な天然物になる可能性が示唆された。(論文リスト9)

本研究では、抗マラリア原虫活性を指標にモンゴル国マメ科植物 *Oxytropis lanata* 由来の合成 2,5-diphenyloxazole 類縁体のスクリーニングを実施した。48 化合物のうち 14 化合物は in vitro で *Plasmodium falciparum* の 3D7 株 (クロロキン感受性) および K1 株 (多剤耐性) の増殖を強力に阻害し、それぞれ 3.38~12.65 μM および 1.27~6.19 μM の IC₅₀ 値を示し、ヒト包皮線維芽細胞に対しては 39.53~336.35 μM の毒性を示した。特に、化合物 31 (2-(2',3'-dimethoxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl)oxazole) および 32 (2-(2',3'-dimethoxyphenyl)-5-(2''-benzyloxyphenyl)oxazole) は、 *P. falciparum* の両株 (3D7/K1) に対して最も高い選択性毒性 (SI) を示し、それぞれ >40.20/>126.58 および >41.27/>59.06 であった。 *P. yoelii*

17XNL 感染マウスに化合物 31 および 32 を投与したところ、赤血球寄生率の有意な減少が確認された。これらの結果は、2,5-ジフェニルオキサゾールが新たな抗マラリア薬としての可能性を示唆している。（論文リスト 10）

絨毛細胞と子宮上皮細胞は、自然免疫応答を開始し、胎児と母体の境界における病原体感染を制御する上で主要な役割を果たしている。本研究では、ウシ子宮上皮細胞（BUEC）およびウシ絨毛細胞（BT）をウシインターフェロン（IFN- γ 、IFN- α 、IFN- τ ）で処理した後にネオスポラを感染させ、様々な妊娠関連タンパク質の mRNA 発現を解析した。ネオスポラの感染により、BUEC ではプロラクチン関連タンパク質 1（PRP1）、妊娠関連糖タンパク質 1（PAG1）、サイトカイン（TNF- α 、IL-8、IL-10）の発現が増加し、BT 細胞では IL-8 の発現が増加した。ウシ IFN- γ は、BUEC では IL-8 と TNF- α の発現を、BT 細胞では IL-8 の発現を抑制した。対照的に、インターフェロン刺激遺伝子 OAS1 の発現は、感染 BT 細胞を IFN- γ で処理することにより有意に増加した。しかしながら、ウシ IFN による処理は、いずれの細胞株においてもネオスポラの増殖を阻害しなかった。結論として、ウシ IFN- γ は原虫の増殖抑制よりも、感染後の子宮における病原性の制御と胎盤領域における炎症反応の誘導に重要な役割を果たしていることが示唆された。（論文リスト 11）

トキソプラズマ症を制圧するために、トキソプラズマのエフェクター分子を用いたさまざまなワクチンが世界中で研究されてきたが、防御免疫を付与するのに十分な効果が得られていない。トキソプラズマ II 型株由来の濃顆粒タンパク質 15（GRA15 (II)）は、NF- κ B を介して宿主免疫を誘導する免疫調節分子である。そこで本研究では、C57BL/6 マウスモデルを用いて、組換え GRA15 (II)（rGRA15）のトキソプラズマ感染に対する免疫賦活および防御効果を評価した。rGRA15 処理により、*in vitro* でマクロファージからの IL-12p40 の産生が増加することを観察した。rGRA15 でマウスを免疫すると、抗 GRA15 特異的抗体の産生が誘導された。rGRA15 で免疫したマウス由来の脾臓細胞は、rGRA15 刺激及び原虫ライセート刺激に対し反応して増殖し、IFN- γ 産生を強く促進した。非免疫マウスに比べて、rGRA15 で免疫したマウスは Pru (II 型) 株の攻撃感染に対して生存率が有意に向上し、脳内原虫数の減少が認められた。しかし、GRA15 を欠損した Pru 株や RH 株 (I 型) の攻撃感染に対しては、感染予防効果は認められなかった。これらの結果は、GRA15 (II) 依存性免疫が防御免疫に重要な役割を果たしていることを示唆している。本研究によりトキソプラズマ感染に対する組換えワクチン抗原として GRA15 (II) の有効性が示された。（論文リスト 12）

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本獣医学会評議員
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員
- ・ 日本寄生虫学会評議員
- ・ 日本寄生虫学会理事
- ・ 日本寄生虫学会北日本支部役員・理事

② 主催した学会、研究会等

- ・ 原虫研創薬研究プロジェクトセミナー 2025年3月7日

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

- ・ The Journal of Protozoology Research 編集委員長

6. 2024年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Ahmed M Abdou, Yoshifumi Nishikawa, Protective efficacy of the NcGRA7-deficient parasite as a live attenuated vaccine against *Neospora caninum* infection in mice. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2025 Mar 20. doi: 10.1292/jvms.24-0460.
2. Buyanmandakh Buyankhishig, Toshihiro Murata, Koichi Narita, Chinbat Delgermaa, Yoshifumi Nishikawa, Nanang R Ariefeta, Baasandorj Gantumur, Tseesuren Byambajav, Yoshinobu Ishikawa, Bekh-Ochir Davaapurev, Kenroh Sasaki, Javzan Batkhuu, Isolation of Antiplasmodial Oxazoles and Isoflavonoids from the Roots of *Oxytropis trichophysa* and Total Synthesis of Oxazole-type Alkaloids. **Journal of Natural Products**. 2025 Feb 28;88(2):448-457. doi: 10.1021/acs.jnatprod.4c01254.
3. Nanang R Ariefeta, Koichi Narita, Toshihiro Murata, Yoshifumi Nishikawa, Study of the naturally occurring lignan brachangobinan A as antiplasmodial agent: synthesis, biological evaluation, and in silico prediction. **Chemico-Biological Interactions**. 2025 Jan 25:406:111362. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111362.
4. Hideyuki Shimizu, Hiroshi Tanaka, Akira Tazaki, Kazuhisa Yamada, Ayana Suzumura, Junya Ota, Nanako Ushio-Watanabe, Hao Zheng, Keiko Kataoka, Hideaki Hara, Yoshifumi Nishikawa, Tsutomu Yasukawa, Kiyoshi Suzuma, Hiroko Terasaki, Koji M Nishiguchi, Masashi Kato, Shinya Toyokuni, Hiroki Kaneko, Silicone oil, an intraocular surgical adjuvant, induces retinal ferroptosis. **Free radical biology & medicine**. 2025 Feb 16:228:33-43. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.039.
5. Yuki Nakayama, Fumiaki Ihara, Daisuke Okuzaki, Yoshifumi Nishikawa, Miwa Sasai, Masahiro Yamamoto, *Toxoplasma* GRA15 expression on dendritic cells inhibits B cell differentiation and antibody production. **Parasitology International**. 2025Apr:105:102995. doi: 10.1016/j.parint.2024.102995.
6. Ahmed M Abdou, Nanang R Arifeta, Abdel-Latif S Seddek, Samy Abdel-Raouf Fahim Morad, Noha Abdelmageed, Mohamed O Badry, Rika Umemiya-Shirafuji, Yoshifumi Nishikawa, Acaricidal activity of Egyptian crude plant extracts against *Haemaphysalis longicornis* ticks. **PLoS One**. 2024 Jul 22;19(7):e0307297. doi:10.1371/journal.pone.0307297.
7. Orkhon Banzragchgarav, Nanang R Ariefeta, Rika Umemiya-Shirafuji, Punsantsogvoo Myagmarsuren, Badgar Battsetseg, Banzragch Battur, Javzan Batkhuu, Yoshifumi

- Nishikawa**, Acaricidal activity of *Erigeron acer* L. root against *Haemaphysalis longicornis* and phytochemical profiling by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2024 Aug 2;86(8):897-905. doi:10.1292/jvms.24-0090.
8. Fumiaki Ihara, Hisako Kyan, Yasuhiro Takashima, Fumiko Ono, Kei Hayashi, Tomohide Matsuo, Makoto Igarashi, **Yoshifumi Nishikawa**, Kenji Hikosaka, Hirokazu Sakamoto, Shota Nakamura, Daisuke Motooka, Kiyoshi Yamauchi, Madoka Ichikawa-Seki, Shinya Fukumoto, Motoki Sasaki, Hiromi Ikadai, Kodai Kusakisako, Yuma Ohari, Ayako Yoshida, Miwa Sasai, Michael E Grigg, Masahiro Yamamoto, Far-East Asian *Toxoplasma* isolates share ancestry with North and South/Central American recombinant lineages. **Nature Communications**. 2024 May 22;15(1):4278. doi:10.1038/s41467-024-47625-6.
 9. Nanang Rudianto Ariefta, Ferry Ferdiansyah Sofian, Takako Aboshi, Hadi Kuncoro, Deden Indra Dinata, Yoshihito Shiono, **Yoshifumi Nishikawa**, Evaluation of the antiplasmodial and anti-*Toxoplasma* activities of several Indonesian medicinal plant extracts. **Journal of Ethnopharmacology**. 2024 Sep 15:331:118269. doi: 10.1016/j.jep.2024.118269.
 10. Nanang R Ariefta, Koichi Narita, Toshihiro Murata, **Yoshifumi Nishikawa**, Evaluation of the antiplasmodial efficacy of synthetic 2,5-diphenyloxazole analogs of compounds naturally derived from *Oxytropis lanata*. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**. 2024 Aug:25:100540. doi: 10.1016/j.ijpddr.2024.100540.
 11. Hanan H Abdelbaky, Naomi Shimoda, Ihshan Akthar, Shu Nakamura, Md Hasibul Hasan, Nanako Ushio, Akio Miyamoto, **Yoshifumi Nishikawa**, *In vitro* regulation of gene expression of pregnancy-associated proteins and cytokines in bovine endometrial epithelial cells and bovine trophoblastic cells by infection with *Neospora caninum*. **Parasitology International**. 2024 Aug:101:102898. doi: 10.1016/j.parint.2024.102898.
 12. Tanjila Hasan, Naomi Shimoda, Shu Nakamura, Barbara A Fox, David J Bzik, Nanako Ushio-Watanabe, **Yoshifumi Nishikawa**, Protective efficacy of recombinant *Toxoplasma gondii* dense granule protein 15 against toxoplasmosis in C57BL/6 mice. **Vaccine**. 2024 Apr 2;42(9):2299-2309. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.062.

総説（*責任著者）

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. トキソプラズマ症研究の現状：実験寄生虫学から臨床応用へ、第 98 回兵庫県産科婦人科学会 学術集会、2024 年 8 月 10 日

8. 招待講演等

1. Brain manipulation of mammalian host by intracellular parasite, *Toxoplasma gondii*, 第 27 回国際昆虫学会議(ICE2024)、2024 年 8 月 26 日
2. モンゴルにおける小型反芻獣トキソプラズマ症のワクチン開発に向けた取り組み、第 167 回 日本獣医学会学術集会、寄生虫分科会シンポジウム、海外の標本を用いた研究と ABS 対応、2024 年 9 月 10 日
3. トキソプラズマによるホスト・マニピュレーション、第 76 回 日本寄生虫学会 南日本支部大会 第 73 回 日本衛生動物学会 南日本支部大会南日本支部合同大会 2024、J:COM ホルトホール大分、2024 年 10 月 12 日

9. 獲得研究費

1. 令和 6 年度 学術変革領域研究(A) (文部科学省)、共進化表現型創発の運営 (24H02292)、分担、令和 6 年度～令和 10 年度
2. 令和 6 年度 学術変革領域研究(A) (文部科学省)、トキソプラズマ原虫による宿主行動操作の分子機構解明 (24H02292)、代表、令和 6 年度～令和 10 年度
3. 令和 6 年度 研究拠点形成費等補助金 (卓越大学院プログラム事業費) 「One Health フロンティア卓越大学院」に関する授業、実習、および演習等の実施及び令和 6 年以降に実施する授業、実習、および演習のトライアル (予行演習・予備試験) 等の実施、代表、令和 6 年度
4. 令和 5 年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (AMED)、日本のトキソプラズマとクリプトスポリジウムが起こすヒト孢子虫類原虫症の病態理解・感染実態把握・制御に向けた総合的研究開発、トキソプラズマ症病態マーカーの同定 (23fk0108682s0501)、分担、令和 5 年度～令和 7 年度
5. 令和 5 年度 挑戦的研究 (萌芽) (文部科学省)、ネオスポラ感染症に対する環境を汚染しない新たな弱毒生ワクチンの開発研究 (23K18071)、代表、令和 5 年度～令和 7 年度
6. 令和 5 年度 基盤研究 B (一般) (文部科学省)、原虫伝搬因子を標的とした家畜病原性原虫ネオスポラの垂直感染防御法の開発 (21H02353)、代表、令和 3 年度～令和 6 年度
7. 令和 5 年度 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 (B)) (文部科学省)、モンゴルにおける小型反芻獣トキソプラズマ症のワクチン開発研究 (20KK0152)、代表、令和 2 年度～令和 6 年度
8. 令和 5 年度 基盤研究 (C) (一般) (文部科学省)、寄生虫感染とシリコンオイル使用眼で観察される網膜障害の原因はフェロトシスか? (22K09810)、分担、令和 4 年度～令和 6 年度

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

受賞名：第 72 回小泉賞（日本寄生虫学会）

受賞テーマ：トキソプラズマ症病態モデルの構築とワクチン開発および創薬研究への応用

受賞年：2025 年（令和 7 年 3 月 1 8 日）

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

1. 兼子 裕規：名古屋大学 医学系研究科・眼科、フェロトーシスを標的としたトキソプラズマの新規診断・治療法開発、2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日、2024 年度原虫病研究センター共同研究
2. 杉 達紀：北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所、新規ゲノム編集 CRISPR/Cas3 系によるトキソプラズマのゲノム"ごそと"欠損方法の開発、2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日、2024 年度原虫病研究センター共同研究
3. 二瓶 浩一：公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所、抗アピコンプレクサ剤の分子標的における in vitro 再構成系および創薬基盤の創世、2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日、2024 年度原虫病研究センター共同研究
4. Ruenruetai Udonsom: Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University (タイ)、Molecular detection and genotyping of *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp and *Giardia duodenalis* in domestic animals and wildlife in Thailand、2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日、2024 年度原虫病研究センター共同研究

◆-----特任助教 渡 邊 奈 々 子
(Nanako Ushio-Watanabe)

1. 研究テーマの概要

トキソプラズマ(*Toxoplasma gondii*)とネオスポラ(*Neospora caninum*)は宿主域が異なる一方、水平感染や垂直感染によって伝播し、脳内シストとして慢性感染し、妊娠期には異常産を引き起こす点で類似点も多くあります。トキソプラズマは先天性または後天性に感染し、臨床症状としては先天性トキソプラズマ症、脳トキソプラズマ症、眼トキソプラズマ症を引き起こします。したがって、自身の研究テーマとしても中枢神経系における病態、網膜における病態、妊娠期の病態と3つを掲げ、我々の研究室で培ってきたマウスモデルや培養系の技術に、自身のもつ病理学的なアプローチを加え、解析を進めています。さらに、その病理学的知見を用いて、当研究室で発見した薬物の効果および毒性についてマウスモデルを用いて評価しています。

2. 主な研究テーマ

- ・ 原虫感染による中枢神経の病態
- ・ 原虫感染による網膜の病態
- ・ 原虫感染による妊娠期の病態

3. 2024 年度研究の総括

- ・ 原虫感染による中枢神経の病態

「ネオスポラ感染における脳の病態に関与する原虫由来分子の検討」

ネオスポラ原虫は水平感染や垂直感染によって伝播され、牛には流死産などの異常産や新生子牛の神経症状を引き起こすことが問題となっています。神経症状を呈した牛では、炎症が血管周囲に限局せず脳実質に波及するという特徴を有しており、マウスでは壊死巣を伴います。今回、いくつかの原虫由来分子が感染した神経細胞の細胞体および、周囲の壊死巣に分布することを明らかにしました。このことから、原虫由来分子が感染細胞から分泌または、細胞死に伴って放出されることによって壊死巣に移行する可能性が考えられました。

「トキソプラズマの慢性感染における脳の病態とオリゴデンドロサイトについての検討」

トキソプラズマ原虫は水平感染や垂直感染によって伝播され、脳や筋肉に移行した原虫はシストを形成し宿主免疫を耐過しながら生涯に渡って慢性感染します。トキソプラズマの慢性感染は動物の行動変容を引き起こすことやヒトの統合失調症などの発症リスクになることが報告されています。慢性感染が宿主の行動変容を引き起こすメカニズムとして、二次性に神経線維の脱落を引き起こす脱髄性の病変に着目し研究を行なっています。現在トキソプラズマの慢性感染の脳では常に脱髄と再髄鞘化が起こることを明らかにしており、その恒常性の維持のメカニズムについて今後研究を行う予定です。本研究は若手研究(24K18011)の研究費で実施しています。

- ・ 原虫感染による妊娠期の病態

「先天性トキソプラズマ症における胎盤障害と細胞外小胞の評価」

妊娠期にトキソプラズマに感染すると、異常産や先天性トキソプラズマ症が引き起こされます。先天性トキソプラズマ症の確定診断は羊水 PCR 検査によって行われますが、PCR 陽性率は非常に低く、新規診断法の開発が必要です。近年、羊水の細胞外小胞が胎盤や胎児の代謝を反映するマーカーとして注目されていることから、今回マウスモデルの胎盤機能障害を病理学的に評価するとともに、羊水の細胞外小胞について発現変動遺伝子を検索しました。その結果、脂質代謝に関連する異常が胎盤機能障害に関与している可能性が示唆されました。今後は細胞外小胞で検出された遺伝子群がトキソプラズマ感染特異的かを調べるとともに、病態への関与を詳細に検討する予定です。本研究は若手研究（22K15006）の研究費で実施しています。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本寄生虫学会
- ・ 日本獣医病理学専門家協会
- ・ 日本獣医学会
- ・ 日本毒性病理学会

② 主催した学会、研究会等

該当なし

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

該当なし

6. 2024 年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Hideyuki Shimizu, Hiroshi Tanaka, Akira Tazaki, Kazuhisa Yamada, Ayana Suzumura, Junya Ota, Nanako Ushio-Watanabe, Hao Zheng, Keiko Kataoka, Hideaki Hara, Yoshifumi Nishikawa, Tsutomu Yasukawa, Kiyoshi Suzuma, Hiroko Terasaki, Koji M Nishiguchi, Masashi Kato, Shinya Toyokuni, Hiroki Kaneko, Silicone oil, an intraocular surgical adjuvant, induces retinal ferroptosis. **Free radical biology & medicine**. 2025 Feb 16:228:33-43. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.039.
2. Hanan H Abdelbaky, Naomi Shimoda, Ihshan Akthar, Shu Nakamura, Md Hasibul Hasan, Nanako Ushio, Akio Miyamoto, Yoshifumi Nishikawa, *In vitro* regulation of gene expression of pregnancy-associated proteins and cytokines in bovine endometrial epithelial cells and bovine trophoblastic cells by infection with *Neospora caninum*. **Parasitology International**. 2024 Aug:101:102898. doi: 10.1016/j.parint.2024.102898.

3. Tanjila Hasan, Naomi Shimoda, Shu Nakamura, Barbara A Fox, David J Bzik, **Nanako Ushio-Watanabe**, Yoshifumi Nishikawa, Protective efficacy of recombinant *Toxoplasma gondii* dense granule protein 15 against toxoplasmosis in C57BL/6 mice. **Vaccine**. 2024 Apr 2;42(9):2299-2309. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.062
4. Kaho Shinozaki, Masashi Kirinoki, Wanlop Atcharaphan, Ken-Ichi Watanabe, Yuma Ohari, Saki Suguta, Kevin Austin L Ona, **Nanako Ushio**, Adrian Miki C Macalanda, Keisuke Suganuma, Noboru Inoue, Shin-Ichiro Kawazu, Expression profile analysis of the transient receptor potential (TRPM) channel, a possible target of praziquantel in *Schistosoma japonicum*. **Parasitology International**. 2024 Apr: 99: 102833. doi: 10.1016/j.parint.2023.102833.

総説

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

該当なし

8. 招待講演等

該当なし

9. 獲得研究費

1. 令和 6 年度 若手研究 慢性期のトキソプラズマ症が髄鞘の再生機構に与える影響の解明 (24K18011) 代表 令和 6 年度～令和 8 年度
2. 令和 6 年度 学術変革領域研究 A トキソプラズマ原虫による宿主行動操作の分子機構解明 分担 令和 6 年度～令和 10 年度
3. 令和 5 年度 若手研究 妊娠期のトキソプラズマ症における脂質代謝調節機構とその影響についての解明 (22K15006) 代表 令和 4 年度～令和 6 年度
4. 令和 5 年度 挑戦的研究 (萌芽) ネオスポラ感染症に対する環境を汚染しない新たな弱毒生ワクチンの開発研究 分担 令和 5 年度～令和 7 年度

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

該当なし

1. 研究テーマの概要

クリプトスポリジウム原虫はすべての哺乳動物に感染し、下痢を引き起こす病原体です。毎年、世界で 50 万人以上の 5 歳未満の子供が下痢性疾患によって死亡しており、クリプトスポリジウム原虫は、その原因病原体の 1 つです。ヒトだけではなく、仔牛のクリプトスポリジウム原虫感染は、重度の下痢や他の病原体との混合感染を引き起こし、衰弱・死亡リスクが上昇するため、畜産業においても問題となっています。しかし、クリプトスポリジウム原虫に有効な薬剤はなく、クリプトスポリジウム症の治療は対処療法であるため、抗クリプトスポリジウム薬の開発が喫緊の課題です。我々の研究室では、マウス感染モデルを使って、原虫の細胞感染メカニズムや原虫の発育メカニズムの解明、抗クリプトスポリジウム薬の開発、ワクチンの抗原となる原虫因子に関する研究を行っています。

2. 主な研究テーマ

- ・ 抗クリプトスポリジウム原虫薬の探索
- ・ クリプトスポリジウム原虫の細胞侵入メカニズムや発育メカニズムの解明
- ・ ワクチン候補原虫抗原の探索

3. 2024 年度研究の総括

・ クリプトスポリジウム原虫の in vitro 培養系の構築および候補抗原薬の探索

抗クリプトスポリジウム原虫薬を探索するためには in vitro 培養系の構築が必要です。クリプトスポリジウム原虫は in vitro 培養下でヒト回盲腸腺がん(HCT-8)細胞に感染し、72 時間以降は増殖せず死滅します。そこで、クリプトスポリジウム原虫の増殖を簡単に評価が可能なルシフェラーゼ融合クリプトスポリジウム原虫(*Cryptosporidium parvum*)を用いて、HCT-8 細胞での原虫の感染、感染 72 時間目までの増殖を確認し、in vitro 培養系の構築をしました。さらに、長期間の in vitro 培養が可能なマウス由来腸管オルガノイドを用いて原虫が感染することを確認しました。構築した in vitro 培養系を用いて、化合物ライブラリーからクリプトスポリジウム原虫に有効な候補抗原薬の探索を行いました。

・ クリプトスポリジウム原虫の in vivo 培養系の構築

IFN γ ^{-/-}マウスを用いて、クリプトスポリジウム原虫の系統維持が可能です。そこで、7-8 週齢 IFN γ ^{-/-}マウスにルシフェラーゼ融合クリプトスポリジウム原虫を経口投与し、オーシストが糞便中に感染 3 日目から 30 日目まで排泄されることを、ルシフェラーゼ値の測定により確認しました。得られた糞便をショ糖浮遊法および塩化セシウム法によるオーシストの精製を行い、別の IFN γ ^{-/-}マウスに感染させることで原虫の系統維持が可能になりました。さらに、クリプトスポリジウム原虫感染マウスに薬剤投与することで、糞便中に排泄されるオーシストをモニタリングすることが可能となり、今後 in vitro で得られた薬効効果の高い候補抗原薬を in

vivo で検証し、抗クリプトスポリジウム原虫薬の開発につながることを期待されます。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本寄生虫学会

② 主催した学会、研究会等

該当なし

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

該当なし

6. 2024 年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Makoto Hirai, Meiji Arai, Soki Hayamichi, Ayako Uchida, Megumi Sudo, **Rie Kubota**, Naoaki Shinzawa, Toshihiro Mita. Deletion of the *chloroquine resistance transporter* gene confers reduced piperazine susceptibility to the rodent malaria parasite *Plasmodium berghei*. **Antimicrob Agents Chemother**. 2025 Apr 2;69(4):e 01589 24. doi: 10.1128/aac.01589-24.

総説

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. 原虫病研究センター施設見学および寄生虫の標本展示、令和 6 年度度帯広畜産大学オープンキャンパス、帯広畜産大学・原虫病研究センターPK ホール、2024 年 7 月 27 日

8. 招待講演等

該当なし

9. 獲得研究費

1. 令和 6 年度 秋山記念生命科学振興財団研究助成(奨励) クリプトスポリジウム原虫と相互作用する腸内微生物の同定と in vitro 培養系の開発、代表
2. 令和 6 年度 国際共同研究加速基金(海外連携研究) (文部科学省) フィラリアを媒介しない蚊の創出に向けたパラグアイにおける遺伝疫学的研究 (24KK0135)、分担、令和 6 年度～令

和 10 年度

3. 令和 6 年度 研究活性化支援策「競争的資金獲得支援経費」 クリプトスポリジウム原虫の新規薬剤の探索および作用機序の解明（帯広畜産大学）、代表
4. 令和 6 年度 ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ(女性リーダー育成型) クリプトスポリジウム原虫の新規治療薬の探索および薬剤標的分子の同定（帯広畜産大学）、代表

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

該当なし

1. 研究テーマの概要

マダニの媒介によって伝播するピロプラズマ（タイレリアおよびバベシア）症は、牛や馬などの家畜動物に高熱や悪性貧血などの消耗性疾患を引き起こし、世界中で深刻な経済的被害をもたらしています。しかしながら、いずれの動物ピロプラズマ症に対しても有効な対応策が確立されていません。当研究室は、2007年より国際獣疫事務局（WOAH）から、“牛バベシア症”と“馬ピロプラズマ症”に関する WOAH リファレンスラボラトリーの認定を受けています。特に、動物ピロプラズマ症のリスク評価に主眼を置いて、具体的な疾病制御に向けた対応策ガイドラインの作成を目指しています。また、ピロプラズマ症の問題を抱える海外流行国から若手研究者を受け入れて、研修と人材育成に努めるとともに、ピロプラズマ症の制圧に関する国際共同研究ネットワークの拡充にも取り組んでいます。

2. 主な研究テーマ

- ・ 牛および馬のピロプラズマ症に関する国際疫学研究
- ・ 国内に蔓延する牛小型ピロプラズマ症の臨床病理学研究
- ・ 野生動物が保有するピロプラズマの疫学研究
- ・ ピロプラズマの媒介マダニに関する疫学研究
- ・ 牛および馬ピロプラズマ症の診断法、治療薬、および予防法の確立に向けた基礎研究
- ・ 人バベシア症に関する国際疫学研究

3. 2024 年度研究の総括

- ・ パラグアイの牛に感染している牛バベシア種の疫学調査：パラグアイは南アメリカの農業大国で、温暖な気温、高湿度、広範な放牧管理のために、牛のマダニ寄生が高い頻度で発生しています。そのため、マダニによって媒介伝播する牛バベシア症がパラグアイで広く発生している可能性が指摘されてきました。そこで、3つの高病原性牛バベシア種 (*Babesia bovis*, *Babesia bigemina*, および *Babesia naoakii*) のパラグアイ牛の感染状況を調査しました。パラグアイの9つの県から計326頭の牛の血液を収集し、そのDNAサンプルに対して種特異的PCR法によるスクリーニング診断を行いました。その結果、*B. bovis* と *B. bigemina* の単独感染はそれぞれ24頭(7.4%)と127頭(39.0%)で検出され、かつ両バベシア種の共感染は38頭(11.7%)で確認されました。一方で、調査した牛はすべて *B. naoakii* 感染に対して陰性を示しました。また、*B. bigemina* の単独感染率は、東部地域(49.0%)が西部地域(34.6%)よりも、広範な放牧管理下の牛(51.3%)が半集約管理下の牛(34.6%)よりも、*Bos indicus* 種の牛(50.3%)が *Bos taurus* 種(15.8%)よりも、それぞれ高い値を示すことがわかりました。本疫学調査の結果からパラグアイの牛で *B. bovis* と *B. bigemina* の感染が広く蔓延していることが明らかとなり、牛バベシア症に対する効果的な管理対策を考案・実施する重要性

が示されました。本研究は、パラグアイ (National Service for Quality and Animal Health (SENACSA), Centro de Diagnostico Veterinario) との国際共同研究として実施されました。

- ・ 沖縄県の石垣島・与那国島で優占種となったマゲシマチマダニの形態学的、生物学的、および獣医学的な疫学調査：マダニは動物にさまざまな病原体を伝播するため、獣医学的に重要です。沖縄県の八重山諸島では、1990年代にオウシダニ (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*) が根絶された後、フタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) が優勢なマダニ種となりました。しかし、最近のマダニ層に関する調査は行われていませんでした。そこで、2022年9月から2024年5月にかけて、八重山諸島の石垣島と与那国島の放牧地で待機中の生息マダニの調査を行いました。その結果、石垣島から14,784匹、与那国島から3,651匹、合計18,435匹のマダニを採集しました。石垣島と与那国島で採集されたマダニは、それぞれ7,637匹と2,697匹の幼ダニ、5,870匹と829匹の若ダニ、1,277匹と125匹の成ダニが含まれていました。形態学的分析により、採集された成ダニと若ダニはすべてマゲシマチマダニ (*Haemaphysalis mageshimaensis*) またはフタトゲチマダニに分類されました。石垣島と与那国島の両方でマゲシマチマダニが優勢であり、それぞれ99%と96%を占めていました。フタトゲチマダニの成ダニと若ダニは春、夏、秋に活動していましたが、マゲシマチマダニは年間を通じて活動できることが示されました。体色と長さ、第二触角節の毛の密度と数、第三触角節の外縁の突出度の違いがマゲシマチマダニとフタトゲチマダニを区別するのに役立つことがわかりました。マダニのDNAを用いたPCR解析により、マゲシマチマダニの9.7%とフタトゲチマダニの25%が牛小型ピロプラズマ (*Theileria orientalis*) を保有していることが示されました。本疫学調査の結果から八重山諸島ではマゲシマチマダニがフタトゲチマダニを凌駕して新たな優占種となりつつあることが示され、年間を通じたマダニ対策の必要性が明らかとなりました。本研究は、沖縄県・八重山家畜保健衛生所、沖縄県・畜産課、千葉大学・医学部、および国立感染症研究所・昆虫医科学部との国内共同研究として実施されました。
- ・ スリランカの牛に感染している *Theileria* sp. Yokoyama の疫学調査：最近発見された牛タイレリア新種 (*Theileria* sp. Yokoyama) の獣医臨床的な影響は不明でした。そのため本研究では、その *Theileria* sp. Yokoyama に感染した牛の貧血状態を検証しました。スリランカの7つの地区から計206頭の牛の血液を収集し、それぞれの赤血球 (RBC) 指数 (ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、および赤血球数) を分析・比較しました。また、血液からDNAサンプルを抽出し、シトクロム b 遺伝子を標的として新たに開発された *Theileria* sp. Yokoyama 特異的 PCR 法を用いて、スクリーニング診断を行いました。その結果、60頭の牛 (29.1%) が *Theileria* sp. Yokoyama に感染していたことが示されました。さらに、牛の品種、牛管理システム、マダニの寄生歴が、それぞれ *Theileria* sp. Yokoyama 感染のリスク要因となることも明らかとなりました。次に、RBC 指数に基づいて、調査した牛の貧血状態を比較・評価しました。非感染牛はすべて非貧血であったのに対して、*Theileria* sp. Yokoyama に感染した牛のうち15頭に貧血が観察されました。本疫学調査の結果から、*Theileria* sp. Yokoyama に

感染した牛が貧血を引き起こすことが示されました。本研究は、スリランカ（Veterinary Research Institute, University of Peradeniya, National Livestock Development Board）との国際共同研究として実施されました。

- ・ キルギスの馬に感染している馬ピロプラズマ種の疫学調査：馬ピロプラズマ症は、2種類の馬ピロプラズマ（*Theileria equi* と *Babesia caballi*）によって引き起こされます。その馬ピロプラズマ種の疫学を理解することは、流行国で効果的な制御戦略を策定するために重要です。しかし、キルギスにおけるこれら原虫種の流行状況は不明でした。本研究では、キルギスの7つの州から計226頭の馬の血液を収集しました。これらの血液からDNAサンプルを抽出後、*T. equi* と *B. caballi* に特異的なPCR法によるスクリーニング診断を行いました。その結果、56頭（24.8%）と7頭（3.1%）が *T. equi* と *B. caballi* 感染に陽性であることがわかりました。その後の遺伝子型別特異的PCR法によるタイピング解析から、*T. equi* 陽性馬がA、B、C（*Theileria haneyi* と呼ばれる）、D、およびEの5つの遺伝子型を保有していることが示されました。一方、*B. caballi* のrap-1遺伝子の系統解析から、AおよびB1の遺伝子型の感染が確認されました。明らかとなった馬ピロプラズマ2種の分布はキルギスの馬に馬ピロプラズマ症の臨床発生の可能性を示唆しており、また観察された遺伝子型の多様性は今後の疾病管理に課題があることを意味しています。すなわち、キルギスにおける馬ピロプラズマ症の包括的な制御措置の必要性が示されました。本研究は、キルギス（Kyrgyz Research Institute of Veterinary named after A. Duisheev, Kyrgyz National Agrarian University named after K.I. Skryabin）との国際共同研究として実施されました。
- ・ モンゴルの馬に感染している馬ピロプラズマ種の疫学調査：馬ピロプラズマ症は、*Theileria equi* と *Babesia caballi* によって引き起こされるマダニ媒介性原虫病です。この感染症は馬産業に大きな影響を与えるため、流行国における疾病制御は非常に重要です。特にその制御は、*T. equi* と *B. caballi* の遺伝子多型によって影響を受ける可能性が指摘されています。モンゴルは畜産業が盛んな国であり、*T. equi* と *B. caballi* が流行しています。しかし、これらの2種の原虫の感染状況と遺伝子多型を明らかにするための全国的な疫学調査は行われてきませんでした。本研究ではモンゴルの15県から計1,353頭の馬の血液を収集し、そのDNAサンプルを抽出後、*T. equi* と *B. caballi* の特異的PCR法にてスクリーニング診断を行いました。一方で、251頭の馬から血液塗抹ギムザ染色標本作製し、光学顕微鏡にて *T. equi* と *B. caballi* を観察しました。その顕微鏡検査では、251頭の馬のうち30頭（11.9%）と4頭（1.6%）がそれぞれ *T. equi* と *B. caballi* に陽性であることが確認されました。PCR診断では、1,058頭（78.2%）と62頭（4.6%）の馬がそれぞれ *T. equi* と *B. caballi* に感染していることが示されました。さらに、*T. equi* 陽性DNA42サンプルの18S rRNA配列の系統解析により、遺伝子型AとEが検出されました。一方、*B. caballi* 陽性DNA19サンプルのrap-1遺伝子配列の解析からは、遺伝子型AおよびB1に加え、遺伝子型Aに近い独自のクレードの新たな遺伝子型も検出されました。本調査研究の結果からモンゴルにおける馬ピロプラズマの広範な感染疫学マップが完成し、今後の包括的な制御法策定の必要性が明らかとなりました。本研究

は、モンゴル (Institute of Veterinary Medicine, Mongolian University of Life Sciences) との国際共同研究として実施されました。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本獣医学会評議員
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員
- ・ 日本寄生虫学会評議員
- ・ 日本熱帯医学会評議員
- ・ 日本衛生動物学会
- ・ 牛臨床寄生虫研究会

② 主催した学会、研究会等

- ・ WOAH Academic Exchange Seminar (スリランカ、キルギス、ガーナ、ケニア、日本)「Equine Piroplasmosis」、原虫病研究センター (オンライン)、2024年4月25日

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

- ・ WOAH リファレンスラボラトリー「牛バベシア症」専門家
- ・ WOAH リファレンスラボラトリー「馬ピロプラズマ症」専門家
- ・ WOAH コラボレーティングセンター「動物原虫病のサーベイランスと防疫」代表者
- ・ 岐阜大学大学院連合獣医学研究科 代議委員会・委員
- ・ 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 共同利用・共同研究拠点・課題等審査委員会・委員
- ・ 北海道大学卓越大学院 One Health Ally Course 運営委員会・委員
- ・ モンゴル国「公務員獣医師および民間獣医師実践能力強化プロジェクト」国内支援委員会 (JICA/北海道大学)・委員
- ・ 日本中央競馬会畜産振興事業・家畜呼吸器疾患制御事業推進委員会 (東京大学)・委員
- ・ プラズマ・核融合学会「プラズマ医療科学に基づいたソフトマテリア」専門委員会・委員
- ・ 沖縄牧野へのダニ侵入防止事業・技術検討会 (沖縄県)・技術検討委員

6. 2024年度研究成果発表等 (原著論文、総説・著書)

原著論文 (*責任著者)

1. Claudia Esther Silvera Rojas, Thillaiampalam Sivakumar, Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Believe Ahedor, Maria Fátima Rodríguez Valinotti, Tomás Javier Acosta, **Naoaki Yokoyama***, Molecular epidemiological survey of *Babesia* species infecting cattle in Paraguay. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**. 2025 Jan:57: 101162. doi: 10.1016/j.vprsr.2024.101162.
2. Satoko Nakao, Thillaiampalam Sivakumar, Yuko Takakuwa, Hajime Suzuki, Keiichiro Ohta, Keiko Nakamura, Osamu Tsuha, Yuzuru Ikehara, Sanae Ikehara, Syota Ohki,

- Mizue Inumaru, Yukiko Higa, Rika Umemiya-Shirafuji, **Naoaki Yokoyama***, Seasonal activities, morphological characteristics, and veterinary importance of *Haemaphysalis mageshimaensis* in Ishigaki and Yonaguni, Okinawa, Japan. **Ticks and Tick-borne Diseases**. 2025 Jan;16(1):102440. doi: 10.1016/j.ttbdis.2025.102440.
3. Iromy Dhananjani Amarasiri, Kalaichelvan Nizanantha, Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Isuru Sachintha Kothalawala, Sampath Madusanka, Wettam Perumage Pavithra Sandamali Indrasiri Perera, Hemal Kothalawala, Thillaiampalam Sivakumar*, **Naoaki Yokoyama**, Development of a Specific PCR Assay for *Theileria* sp. Yokoyama and Assessment of Its Potential to Cause Anemia in Cattle. **Pathogens**. 2024 Aug 29;13(9):735. doi: 10.3390/pathogens13090735.
 4. Berdikulov Atabek, Atambekova Zhyldyz, Kamarli Aitakin, Nurgaziev Rysbek, Orozov Jailobek, Believe Ahedor, Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Yihong Ma, Davaajav Otgonsuren, Wettam Perumage Pavithra Sandamali Indrasiri Perera, Azirwan Guswanto, Thillaiampalam Sivakumar, **Naoaki Yokoyama***, Molecular prevalence and genotypic diversity of *Theileria equi* and *Babesia caballi* infecting horses in Kyrgyzstan. **Parasitology International**. 2024 Oct;102:102915. doi: 10.1016/j.parint.2024.102915.
 5. Davaajav Otgonsuren, Tovuu Amgalanbaatar, Sandagdorj Narantsatsral, Batsaikhan Enkhtaivan, Dalantai Munkhgerel, Myagmar Zoljargal, Batbold Davkharbayar, Punsantsogvoo Myagmarsuren, Banzrach Battur, Badgar Battsetseg, Thillaiampalam Sivakumar, **Naoaki Yokoyama***, Epidemiology and genetic diversity of *Theileria equi* and *Babesia caballi* in Mongolian horses. **Infection, Genetics and Evolution**. 2024 Apr; 119: 105571. doi: 10.1016/j.meegid.2024.105571.

総説

該当なし

著書

1. **横山 直明** (分担執筆) (2025) : 牛のタイレリア症 p144-145、牛のバベシア症 p145-146、牛のトリコモナス症 p148、馬のピロプラズマ症 p175、動物の感染症 (第5版)、迫田 義博ら編集、近代出版
2. **横山 直明** (2024) : “獣医学”はおもしろい! ~やりがいのある、オンリーワンの進路を探して~、柘陵 (愛知県立半田高等学校)、第 67 号、p142-147
3. **横山 直明** (2024) : 我が国の牛小型ピロプラズマ症の現状と対策について、産業動物臨床医学雑誌、第 15 巻、第 4 号、p151-152
4. 松井 伸一、河合 孝弘、猪熊 壽、白藤 梨可、**横山 直明** (2024) : 北海道公共牧野における牛小型ピロプラズマ症 (マダニ) 対策の試みと問題点について、産業動物臨床医学雑誌、第 15 巻、第 4 号、p153-154

5. **横山 直明**、白藤 梨可、松井 伸一、河合 孝弘（監修）（2024）：北海道マダニレポート 2024、エランコジャパン

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. WOAH 関連学術セミナー：ガーナ、ケニア、キルギス、スリランカ、中国、農林水産省・動物衛生課、長野県、北海道、JICA、岐阜大学、北海道大学、酪農学園大学、帯広畜産大学（13 件）
2. WOAH 技術トレーニング研修会：モンゴル、スリランカ、兵庫県、北海道、農林水産省・動物検疫所、農林水産省・動物衛生研究所、国立感染症研究所、北海道大学、JRA、日本全業工業（13 件）
3. 海外からの WOAH 診断依頼：イギリス、オランダ、ドイツ、モンゴル、スリランカ、シンガポール、アメリカ、アルゼンチン（28 件；1,772 検体）
4. 国内からの WOAH 診断依頼：沖縄県、兵庫県、福井県、北海道（11 件；614 検体）
5. WOAH コンサルティング依頼：イギリス、オランダ、フランス、ドイツ、イタリア、サウジアラビア、UAE、モンゴル、インド、シンガポール、台湾、オーストラリア、カナダ、アメリカ、アルゼンチン、日本（93 件）
6. WOAH 診断用の試料提供（IFAT スライド）：フランス、オーストリア、UAE、中国、アメリカ、アルゼンチン、日本（13 件；5,100 枚）
7. WOAH 診断用の試料提供（DNA、写真、血液、原虫）：オーストラリア、タイ、日本（4 件；31 サンプル）
8. インターンシップの受入：キルギス、モンゴル、中国、タイ、インドネシア、日本（13 名）
9. 国際疫学調査研究の受入：キルギス、モンゴル、スリランカ、インド、中国、マラウイ、アルゼンチン、パラグアイ（8 カ国）
10. WOAH リファレンスラボラトリー「牛バベシア症、馬ピロプラズマ症」、および WOAH コラボレーティングセンター「動物原虫病のサーベイランスと防疫」の 2024 年の活動報告書を WOAH に提出
11. WOAH コラボレーティングセンター「動物原虫病のサーベイランスと防疫」の 5 年間（2020～2024）実施報告書・自己評価書を WOAH に提出

8. 招待講演等

1. 「マダニによって媒介される牛小型ピロプラズマ病とその対策について」招待講演（横山直明）、令和 6 年度北海道公共牧場会春期研修会、北海道公共牧場会（札幌）、2024 年 4 月 11 日
2. 「Survey of zoonotic *Babesia* species in questing ticks in Hokkaido, Japan」招待講演（Ma, Y.）、新疆農業大学（中国）、2024 年 6 月 9 日
3. 「牛の放牧衛生」招待講演（横山直明）、家畜衛生講習会（牛疾病特殊講習会）、農林水産省・動物衛生課（つくば）、2024 年 6 月 20 日
4. 「マダニによって媒介される牛小型ピロプラズマ病と北海道の対策について」特別講演（横

- 山直明)、原虫病学、北海道大学獣医学部(札幌)、2024年6月27日
5. 「Reference laboratory for equine piroplasmosis - Services provided and challenges encountered -」特別講演(Sivakumar, T.)、4th Regional Meeting for Reference Centres in Asia and the Pacific、東京大学(東京)、2024年7月18日
 6. 「マダニによって媒介される牛小型ピロプラズマ病と北海道の対策について」招待講演(横山直明)、第1回家畜衛生技術検討会、岐阜大学(岐阜)、2024年7月26日
 7. 「WOAH recommended diagnostic assays for equine piroplasmosis and their limitations」特別講演(横山直明)、Regional workshop on laboratory expertise for equine diseases in Asia and the Pacific、JRA馬事公苑(東京)、2024年9月17日
 8. 「Bovine babesiosis」特別講演(Sivakumar, T.)、WOAH Regional Workshop on Vector Borne diseases in Asia and the Pacific、東京大学(東京)、2024年9月19日
 9. 「Effective management of bovine babesiosis in endemic regions」招待講演(横山直明)、青海大学(中国)、2024年10月10日
 10. 「我が国の牛小型ピロプラズマ症の現状と対策について」招待講演(横山直明)、大動物臨床研究会主催/牛臨床寄生虫研究会共催研究集会、酪農学園大学(江別)、2024年12月7日
 11. 「牛小型ピロプラズマ症の現状と対策について」招待講演(横山直明)、牛小型ピロプラズマ病対策を考える研修会、松本家畜保健衛生所(長野県)、2025年1月27日

9. 獲得研究費

1. 令和6年度 家畜衛生対策事業(農林水産省・消費・安全局)「我が国のWOAH認定施設活動支援事業」、代表、令和6年度
2. 令和5年度 新興・再興感染症研究基盤創生事業・海外拠点活用研究領域(日本医療研究開発機構)「中国の放牧家畜が保有するマダニ媒介性の人獣共通感染症病原体を調査する疫学研究」(23wm0225031h0002)、代表、令和5年度~令和7年度
3. 令和4年度 基盤研究(B)(日本学術振興会)「牛小型ピロプラズマ病を引き起こす牛タイレリアの生体内増殖メカニズムの解明」(22H02511)、代表、令和4年度~令和6年度
4. 令和4年度 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化B)(日本学術振興会)「馬ピロプラズマ病に対する国際標準血清診断法の開発に向けた学術基盤研究」(22KK0095)、代表、令和4年度~令和6年度
5. 令和6年度 二国間交流事業オープンパートナーシップ共同研究(日本学術振興会)「スリランカのロバに感染する馬ピロプラズマの性状解析並びに馬への感染リスク評価」、代表、令和6年度~令和7年度
6. 令和4年度 特別研究員奨励費(日本学術振興会)「動物及びヒトのバベシア病の治療薬開発に向けた海洋生物由来の活性化化合物の探索研究」(22F22402)、受入研究者(Guswanto)、令和4年度~令和6年度
7. 令和6年度 調査研究費(日本学術振興会)「新たに発見された高病原性牛バベシア原虫の分離とその性状解析」(S24138)、受入研究者(BUMDUUREN Tuvshintulga)、令和6年度
8. 令和6年度 WOAHP検査診断経費(帯広畜産大学)

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

1. 令和7年3月 農林水産省・動物検疫所から感謝状（横山直明）

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

1. Badgar Battsetseg: 「国際疫学調査（モンゴル）」 Institute of Veterinary Medicine, Mongolian University of Life Sciences, Mongolia, 2019年6月～（部局間学術交流協定）、2003年10月～（大学間学術交流協定）
2. Hemal Kothalawala: 「国際疫学調査（スリランカ）」 Veterinary Seseerch Institute, Sri Lanka, 2019年7月～（部局間学術交流協定）
3. Bayinchahan: 「国際疫学調査（中国）」 Xinjiang Agricultural University, China, 2021年10月～（部局間学術交流協定）、1999年7月～（大学間学術交流協定）
4. Liqing Ma: 「国際疫学調査（中国）」 Qinghai Academy of Animal Sciences and Veterinary Medicine, Qinghai University, China, 2024年10月～（部局間学術交流協定）
5. Orozov Jailobek: 「国際疫学調査（キルギス）」 Kyrgyz Research Institute of Veterinary Named After A. Duisheev, Kyrgyzstan, 2023年7月～（部局間学術交流協定）
6. Berdikulov Atabek: 「Identification of tick vectors, including novel and genotype genotype-specific species, that transmit *Theileria equi* and *Babesia caballi*」 Kyrgyz Research Institute of Veterinary named after Arstanbek Duisheev, Kyrgyzstan, 2024年度 原虫病研究センター共同研究
7. Liqing Ma: 「Uncovering tick vectors that transmit zoonotic *Babesia* species in China」 Qinghai Academy of Animal Sciences and Veterinary Medicine, Qinghai University, China, 2024年度 原虫病研究センター共同研究

1. 研究テーマの概要

マダニは原虫、リケッチア、ウイルスといった様々な病原体を家畜や人に媒介する吸血性節足動物です。マダニは、卵、幼虫、若虫、成虫（雌・雄）と発育し、1世代を終えるまでに数か月～数年を要します。吸血行動は幼・若・成虫期に1回ずつ、計3回行われるだけであり、マダニは生活史の大半を未吸血・飢餓状態で過ごします。その一方で、雌成虫が吸血を終えて満腹状態（飽血）に達すると、その体重は吸血前の約100倍も増加し、獲得した栄養分のほとんどすべてを数千個におよぶ卵の発育に利用します。当研究室では、マダニの「栄養代謝（飢餓と飽血）」および「卵形成」に着目し、それらの分子機構に関する研究を推進しています。また、マダニ体内における媒介原虫の動態やマダニの栄養代謝関連分子・卵形成必須分子が原虫伝播に果たす役割、マダニ自身が保有する共生細菌の存在意義についての解析を進めています。多角的な視点でマダニという生物を理解し、新規のマダニ対策法開発に繋げることを目指しています。

さらに、共同利用・共同研究拠点事業「マダニバイオバンク整備とベクターバイオロジーの展開」（2017～2021年度）で整備した、マダニの鑑別・繁殖・供給システムから遺伝子情報までを網羅した日本初のマダニバイオバンクについて、その拡充を進めています。

2. 主な研究テーマ

- ・ マダニにおける原虫の伝播機構の解明
- ・ マダニの栄養代謝に関与する分子機構の解明
- ・ マダニにおける共生細菌の存在意義の解明
- ・ マダニの飢餓耐性メカニズムの解明

3. 2024年度研究の総括

- ・ 牛赤血球に寄生するバベシア *Babesia ovata* のベクターによる経卵伝播は、*B. ovata* 実験感染牛で吸血させたフタトゲチマダニ *Haemaphysalis longicornis* 雌成虫由来の幼虫を用いた吸血試験により証明されています。しかし、この経卵伝播を支える分子メカニズムは未だ明らかにされていません。我々はこれまでに、フタトゲチマダニの卵形成に必須の分子が、卵巣における *B. ovata* 感染に関与することを示してきました。フタトゲチマダニでは3つの *Vg* 遺伝子 (*HIVg-1*, *HIVg-2*, *HIVg-3*) が同定されており、これらのうち、脂肪体と卵巣に発現する *HIVg-2* がマダニ血リンパ中の *B. ovata* の生存と卵巣への侵入に関与することを2022年に明らかにしたところです。しかし、中腸（消化管）特異的な *HIVg-1* がバベシア感染フタトゲチマダニにおいて果たす役割は不明でした。そこで、人工吸血法によりバベシア感染雌成虫を作出し、吸血完了（飽血）後経日的に回収した各臓器を用いて遺伝子発現を解析しました。感染群の中腸における *HIVg-1* 発現は、飽血後1日目および2日目において非感染群よりも有意に上昇することが明らかになりました。次に、RNA干渉法による *HIVg-1* 遺伝子発現抑制雌成虫を作出し、*B. ovata* 感染牛赤血球を摂取させ、各臓器の *B. ovata* DNA量を解析しました。

興味深いことに、*HIVg-1* 遺伝子発現抑制群では、対照群の雌ダニと比較して飽血後 1 日目および 2 日目の *Babesia* DNA の相対検出レベルが高いことが判明しました。これらの結果は、①中腸における *HIVg-1* 発現は卵形成だけでなく、*B. ovata* 感染によっても促進されること、②血リンパ中に分泌された *HIVg-1* は、*B. ovata* の中腸からその他臓器への伝播を負に制御することが示唆されました。すなわち、*HIVg-1* が雌成虫体内における *Babesia* の組織間移行または増殖を調節する可能性があります。これまでに得られた知見をまとめると、臓器特異的 Vg は *Babesia* 感染時に個別の役割を果たすことが考えられ、このことは、ベクターであるフタトゲチマダニ雌成虫と寄生する側であるバベシアとの間に巧みなバランス調節機構が成立していることが伺えます（論文リスト 1）。

- ・ フタトゲチマダニは主に日本を含むアジア、オセアニアに分布しており、疾病媒介の観点から医学的・獣医学的重要度の高いベクターとして世界的によく知られています。2017 年に米国への侵入が発見されて以来、その分布域は米国各地に拡大し、隣国メキシコへの侵入が懸念されています。産業動物、伴侶動物、野生動物の移動がマダニの分布域拡大のリスク要因であることから、検疫体制の重要性とその強化を提案するため、フタトゲチマダニの生物学的特徴、メキシコにおけるリスク要因を論文にまとめました（論文リスト 4）。本論文では、フタトゲチマダニの早期発見には形態および遺伝子レベルでの鑑別法が重要であること、動物の輸入時にはマダニ駆除の証明書提出を義務化すること、野生動物や家畜の移動の継続的な監視の必要性、特にメキシコ北部国境ではその監視システムを強化すべきであることを提案しました（メキシコ（Autonomous University of Queretaro）との国際共同研究）。
- ・ 上述のように、マダニがより問題とみなされるのは、人と動物での吸血時に様々な病原体を媒介するという間接的な加害があるからです。マダニに対するリスク認知のレベルは年々高まっていますが、実際は、マダニと昆虫の違い、マダニ tick と小型のダニ mite の違い、そしてマダニはどのように発育・繁殖し、時に病原体を媒介するのか、などについては一般的にはあまり知られていません。産業動物におけるマダニ媒介性感染症対策の重要性については、獣医畜産関係者以外にはほとんど知られていない状況でもあります。新たなマダニ媒介性感染症が次々と発見され、また、吸血生理や卵形成、病原体媒介の仕組みといったマダニの生物学・生理学について、我々の研究グループも含めて世界的に研究成果が蓄積されてきたことから、マダニの基礎と最新の知見を盛り込んだ「マダニ学」専門書を企画し、編集・執筆しました（著書リスト 1）。原虫病研究センターにおけるマダニバイオバンク整備についても、ラボコロニー、ゲノム情報、EST (expressed sequence tag) データベース構築などこれまでの成果を紹介しました。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本獣医学会評議委員
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員・教育委員

- ・ 日本ダニ学会編集幹事・文献目録委員・編集委員長・評議員
- ・ 日本寄生虫学会評議員
- ・ 日本応用動物昆虫学会
- ・ 日本衛生動物学会

② 主催した学会、研究会等

該当なし

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

- ・ 公益財団法人全国競馬・畜産振興会畜産振興会 令和6年度昆虫飼料活用に向けた子豚給与試験事業に係る事業推進委員会（東京農工大学）・委員

6. 2024年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（#Equally contributed authors; *責任著者）

1. Nariko Sato, Rika Umemiya-Shirafuji*. Midgut-specific vitellogenin-1 is involved in the negative regulation of *Babesia ovata* migration or proliferation in *Haemaphysalis longicornis* tissues. **Ticks and Tick-borne Diseases**. 2025. (Accepted)
2. Satoko Nakao, Thillaiampalam Sivakumar, Yuko Takakuwa, Hajime Suzuki, Keiichiro Ohta, Keiko Nakamura, Osamu Tsuha, Yuzuru Ikehara, Sanae Ikehara, Syota Ohki, Mizue Inumaru, Yukiko Higa, Rika Umemiya-Shirafuji, Naoaki Yokoyama, Seasonal activities, morphological characteristics, and veterinary importance of *Haemaphysalis mageshimaensis* in Ishigaki and Yonaguni, Okinawa, Japan. **Ticks and Tick-borne Diseases**. 2025 Jan;16(1):102440. doi: 10.1016/j.ttbdis.2025.102440.
3. Badriah Alkathiri, Subin Lee, KyuSung Ahn, So Youn Youn, Mi-Sun Yoo, Hyang-Sim Lee, Yun Sang Cho, Jaeyun Jung, Kwangwon Seo, Soochong Kim, Rika Umemiya-Shirafuji, Xuenan Xuan, Dongmi Kwak, SungShik Shin, Seung-Hun Lee, DNA Bar-coding Using 18S rRNA Gene Fragments for Identification of Tick-Borne Protists in Ticks in the Republic of Korea. **Pathogens**. 2024 Oct 29;13(11):941. doi: 10.3390/pathogens13110941.
4. Consuelo Almazán, Rika Umemiya-Shirafuji, Rodrigo Rosario-Cruz, Baltazar Cortés García, Juan Mosqueda, Suggested Actions to Prevent the Introduction and Establishment of the Asian Longhorned Tick *Haemaphysalis longicornis* in Mexico. **South-western Entomologist**. 2024 Oct 49(3), 1123-1137. doi: 10.3958/059.049.0332
5. Takahiro Shirozu, Maria Angenica F Regilme, Manabu Ote, Mizuki Sasaki, Akira Soga, Hiroki Bochimoto, Hidenobu Kawabata, Rika Umemiya-Shirafuji, Hiroataka Kanuka, Shinya Fukumoto, *Wolbachia* infection in *Aedes aegypti* does not affect its vectorial capacity for *Dirofilaria immitis*. **Scientific Reports**. 2024 Sep 28;14(1):22528. doi: 10.1038/s41598-024-73421-9.

6. Thom Do, Linh Khanh Bui, Rika Umemiya-Shirafuji, Tawin Inpankaew, Tanjila Hasan, Iqra Zafar, Zhuowei Ma, Li Hang, Uday Kumar Mohanta, Moaz Amer, Shimaa Abd El-Salam El-Sayed, Xuenan Xuan, Ketsarin Kamyinkird, The detection of zoonotic microorganisms in *Rhipicephalus sanguineus* (brown dog ticks) from Vietnam and the frequency of tick infestations in owned dogs. **Frontiers in Veterinary Science**. 2024 Aug 12;11:1435441. doi: 10.3389/fvets.2024.1435441.
7. Badriah Alkathiri, Subin Lee, KyuSung Ahn, Yun Sang Cho, So Youn Youn, Kwangwon Seo, Rika Umemiya-Shirafuji, Xuenan Xuan, Dongmi Kwak, SungShik Shin, Seung-Hun Lee, 16S rRNA metabarcoding for the identification of tick-borne bacteria in ticks in the Republic of Korea. **Scientific Reports**. 2024 Aug 24;14(1):19708. doi: 10.1038/s41598-024-70815-7.
8. Ahmed M Abdou, Nanang R Arifeta, Abdel-Latif S Seddek, Samy Abdel-Raouf Fahim Morad, Noha Abdelmageed, Mohamed O Badry, Rika Umemiya-Shirafuji, Yoshifumi Nishikawa, Acaricidal activity of Egyptian crude plant extracts against *Haemaphysalis longicornis* ticks. **PLoS One**. 2024 Jul 22;19(7):e0307297. doi: 10.1371/journal.pone.0307297.
9. Orkhon Banzragchgarav, Nanang R Ariefeta, Rika Umemiya-Shirafuji, Punsantsogvo Myagmarsuren, Badgar Battsetseg, Banzragch Battur, Javzan Batkhuu, Yoshifumi Nishikawa, Acaricidal activity of *Erigeron acer* L. root against *Haemaphysalis longicornis* and phytochemical profiling by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2024 Aug 2;86(8):897-905. doi: 10.1292/jvms.24-0090.
10. Uday Kumar Mohanta, S M Abdullah, Al-Wasef, Boniface Chikufenji, Zhuowei Ma, Hang Li, Shimaa Abd El-Salam El-Sayed, Moaz M Amer, Thanh Thom Do, Saiful Islam, Tilak Chandra Nath, Yongchang Li, Rika Umemiya-Shirafuji, Qingyong Guo, Xuenan Xuan, First molecular survey of tick-borne protozoan and bacterial pathogens in the questing tick population in Bangladesh. **Acta tropica**. 2024 Aug;256:107244. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107244.
11. Uday Kumar Mohanta, Manwana Pemba Marguerite, Shengwei Ji, Zhuowei Ma, Hang Li, Shimaa Abd El-Salam El-Sayed, Moaz M Amer, Boniface Chikufenji, Thanh Thom Do, Onur Ceylan, Rika Umemiya-Shirafuji, Xuenan Xuan, Molecular survey of canine tick-borne pathogens in ticks and stray dogs in Dhaka city, Bangladesh. **Parasitology International**. 2024 Jun;100:102860. doi:10.1016/j.parint.2024.102860.

総説

該当なし

著書

1. 白藤 梨可、八田 岳士、中尾 亮、島野 智之（編著）. マダニの科学—知っておきたい感染症媒介者の生物学—. 228 ページ. 2024 年 11 月 01 日. ISBN: 978-4-254-17194-5 C3045.

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. 原虫病研究センター施設見学および寄生虫の標本展示、令和 6 年度度帯広畜産大学オープンキャンパス、帯広畜産大学・原虫病研究センターPK ホール、2024 年 7 月 27 日

8. 招待講演等

1. The roles of vitellogenins and their related molecules on *Babesia* transmission in *Haemaphysalis longicornis* ticks. 11th Tick and Tick-Borne Pathogen Conference (in Symposium "Tick-borne diseases of bovines"), Cuba, September 6, 2024.
2. マダニ体内における原虫伝播の分子機構を探る. 第 6 回 SFTS 研究会・学術集会（北海道大学）. 2024 年 9 月 15 日.

9. 獲得研究費

1. 令和 4 年度 基盤研究 (B) (文部科学省)、原虫感染マダニにおける臓器特異的ビテロジェニンの機能解明 (22H02512)、代表、令和 4 年度～令和 6 年度
2. 令和 4 年度 日中二国間共同研究事業 (農林水産省)、マダニ媒介原虫病制圧に向けた日中共同アプローチ、分担、令和 2 年度～令和 6 年度
3. 令和 6 年度 挑戦的研究 (萌芽) (文部科学省)、SCID マウス/マダニでのウシバベシア生活環境の再現：伝搬阻止ワクチン開発の基盤整備 (24K21907)、分担、令和 6 年度～令和 8 年度

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

1. 鈴木 文詞：東京農工大学大学院農学研究院、ハダニの卵黄形成における光周性の分子機構、2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日、2024 年度原虫病研究センター共同研究
2. 佐藤 梢：国立感染症研究所、ヒメダニ科 *Ornithodoros moubata* の人工吸血法による回帰熱ボレリア *Borrelia duttonii* 感染実験系の樹立、2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日、2024 年度原虫病研究センター共同研究

3. 共同研究 A 株式会社、2024 年度

高度診断学分野

◆-----助教 岡島美鈴
(Misuzu Okajima)

<<準備中>>

1. 研究テーマの概要

哺乳動物体内に寄生するアフリカトリパノソーマの細胞表面は、強い抗原性を有する単一の糖蛋白質 (VSG) で覆われています。長年にわたり VSG を標的とするワクチンの開発が試みられてきましたが、同分子の変異性が原因で今のところ成功していません。そこで我々はツェツェバエの体内に寄生するトリパノソーマの発育期、特にエピマスティゴート型虫体とメタサイクリック型虫体を *in vitro* 培養系で維持できるという当研究グループの強みを活かしてこれら2つの発育期におけるパラサイト vs ベクター相互作用メカニズムを分子レベルで解明することで、伝播阻止ワクチンやメタサイクロジェネシス阻害法を開発することを目指しています。

安全な治療薬やワクチンが無いトリパノソーマ病の流行を阻止するには患者や患畜の早期診断と隔離（家畜の場合は殺処分）に頼るほかありません。加えてトリパノソーマ病は世界の貧しい国や地域で流行している原虫感染症です。そこで我々は可能な限り簡便・安価で迅速かつ正確な診断法の開発と実用化を目指して研究を行っています。これまでに LAMP 法やイムノクロマトグラフィー法を応用した簡易迅速診断法を開発し、実用化することに成功しました。

Trypanozoon 亜属に分類される *Trypanosoma brucei*、*T. evansi*、*T. equiperdum* はそれぞれナガナ病、スーラ病、媾疫（こうえき）の病原体で、宿主特異性や好適寄生部位が異なります。伝播様式も異なっており、*T. brucei* はツェツェバエによる生物学的伝播、*T. evansi* はアブによる機械伝播、*T. equiperdum* は交尾で伝播します。近年、迅速な全ゲノム解読が可能となりこれらの原虫種のゲノム解読と相互比較が進んだ結果、これら3種のトリパノソーマは別種に分類できないほど近縁であることが明らかとなりました。我々は「これら3種の宿主特異性、好適寄生部位、伝播様式が大きく異なっているのはなぜなのか？」という問いに答えを見出すべく、フィールド調査で得られた知見や材料をもとに研究を進めています。

現在ヒトと動物のアフリカトリパノソーマ病には安全で完璧な治療・予防効果を示す薬がありません。一般的に新たな薬の実用化には莫大な費用と長い時間が必要なため、開発コストが回収できる市場のない抗トリパノソーマ薬のような薬の開発は遅れているのが現状です。そこで我々はアカデミアからの地道な取り組みとして、トリパノソーマの *in vitro* 培養系を駆使して既存の化合物ライブラリーのハイスループットスクリーニングを実施し、治療薬・予防薬候補化合物の探索を行っています。

アフリカトリパノソーマはツェツェバエやアブなどの吸血性双翅目昆虫によって媒介されます。特に日本を含む世界中に分布するアブは *T. evansi* や *T. vivax* を機械伝播するベクターとして重要ですが、アフリカ大陸固有のツェツェバエと比べてベクターとしての研究が立ち遅れています。加えてアブに刺咬されることによる家畜の生産性への悪影響も定量化する手段に乏しいのが現状

です。そこで我々はアブの刺咬が家畜の生産性に及ぼす影響の定量化や、アブ対策の効果測定を行うため、アブ刺咬歴を免疫学的手法で定量化する方法を研究しています。

2. 主な研究テーマ

- ・ トリパノソーマのパラサイトーベクター相互作用メカニズム解明
- ・ トリパノソーマ病の簡易迅速診断法開発
- ・ トリパノソーマの伝播様式、宿主特異性ならびに好適寄生部位の遷移機構解明
- ・ 抗トリパノソーマ薬候補化合物の探索
- ・ 吸血性双翅目昆虫による刺咬被害の定量化

3. 2024 年度研究の総括

- ・ 既存の化合物ライブラリーから約 1 万種類の異なる化合物を得てトリパノソーマに対する増殖阻害活性のスクリーニングを実施した結果、1%程度の化合物に強い増殖阻害活性があることを見出した。得られたヒット化合物の類縁体を入手してトリパノソーマ増殖阻害活性を精査した結果、約 10 種類の候補化合物を得ることができた。次年度も引つづき薬剤候補化合物のトリパノソーマ増殖阻害活性と動物細胞への影響を精査する。
- ・ アブ唾液腺粗抗原を用いて抗アブ唾液腺抗体の検出を試みた結果、高い抗体価が通年持続する低分子抗原とアブに吸血されている季節のみ抗体が産生される高分子抗原の 2 種類が存在することを明らかにした。これら 2 種類のタンパク質抗原の部分アミノ酸配列を同定し、低分子抗原について 2 種の遺伝子をクローニングすることに成功した。次年度も引き続き高分子抗原の遺伝子クローニング、並びにクローニングした低分子抗原遺伝子の完全長クローニング、組換え体抗原による特異抗体検出系の開発を実施する。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本獣医学会評議員
- ・ 日本獣医学会疾患名用語委員会委員
- ・ 日本獣医寄生虫学会常任理事
- ・ 日本寄生虫学会評議員
- ・ 日本寄生虫学会北日本支部評議員
- ・ 日本熱帯医学会

② 主催した学会、研究会等

該当なし

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

- ・ 国際獣疫事務局（WOAH）リファレンスラボラトリー「スーラ病」専門家

- ・ WOAH Non-Tsetse Transmitted Animal Trypanosomoses Network Expert
- ・ vetCBT 問題精選委員寄生虫学 A (正責任者) B (副責任者)

6. 2024 年度研究成果発表等 (原著論文、総説・著書)

原著論文 (*責任著者)

1. Keisuke Suganuma, Go Fujita, Adrian Miki C Macalanda, Maria Angenica F Regilme, Hiroshi Izumida, **Noboru Inoue**, Tomas J Acosta, Repellent activity of icaridin-impregnated horsecloth against horse flies. **Acta Tropica**. 2024 Dec:260:107485. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107485.
2. Nada Arayaskul, Masahito Asada, Atefeh Fathi, Nanang R Arieftha, Kota Komatsu, Keisuke Suganuma, **Noboru Inoue**, Shin-Ichiro Kawazu, Stable expression of red fluorescent protein-blasticidin deaminase fusion gene (*rfp-bsd*) as a selectable marker for DNA transfection in *Babesia ovata*. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2024 Jul 2;86(7):744-747. doi: 10.1292/jvms.24-0111.
3. Ai Yamazaki, Yusuke Tanaka, Kenichi Watanabe, Mayu Sato, Shin-Ichiro Kawazu, Kiyoshi Kita, **Noboru Inoue**, Helena D Janse van Rensburg, David D N'Da, Keisuke Suganuma, Prophylactic activity of orally administered dry-heat-sterilized *Acremonium egyptiacum* against *Trypanosoma congolense*-induced animal African trypanosomosis. **Acta Tropica**. 2024 Jun: 254: 107185. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107185.
4. Keisuke Suganuma, Eito Anma, Afraa Elata, Adrian Miki C Macalanda, Shin-Ichiro Kawazu, **Noboru Inoue**, *Tabanus chrysurus* is a potential biological vector of *Trypanosoma (Megatrypanum) theileri* in Japan. **Parasitology Research**. 2024 Apr 2;123(4): 174. doi: 10.1007/s00436-024-08196-z.
5. Kaho Shinozaki, Masashi Kirinoki, Wanlop Atcharaphan, Ken-Ichi Watanabe, Yuma Ohari, Saki Suguta, Kevin Austin L Ona, Nanako Ushio, Adrian Miki C Macalanda, Keisuke Suganuma, **Noboru Inoue**, Shin-Ichiro Kawazu, Expression profile analysis of the transient receptor potential (TRPM) channel, a possible target of praziquantel in *Schistosoma japonicum*. **Parasitology International**. 2024 Apr: 99: 102833. doi: 10.1016/j.parint.2023.102833.

総説

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. WOAH 診断試料の提供「顕微鏡検査用トリパノソーマ標準ギムザ染色標本」(令和 6 年度) : 英国 (動植物衛生庁) へ計 1 件
2. WOAH 診断試料の提供「トリパノソーマ病 PCR 診断用標準 DNA」(令和 6 年度) : 英国 (動植物衛生庁) と日本 (動物検疫所門司支所) へ計 2 件
3. WOAH 診断に関するコンサルタント・情報提供「スーラ病」(令和 6 年度) : 日本 (動物検疫所ほか)、WOAH アジア太平洋地域代表事務所、USA、英国へ計 9 件
4. WOAH リファレンスラボラトリー「スーラ病」の 2023 年年次報告書を WOAH に提出

8. 招待講演等

1. Davaasuren Batdorj, Battur Banzragch, Badgar Battsetseg, Sukanuma Keisuke, **Inoue Noboru**, Dourine and Surra: Disease situation in Mongolia; drawbacks of diagnostic tests (WOAH Manual), and development of pen-side diagnostic tests for dourine. World Organization for Animal Health (WOAH) Regional workshop on laboratory expertise for equine diseases in Asia and the Pacific.、JRA 馬事公苑、9 月 17 日～18 日

9. 獲得研究費

1. 令和 5 年度 基盤研究 (B) (一般) (文部科学省) EMF 特異的ヘモグロビンレセプターから紐解くトリパノソーマのベクター寄生戦略 (23H02377) 、代表、令和 5 年度～令和 8 年度
2. 令和 6 年度 国際科学技術共同研究推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協カプログラム (JST-JICA SATREPS) 条件付き採択 瘧疾撲滅に向けた研究および防疫基盤の確立、代表、令和 6 年度～令和 11 年度

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

1. 動検時報 vol57-2、9 ページ「第 11 回動物検疫所 (横浜) 精密検査部報告会での招待講演 (2024 年 1 月) に関する記事」
2. 十勝毎日新聞社会面 (2024 年 9 月 15 日) 「第 167 回日本獣医学会学術集会・司宰機関シンポジウムでの講演に関する記事」

13. 国内外との共同研究 (共同研究契約締結分)

1. モンゴル国立獣医学研究所

1. 研究テーマの概要

動物トリパノソーマ症は国際獣疫事務局（WOAH）が定める国際重要家畜疾患であり、またヒトアフリカトリパノソーマ症は世界保健機関（WHO）が定める「顧みられない熱帯病」であり、それぞれ対策が強く求められている原虫病です。我々の研究室では、トリパノソーマ症流行国での宿主哺乳類と媒介吸血昆虫の疫学調査を通じてその感染状況の時空間的動態を明らかにするとともに、実際に流行国で被害をもたらしている“野外流行型トリパノソーマ”を感染動物から分離、実験室で実験を行えるように培養馴化させた株を独自に確立し、野外流行型トリパノソーマのゲノム解析、病原性解析、薬剤感受性試験などの基礎的研究を行っています。また、このようにして得られた野外流行型トリパノソーマの基礎研究成果をもとに、トリパノソーマ及びその他の病原体を媒介する吸血昆虫の制御法の開発及び新規トリパノソーマ症治療薬の探索と実用化に向けた研究を進めています。さらに WOAH リファレンスラボラトリー（スーラ病（*Trypanosoma evansi* 感染症））として、動物トリパノソーマ症に関する各種診断業務を行っています。

2. 主な研究テーマ

- ・ トリパノソーマ症の疫学調査
- ・ 野外流行型トリパノソーマの分離培養法の確立および分離株の性状解析
- ・ 既存薬及び天然物からの抗トリパノソーマ活性物質および吸血昆虫忌避成分の探索
- ・ 吸血昆虫及び吸血昆虫媒介性病原体の分散・発生動態の時空間的解析

3. 2024 年度研究の総括

- ・ 野生動物は家畜への病原体の感染源として注意が必要な対象です。我々は *T. theileri* は本邦のウシにも広く感染し、明確な臨床症状を示さないものの乳牛の生産性を低下させる病原体（Suganuma et al., 2022）であり、またホンシュウジカやエゾシカにも広く *T. theileri* (-like trypanosome) が感染していることを明らかにしました（Hong and Suganuma et al., 2023）。*T. theileri* の生物学的ベクターとして各種アブ類が報告されていますが、日本に生息するアブが *T. theileri* のベクターとなっているかどうかは不明でした。今回、十勝地方で採集したアブを対象に *T. theileri* の感染・保有状況を調査しました。その結果、アカウシアブ (*Tabanus chrysurus*) の後腸内壁に鞭毛で接着して寄生する *T. theileri* のエピマスティゴート型虫体が確認されました。エピマスティゴート型虫体は、感染型であるメタサイクリック型虫体に分化する直前の昆虫体内発育ステージであることから、アカウシアブが *T. theileri* の生物学的ベクターであることが強く示唆されました（論文リスト 7）。
- ・ アブは夏季に畜産現場でよく見かける吸血昆虫ですが、アブの吸血時の痛みや飛来時の羽音に驚いた家畜動物が狂奔・忌避行動をとることで周囲の人間に危害を与える恐れがあります。とくに乗馬環境では、アブに狂奔した馬が乗り手や馬取扱者に対して危害を加えないように、ア

ブの飛来およびアブに対する忌避行動を制御する必要があります。そこで忌避剤を含有した馬着を作製し、その着用によるアブ忌避効果および忌避行動抑制効果を検証しました。その結果、忌避剤含有馬着の着用によりアブ忌避効果および忌避行動抑制効果が何も着用しない場合に比べて有意に高まりました。本研究をもとに、安全な乗馬環境を構築することで馬産業の振興に貢献できると考えられます（論文リスト3）。

- ・ 予防・治療薬に乏しいトリパノソーマ症対策のために、新規治療薬・予防薬の開発が求められています。本年は、5-nitroindolylazine 化合物群、nifuroxazide と nitrofurazone のフェロセン誘導体化合物群および isatinylhydantoin 化合物群の抗トリパノソーマ活性評価試験を実施しました。その結果、IC50 < 1 uM 以下と高い抗トリパノソーマ活性を有する複数の化合物を特定しましたが、これらは *in vivo* での治療効果は認められませんでした。今後の治療薬開発に向けて、*in vivo* での治療効果を得るための更なる化合物群の改変と評価が必要になります（論文リスト1, 2, 4, 9、南ア ノースウエスト大学との共同研究）。また、天然物由来新規抗トリパノソーマ・リーシュマニア活性化化合物の探索を進め、海綿 (*Siliquariaspongia japonica*) から抗リーシュマニア活性を有する化合物 (Aurantioside L) を見出しました（論文リスト6、早稲田大学との共同研究）
- ・ これまでにトリパノソーマ特異的な呼吸鎖酵素 (*Trypanosoma alternative oxidase*) を薬剤標的とする糸状菌二次代謝産物アスコフラノン (AF) を薬剤シーズとした動物トリパノソーマ症治療・予防薬の開発に向けた研究を行っています (Yamazaki *et al.*, 2023, Suganuma *et al.*, 2024 など)。一方で流行現場での投薬のためには、できるだけ低コストかつ簡便な投薬形態を開発する必要があります。そこで、AF を高産生する糸状菌の乾熱滅菌菌体 (AF 菌) を飼料に配合し給餌することで、精製コストを抑えた動物トリパノソーマ症予防法の構築を目指した研究を実施しました。その結果、グリセロールおよび AF 菌 80 mg/kg (AF 21 mg/kg) 以上を配合した飼料の給餌により、アスコフラノンに対する感受性の低い *T. congolense* による動物トリパノソーマ症の発症を予防できることを明らかにしました（論文リスト8、長崎大学との共同研究）。今後、マウスおよびウシなどの産業動物を対象とした薬物動態試験を実施し、AF および AF 菌を用いた動物トリパノソーマ症予防・治療薬開発への貢献が期待されます。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本獣医学会
- ・ 日本獣医寄生虫学会
- ・ 日本寄生虫学会
- ・ 日本衛生動物学会

② 主催した学会、研究会等

該当なし

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

該当なし

6. 2024 年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Emce Badenhorst, Janine Aucamp, Christina Kannigadu, Helena D Janse van Rensburg, **Keisuke Suganuma**, David D N'Da, Synthesis and *in vitro* antitrypanosomatid activity of novel 5-nitroindole-rhodanine conjugates. **Future Medicinal Chemistry**. 2025 Mar;17(5):557-573. doi: 10.1080/17568919.2025.2470110.
2. Keamogetswe Sechoaro, Janine Aucamp, Christina Kannigadu, Helena D Janse van Rensburg, **Keisuke Suganuma**, David D N'Da, Investigation of novel isatinylyhdantoin derivatives as potential anti-kinetoplastid agents. **ChemMedChem**. 2025 Jan 2;20(1):e202400533. doi: 10.1002/cmdc.202400533.
3. **Keisuke Suganuma**, Go Fujita, Adrian Miki C Macalanda, Maria Angenica F Regilme, Hiroshi Izumida, Noboru Inoue, Tomas J Acosta, Repellent activity of icaridin-impregnated horsecloth against horse flies. **Acta Tropica**. 2024 Dec:260:107485. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107485.
4. David D N'Da, Janine Aucamp, Helena D Janse van Rensburg, **Keisuke Suganuma**, Design, synthesis, *in vitro* and *in vivo* trypanosomacidal efficacy of novel 5-nitroindolylazines. **European journal of medicinal chemistry**. 2024 Dec 15:280:116979. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116979.
5. Nada Arayaskul, Masahito Asada, Atefeh Fathi, Nanang R Arieftha, Kota Komatsu, **Keisuke Suganuma**, Noboru Inoue, Shin-Ichiro Kawazu, Stable expression of red fluorescent protein-blasticidin deaminase fusion gene (*rfp-bsd*) as a selectable marker for DNA transfection in *Babesia ovata*. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2024 Jul 2;86(7):744-747. doi: 10.1292/jvms.24-0111.
6. Yasumoto Oyadomari, Yasuyuki Goto, **Keisuke Suganuma**, Shin-Ichiro Kawazu, Leontine E Becking, Nobuhiro Fusetani, Yoichi Nakao, Aurantoside L, a New Tetramic Acid Glycoside with Anti-Leishmanial Activity Isolated from the Marine Sponge *Siliquariaspongia japonica*. **Marine Drugs**. 2024 Apr 12;22(4):171. doi: 10.3390/md22040171.
7. **Keisuke Suganuma***, Eito Anma, Afraa Elata, Adrian Miki C Macalanda, Shin-Ichiro Kawazu, Noboru Inoue, *Tabanus chrysurus* is a potential biological vector of *Trypanosoma (Megatrypanum) theileri* in Japan. **Parasitology Research**. 2024 Apr 2;123(4):174. doi: 10.1007/s00436-024-08196-z.
8. Ai Yamazaki, Yusuke Tanaka, Kenichi Watanabe, Mayu Sato, Shin-Ichiro Kawazu, Kiyoshi Kita, Noboru Inoue, Helena D Janse van Rensburg, David D N'Da, **Keisuke**

- Suganuma***, Prophylactic activity of orally administered dry-heat-sterilized *Acremonium egyptiacum* against *Trypanosoma congolense*-induced animal African trypanosomiasis. **Acta Tropica**. 2024 Jun; 254: 107185. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107185.
9. Anna Seetsi, David D N'Da, Nthati Nyembe, **Keisuke Suganuma**, Tsepo Ramatla, Oriël Thekisoë, *In vitro* antitrypanosomal activity of synthesized nitrofurantoin-triazole hybrids against *Trypanosoma* species causing animal African trypanosomiasis. **Experimental Parasitology**. 2024 Apr; 259: 108711. doi: 10.1016/j.exppara.2024.108711.
10. Kaho Shinozaki, Masashi Kirinoki, Wanlop Atcharaphan, Ken-Ichi Watanabe, Yuma Ohari, Saki Suguta, Kevin Austin L Ona, Nanako Ushio, Adrian Miki C Macalanda, **Keisuke Suganuma**, Noboru Inoue, Shin-Ichiro Kawazu, Expression profile analysis of the transient receptor potential (TRPM) channel, a possible target of praziquantel in *Schistosoma japonicum*. **Parasitology International**. 2024 Apr; 99: 102833. doi: 10.1016/j.parint.2023.102833.

総説

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. 「動物の寄生虫を科学する！一畜大から世界へ」令和6年度オープンキャンパス

8. 招待講演等

1. 第63回 原生物・寄生虫・進化セミナー（2024/11/29、web）

9. 獲得研究費

1. 2021年度 基盤研究（B）（文部科学省）、人獣近接地域伝承薬の化学分析と病原体及び媒介者対策を軸とした感染症制圧シーズ発掘（21H02638）、分担、2021年度～2025年度
2. 2021年度 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））、家畜住血微生物病の新規制御法創出に向けたマラリア原虫・他住血微生物相互作用の解明、分担、2021年度～2025年度
3. 2023年度 基盤研究（B）（文部科学省）、EMF 特異的ヘモグロビンレセプターから紐解くトリパノソーマのベクター寄生戦略（23H02377）、分担、2023年度～2027年度
4. 長崎大熱帯医学研究所 一般共同研究、アスコフラノン産生真菌経口投与によるトリパノソーマ予防法の確立、代表、2024年度
5. ノーステック財団 若手研究人材・ネットワーク育成補助金（タレント補助金）、アブの吸血被

害を可視化するための血清診断法の開発、代表、2024年度

6. 日本競走馬協会 競走馬生産育成研究助成事業 植物精油を用いた馬用吸血昆虫忌避剤の開発研究、代表、2025/1～2025/12
7. シオノギ感染症研究振興財団 次世代育成支援助成金 人獣共通感染症であるトリパノソーマ症制御に向けた家畜動物を対象とするAF活用法の開発、代表、2025/1～2025/12

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

1. 村田 敏拓：東北医科薬科大学薬学部、抗トリパノソーマ活性物質の動物生体内動態解析・安全性評価に向けた分析方法の検討、2024年4月1日～2025年3月31日、2024年度原虫病研究センター共同研究（番号4）
2. 中尾 洋一：早稲田大学理工学術院先進理工学研究科、抗トリパノソーマ活性を持つ海洋生物由来リード化合物の探索と作用機序解析、2024年4月1日～2025年3月31日、2024年度原虫病研究センター共同研究（番号19）
3. 長崎大学・キッコーマン株式会社 共同研究、アスコフラノンの動物トリパノソーマ症に対する治療効果の評価、代表、2021年度～2026年度

1. 研究テーマの概要

世界人口の 2~3 割が不顕性感染し、妊婦の初感染、HIV 感染、加齢などによる免疫力の低下で症状が悪化することが大きな問題となっているトキソプラズマに着目し、宿主防御機構の解明や病原性発現機序の解明等の基礎研究を推進しています。

エンセファリトゾーン症は、*Encephalitozoon cuniculi* という微胞子虫による感染症であり、主としてウサギに対して神経症状や眼症状、腎臓疾患などを引き起こす可能性があります。この感染症に対する薬剤の有効性を検証する目的で、培養系での増殖率の測定法の確立を目指しています。

2. 主な研究テーマ

- ・ トキソプラズマ病原性因子の同定と機能解析
- ・ エンセファリトゾーンの増殖率測定法の開発

3. 2024 年度研究の総括

- ・ *Sarcocystis neurona* の培養系を樹立し、増殖率を測定する系を確立した。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本分子生物学会
- ・ 日本獣医学会評議員
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員
- ・ 日本寄生虫学会評議員

② 主催した学会、研究会等

該当なし

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

該当なし

6. 2024 年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Mahmoud AbouLaila, Maram Mahmoud, Heba Wheeb, **Makoto Igarashi**, Ahmed Elkhtam, Soad Menshawy, Prevalence and molecular characterization of *Ascaridia galli* in chickens from Minoufiya Governorate, Egypt. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**. 2025 Jan;57:101170. doi:10.1016/j.vprsr.2024.

101170.

2. Fumiaki Ihara, Hisako Kyan, Yasuhiro Takashima, Fumiko Ono, Kei Hayashi, Tomohide Matsuo, **Makoto Igarashi**, Yoshifumi Nishikawa, Kenji Hikosaka, Hirokazu Sakamoto, Shota Nakamura, Daisuke Motooka, Kiyoshi Yamauchi, Madoka Ichikawa-Seki, Shinya Fukumoto, Motoki Sasaki, Hiromi Ikadai, Kodai Kusakisako, Yuma Ohari, Ayako Yoshida, Miwa Sasai, Michael E Grigg, Masahiro Yamamoto, Far-East Asian *Toxoplasma* isolates share ancestry with North and South/Central American recombinant lineages. **Nature Communications**. 2024 May 22;15(1):4278. doi: 10.1038/s41467-024-47625-6.

総説

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

該当なし

8. 招待講演等

該当なし

9. 獲得研究費

該当なし

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

該当なし

1. 研究テーマの概要

節足動物によって媒介される感染症には、マラリア・眠り病・日本脳炎・フィラリアなどがあります。これらの感染症の原因となる寄生虫・ウイルス・細菌の伝播には媒介節足動物、すなわち“ベクター”が必須となります。言い換えれば、病原体のベクターステージを断ち切ることによって、動物やヒトへの感染を防ぐことができます。このコンセプトに基づき、病原体がベクターの中でどのように振る舞っているのか？ベクターと病原体の間にはどのような相互作用があるのか？はたしてベクターにとって病原体とは何物なのか？このような事象について、病原体とベクター昆虫がおりなす特有の生命現象を、実験室レベルでの基礎的実験データから、感染症アウトブレイク地域での国内外フィールド調査までを有機的に統合し、そして徹底的に解析することで、ベクターステージコントロールによる原虫病の制御を実現するため研究を行っています。また、近年問題となっているエゾシカなどの野生動物について、人獣共通感染症や家畜感染症のレゼンポアとしての意義を明らかにするため、地元根ざした調査研究を実施しています。

2. 主な研究テーマ

- ・ 媒介蚊における病原体感染分子機構
- ・ タイ王国における節足動物媒介性寄生虫感染症の疫学調査
- ・ 野生動物保有病原体叢の網羅的解析

3. 2024 年度研究の総括

- ・ 犬糸状虫は獣医学上、イヌで最も重要な問題となっている寄生虫です。定期的に駆虫を行う予防法はあるものの、生涯に渡る抗寄生虫薬投与の必要性や薬が効かない耐性寄生虫出現の問題があります。また、寄生虫薬の投与はペットオーナーの意思に依存するため、効果的な予防法が有るにも関わらず今も蔓延が続く深刻な寄生虫であり、抜本的な対策の提案が望まれています。我々のグループでは犬糸状虫およびフィラリアを媒介しない蚊の作出を目指して基礎研究を行っています。令和6年度についてはその一貫として免疫不全マウスを用いたマイクロフィラリア血症モデルの臨床検体分離法への応用（論文リスト3）、ネッタイシマカにおけるボルバキア感染のフィラリアの媒介能に関する影響の解析を行いました（論文リスト4）。またフィラリア汚染地域である沖縄県でのヒトスジシマカの採取とコロニー化、表現型の比較解析を行いました。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本衛生動物学会幹事・北日本支部長・倫理委員会委員長
- ・ 日本分子生物学会
- ・ 日本寄生虫学会評議員

- ・ 日本獣医学会評議員

②主催した学会、研究会等

該当なし

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

該当なし

6. 2024 年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Zephirin Somda, Nicolas Zanré, Dimitri W Wangrawa, Hyacinthe K Toé, Aboubacar Sombié, Erisha Saiki, **Shinya Fukumoto**, Tatsuya Sakurai, Antoine Sanon, Phillip J McCall, Hirotaka Kanuka, David Weetman, Athanase Badolo, High pyrethroid resistance is associated with high frequencies of 1014F and 1014S kdr mutations in *Anopheles arabiensis* (Diptera: Culicidae) from Ouagadougou, Burkina Faso. **Journal of Medical Entomology**. 2024 Dec 20:tjæ135. doi: 10.1093/jme/tjæ135.
2. Akiko Yamazaki, Yoshitaka Yamaguchi, Tatsuya Hiroshima, Yui Urushibara, Yukiko Shirafuji, **Shinya Fukumoto**, Yoichi Kamata, Possibility of Vertical Transmission of *Sarcocystis* Spp. in Sika Deer in Japan. **Foodborne pathogens and disease**. 2024 Nov 11. doi: 10.1089/fpd.2024.0090.
3. Mizuki Sasaki, Natsuko Fukumoto, **Shinya Fukumoto**, DNA barcoding of *Anoplocephala perfoliata* derived from a draft horse (Ban'ei horse) in Hokkaido, Japan. **Journal of equine science**. 2024 Oct;35(3):43-46. doi: 10.1294/jes.35.43.
4. Takahiro Shirozu, Maria Angenica F Regilme, Manabu Ote, Mizuki Sasaki, Akira Soga, Hiroki Bochimoto, Hidenobu Kawabata, Rika Umemiya-Shirafuji, Hirotaka Kanuka, **Shinya Fukumoto**, *Wolbachia* infection in *Aedes aegypti* does not affect its vectorial capacity for *Dirofilaria immitis*. **Scientific Reports**. 2024 Sep 28;14(1):22528. doi: 10.1038/s41598-024-73421-9.
5. Mihoko Mizuseki, Nao Ikeda, Takahiro Shirozu, Maki Yamagishi, Sugao Oshiro, **Shinya Fukumoto**, Development of a novel rodent model for dog heartworm microfilaremia using the severe-combined immunodeficiency mouse. **Scientific reports**. 2024 Jun 14;14(1):13741. doi: 10.1038/s41598-024-63165-x.
6. Fumiaki Ihara, Hisako Kyan, Yasuhiro Takashima, Fumiko Ono, Kei Hayashi, Tomohide Matsuo, Makoto Igarashi, Yoshifumi Nishikawa, Kenji Hikosaka, Hirokazu Sakamoto, Shota Nakamura, Daisuke Motooka, Kiyoshi Yamauchi, Madoka Ichikawa-Seki, **Shinya Fukumoto**, Motoki Sasaki, Hiromi Ikadai, Kodai Kusakisako, Yuma Ohari, Ayako Yoshida, Miwa Sasai, Michael E Grigg, Masahiro Yamamoto, Far-East Asian

Toxoplasma isolates share ancestry with North and South/Central American recombinant lineages. **Nature Communications**. 2024 May 22;15(1):4278. doi: 10.1038/s41467-024-47625-6.

7. Asako Haraguchi, Makoto Takano, Kanta Fujiwara, Jun Hakozaiki, Kazuhiko Nakayama, Sakure Nakamura, Yasunaga Yoshikawa, **Shinya Fukumoto**, Kodai Kusakisako, Hiromi Ikadai, Searching for new molecules involved in *Anopheles* mosquitoes' response to *Plasmodium* infection. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2024 May 6; 86(5): 485-492. doi: 10.1292/jvms.24-0008.

総説

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

該当なし

8. 招待講演等

該当なし

9. 獲得研究費

1. 令和4年度 基盤研究(B) (一般) (文部科学省) 犬糸状虫を媒介しない蚊の創出に向けた病原体媒介機構の分子遺伝学的解析(22H02510)、代表、令和4年度~令和6年度
2. 令和6年度 国際共同研究加速基金(海外連携研究) (文部科学省) フィラリアを媒介しない蚊の創出に向けたパラグアイにおける遺伝疫学的研究(24KK0135)、代表、令和6年度~令和10年度)

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

1. 受賞者: 末永 羅綺 (共同獣医学課程6年)
受賞名: The International Meeting on Amebiasis 2024 Best Oral Presentation Award
受賞テーマ: *Entamoeba invadens* infection causes a lethal pathology in juvenile sea turtles
受賞年: 2024年12月

2. 受賞者：片山 菜月（共同獣医学課程 6 年）

受賞名：第 167 回日本獣医学会学術集会優秀発表賞

受賞テーマ：ネッタイシマカにおける *HT115* 大腸菌 *dsRNA* 発現系を用いた *RNAi* 法の検討

受賞年：2024 年 9 月

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

1. フィラリアを媒介しない蚊作出に向けたタイ王国における犬糸状虫の生態疫学調査（チェンマイ大学）
2. マラリアの媒介メカニズムに関する研究（北里大学・東京農工大学）
3. フィラリアの媒介メカニズムに関する研究（藤田医科大学）

1. 研究テーマの概要

当研究室では、バベシア症における宿主免疫機構の解明と新規予防・治療法の開発に関する研究を行っています。バベシアに感染し、回復した動物は同じ種または近縁種の原因の再感染に抵抗性を示すが、その抵抗性免疫獲得の機構はまだよく分かっていません。この感染防御免疫機構が解明できれば、新規ワクチン開発につながります。バベシア症は重度の溶血性貧血を主徴としますが、この溶血性貧血の原因には、赤血球内における原虫増殖による直接的破壊によるものと、未感染赤血球に対する自己抗体による間接的破壊（自己免疫性）によりものがあります。自己免疫性溶血性貧血機構の解明は、新規治療法の開発につながります。一方、バベシアを媒介するマダニ体内における虫体の発育ステージの解明と伝播阻止ワクチンの開発にも取り組んでいます。また、国内外におけるマダニ媒介感染症の流行実態の調査と制御戦略の確立に関する研究も展開しています。

2. 主な研究テーマ

- ・ バベシア症などにおける宿主感染防御免疫機構の解明
- ・ バベシア症における自己免疫生貧血の分子機構の解明
- ・ バベシア症に対する治療法の開発
- ・ バベシア症に対する組換えワクチンの開発
- ・ マダニ媒介感染症の流行実態の調査と制御戦略の確立

3. 2024 年度研究の総括

省略（下記の研究成果リストを参照）

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本寄生虫学会評議員
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員
- ・ 日本獣医学会評議員

② 主催した学会、研究会等

該当無し

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

- ・ 令和 6 年度 JRA「植物抽出物による豚飼料用抗生物質代替事業」推進委員会委員

6. 2024 年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Iguchi Aiko, Mochiduki Yukako, Akiyama Hitoshi, Kamiya Hisashi, Xuan Xuenan. Efficacy of tafenoquine in dogs naturally infected with *Babesia gibsoni*. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2025. doi: 10.1292/jvms.24-0443.
2. Gałęcka Ismena, Ma Zhuowei, Xuan Xuenan, Gałęcki Remigiusz. Clinical Cases of Tick-Borne Diseases in Dogs During the Autumn-Winter Season in Poland. **Pathogens**. 2024 Dec 21;13(12):1132. doi: 10.3390/pathogens13121132.
3. Alkathiri Badriah, Lee Subin, Ahn KyuSung, Youn So Youn, Yoo Mi-Sun, Lee Hyang-Sim, Cho Yun Sang, Jung Jaeyun, Seo Kwangwon, Kim Soochong, Umemiya-Shirafuji Rika, Xuan Xuenan, Kwak Dongmi, Shin SungShik, Lee Seung-Hun. DNA Barcoding Using 18S rRNA Gene Fragments for Identification of Tick-Borne Protists in Ticks in the Republic of Korea. **Pathogens**. 2024 Oct; 13(11): 941. doi: 10.3390/pathogens13110941.
4. Li Yongchang, Li Jianlong, Xieripu Gulaimubaier, Rizk Mohamed Abdo, Macalanda Adrian Miki Cular, Gan Lu, Ren Jichao, Mohanta Uday Kumar, El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, Chahan Bayin, Xuan Xuenan, Guo Qingyong. Molecular Detection of *Theileria ovis*, *Anaplasma ovis*, and *Rickettsia* spp. in *Rhipicephalus turanicus* and *Hyalomma anatolicum* Collected from Sheep in Southern Xinjiang, China. **Pathogens**. 2024 Aug;13(8):680. doi: 10.3390/pathogens13080680.
5. Do Thom, Bui Linh Khanh, Umemiya-Shirafuji Rika, Inpankaew Tawin, Hasan Tanjila, Zafar Iqra, Ma Zhuowei, Hang Li, Mohanta Uday Kumar, Amer Moaz, El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, Xuan Xuenan, Kamyngkird Ketsarin. The detection of zoonotic microorganisms in *Rhipicephalus sanguineus* (brown dog ticks) from Vietnam and the frequency of tick infestations in owned dogs. **Frontiers in Veterinary Science**. 2024 Aug 12;11:1435441. doi: 10.3389/fvets.2024.1435441.
6. Alkathiri Badriah, Lee Subin, Ahn KyuSung, Cho Yun Sang, Youn So Youn, Seo Kwangwon, Umemiya-Shirafuji Rika, Xuan Xuenan, Kwak Dongmi, Shin SungShik, Lee Seung-Hun. 16S rRNA metabarcoding for the identification of tick-borne bacteria in ticks in the Republic of Korea. **Scientific Reports**. 2024 Aug; 14(1):19708. doi: 10.1038/s41598-024-70815-7.
7. Ceylan Onur, Ma Zhuowei, Ceylan Ceylan, Ider Merve, Evcı Ayşe, Mavinehir Abdullah, Xuan Xuenan, Sevinc Ferda. Feline vector-borne haemopathogens in Türkiye: the first molecular detection of *Mycoplasma wenyonii* and ongoing *Babesia ovis* DNA presence in unspecific hosts. **BMC Veterinary Research**. 2024 Aug; 20(1):365. doi: 10.1186/s12917-024-04209-2.
8. Ma Dongxue, Sekiguchi Karuna, Galon Eloiza May, Liu Mingming, Ji Shengwei, Xuan Xuenan. Evaluation of the inhibitory effects of sitamaquine on *Babesia* infections.

- Parasitology International.** 2024 Dec; 103:102941. doi: 10.1016/j.parint.2024.102941.
9. Do Thom, Bui KL, Zafar Iqra, Inpankaew Tawin, Galon Eloiza May, Ta PA, Tran KT, Hasan Tanjila, Shengwei Ji, Ma Zhuowei, Hang Li, Amer M Moaz, Ma Y, Mohanta Uday Kumar, El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, **Xuan Xuenan.** Molecular detection, risk factors, and phylogenetic analysis of tick-borne pathogens in dogs from northern Vietnam. **Tropical Biomedicine.** 2024 Mar; 41(1): 52. doi: 10.47665/tb.41.1.007.
 10. Mohanta Uday Kumar, Abdullah SM, Al-Wasef, Chikufenji Boniface, Ma Zhuowei, Li Hang, El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, Amer M Moaz, Do Thanh Thom, Islam Saiful, Nath Tilak Chandra, Li Yongchang, Umemiya-Shirafuji Rika, Guo Qingyong, **Xuan Xuenan.** First molecular survey of tick-borne protozoan and bacterial pathogens in the questing tick population in Bangladesh. **Acta Tropica.** 2024 Aug; 256:107244. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107244.
 11. Chikufenji Boniface, Mohanta Uday Kumar, Hayashida Kyoko, Chatanga Elisha, Galon Eloiza May, Kamanga Nathan, Ringo Aaron Edmond, Ma Zhuowei, **Xuan Xuenan.** Molecular detection and phylogenetic analysis of tick-borne pathogens in cattle from southern Malawi. **Veterinary Research Communications.** 2024 Aug; 48(4):2753. doi: 10.1007/s11259-024-10395-z.
 12. Liu Mingming, Galon Eloiza May, Ji Shengwei, **Xuan Xuenan.** Tafenoquine-Based Combination Therapies: A Step Toward Babesiosis Elimination. **The Journal of Infectious Diseases.** 2024 May; 229(5):1599. doi: 10.1093/infdis/jiae083.
 13. Ma Yihong, Jian Yingna, Wang Geping, Li Xiuping, Wang Guanghua, Hu Yong, Yokoyama Naoaki, Ma Liqing, **Xuan Xuenan.** Molecular Identification of *Babesia* and *Theileria* Infections in Livestock in the Qinghai-Tibetan Plateau Area, China. **Animals (Basel).** 2024 Feb; 14(3): 476. doi: 10.3390/ani14030476.
 14. Ma Yihong, Jian Yingna, Wang Geping, Zafar Iqra, Li Xiuping, Wang Guanghua, Hu Yong, Yokoyama Naoaki, Ma Liqing, **Xuan Xuenan.** Epidemiological Investigation of Tick-Borne Bacterial Pathogens in Domestic Animals from the Qinghai-Tibetan Plateau Area, China. **Pathogens.** 2024 Jan; 13(1):86. doi: 10.3390/pathogens13010086.
 15. Mohanta Uday Kumar, Marguerite Manwana Pemba, Ji Shengwei, Ma Zhuowei, Li Hang, El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, Amer M Moaz, Chikufenji Boniface, Do Thanh Thom, Ceylan Onur, Umemiya-Shirafuji Rika, **Xuan Xuenan.** Molecular survey of canine tick-borne pathogens in ticks and stray dogs in Dhaka city, Bangladesh. **Parasitology International.** 2024 Jun; 100:102860. doi: 10.1016/j.parint.2024.102860.
 16. Chikufenji Boniface, Chatanga Elisha, Galon Eloiza May, Mohanta Uday Kumar, Mdzukulu Gift, Ma Yihong, Nkhata Madalitso, Umemiya-Shirafuji Rika, **Xuan Xuenan.** First report of dog ticks and tick-borne pathogens they are carrying in Malawi. **Journal of**

- Veterinary Medical Science.** 2024 Feb; 86(2):150-159. doi: 10.1292/jvms.23-0397.
17. Ceylan Onur, Ma Zhuowei, Ceylan Ceylan, Culha Muhammed Hudai, Galon Eloiza May, Ji Shengwei, Li Hang, Zafar Iqra, Mohanta Uday Kumar, **Xuan Xuenan**, Sevinc Ferda. Wide bovine tick-borne pathogen spectrum: Predominancy of *Theileria annulata* and the first molecular detection of *Ehrlichia minasensis* in Turkey. **Veterinary Research Communications.** 2024; 48(2):1037-1059. doi: 10.1007/s11259-023-10266-z.
18. Ji Shengwei, Rizk Mohamed Abdo, Galon Eloiza May, El-Alfy El-Sayed, Mizukawa Yuki, Kojima Masayoshi, Ikegami-Kawai Mayumi, Kaya Motohiro, Liu Mingming, Itoh Isamu, **Xuan Xuenan**. Anti-babesial activity of a series of 6,7-dimethoxyquinazoline-2,4-diamines (DMQDAs). **Acta Tropica.** 2024 Jan; 249:107069. doi: 10.1016/j.actatropica.2023.107069.

総説

1. Li Dong-Fang, Wang Sen, Suarez Carlos E, **Xuan Xuenan**, He Lan, Zhao Jun-Long. Pushing the frontiers of babesiosis research: *in vitro* culture and gene editing. **Trends in Parasitology.** 2025 Apr; 41: 317. doi: 10.1016/j.pt.2025.02.008.
2. Van Wyk Clara-Lee, Mtshali Senzo, Ramatla Tsepo, Lekota Kgaugelo E, **Xuan Xuenan**, Thekisoie Oriel. Distribution of *Rhipicephalus sanguineus* and *Haemaphysalis elliptica* dog ticks and pathogens they are carrying: A systematic review. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports.** 2024 Jan; 47:100969. doi: 10.1016/j.vprsr.2023.100969.

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

該当なし

8. 招待講演等

該当なし

9. 獲得研究費

1. 令和 5 年度 日中二国間共同研究事業（農林水産省）、マダニ媒介原虫病制圧に向けた日中共同アプローチ、代表、令和 2 年度～令和 6 年度
2. 令和 4 年度 基盤研究（B）（一般）（文部科学省）、犬バベシア症における宿主防御免疫機構の解明と新型組換えワクチンの開発、代表、令和 4 年度～令和 6 年

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

該当なし

1. 研究テーマの概要

当研究室では地球規模で問題となっている原虫病であるバベシア症並びにマラリアを対象に、新規予防・治療法の開発に向け、その赤血球寄生機構の解明を行っています。バベシア原虫、マラリア原虫はアピコンプレクサ門に属する赤血球寄生原虫であり、赤血球寄生ステージにおいて哺乳類宿主に病気を引き起こします。これらの原虫は巧妙なメカニズムで宿主赤血球に侵入し、赤血球内で増殖すると共に、赤血球内での生存の維持や宿主免疫の回避のため、能動的に赤血球の改変を行いますが、その詳細なメカニズムは未だ明らかになっていません。そこで、当研究室では、ゲノム機能解析のための遺伝子改変技術を確認すると共に、イメージング解析やオミクス解析といった手法を組み合わせることで原虫の寄生メカニズムを明らかにしています。

2. 主な研究テーマ

- ・ ピロプラズマ原虫の宿主赤血球修飾機構の解明
- ・ ピロプラズマ原虫やマラリア原虫の赤血球侵入機構の解明
- ・ 偶蹄類マラリアを始めとする住血原虫病の疫学及び病原性の解明

3. 2024 年度研究の総括

- ・ *Babesia bovis* はウシのバベシア原虫の中で最も病原性の高い原虫です。*B. bovis* 感染赤血球はウシの脳毛細血管内皮細胞に接着することで血管を栓塞し、ウシに致命的な神経症状を引き起こしますが、そのメカニズムについては感染赤血球表面に局在する原虫由来の分子 VESA-1 が関わるという知見しかありません。そこで、バベシア原虫による宿主赤血球の改変に焦点を当て、研究を進めています。今年度は感染赤血球側に局在するバベシア原虫分子として知られていた SBP(スフェリカルボディープロテイン)について機能解析を行いました。SBP1~4 のうち、SBP3 について解析を行ったところ、SBP3 が感染赤血球の Ridge に局在することが明らかとなり、SBP3 をロックダウンすると、原虫の増殖が有意に低下したほか、Ridge がほとんど形成されなくなることが明らかになりました。さらに、VESA-1 の感染赤血球側への局在が観察されなくなり、ウシ脳毛細血管内皮細胞への感染赤血球の接着が有意に減少することが明らかになりました。さらに、SBP3 と相互作用する分子を質量分析により同定すると、多数の赤血球構造タンパク質が検出されました。以上の結果から Ridge の形成に SBP3 が決定的な役割を果たしていることを明らかにしました(論文リスト 3)。また、河津博士と共にブラストジジン S による薬剤選択を用いた *B. ovata* 組換え原虫の作製や(論文リスト 5)、千葉大学の坂本博士と共にバベシア原虫オートファジーに関する共同研究も進めました(論文リスト 2)。
- ・ スイギュウやヤギといった偶蹄類家畜のマラリアは病原性、分布域を含め、その疫学は謎に包まれています。2024 年度は偶蹄類マラリアのほか、ピロプラズマ原虫も含めてタイ、ネパールにおいて疫学調査を行いました。本調査に関連し、2024 年度はネパール・トリブバン大学

の Kishor Pandey 博士と犬の毛包虫症についての研究発表を行いました(論文リスト 1)。

- ・ メキシコ・ケレタロ自治大学の Juan Mosqueda 博士と、ヘビ由来の抗菌ペプチドの抗バベシア原虫能について共同研究を行いました(論文リスト 4)。また同博士が主催の国際バベシア会議(メキシコ・ケレタロ)に参加し、研究発表を行うとともにディスカッションを行いました。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本寄生虫学会評議員・情報処理広報委員会委員
- ・ 日本獣医学会評議員
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員・渉外・広報委員
- ・ 日本熱帯医学会
- ・ 米国微生物学会

② 主催した学会、研究会等

- ・ 第 30 回分子寄生虫学ワークショップ/第 20 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会 世話人. 2024 年 8 月. 千葉県長柄町
- ・ 第 167 回日本獣医学会学術集会 寄生虫分科会担当. 2024 年 9 月. 北海道帯広市

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

該当なし

6. 2024 年度研究成果発表等 (原著論文、総説・著書)

原著論文 (*責任著者)

1. Rachana Bhusal, Tulsi Ram Gompo, Tatsuki Sugi, **Masahito Asada**, Kishor Pandey, Canine Demodicosis in Rupandehi Nepal's Street Dogs: Prevalence, Clinical Signs, and Hematology. **Veterinary Sciences**. 2025 Mar 3;12(3):238. doi:10.3390/vetsci12030238.
2. Xiaoxia X Lin, Yun D Bai, Sichang T Wang, Akira Nozawa, Tatsuya Sawasaki, Tatsunori Masatani, Kenji Hikosaka, **Masahito Asada**, Hirokazu Sakamoto, Discovery of Evolutionary Loss of the Ubiquitin-like Autophagy-Related ATG12 System in a Lineage of Apicomplexa. **Cells**. 2025 Jan 15;14(2):121. doi: 10.3390/cells14020121.
3. Atefeh Fathi, Hassan Hakimi, Miako Sakaguchi, Junya Yamagishi, Shin-Ichiro Kawazu, **Masahito Asada***, Critical role of *Babesia bovis* spherical body protein 3 in ridge formation on infected red blood cells. **PLoS Pathogens**. 2024 Nov 11;20(11):e1012294. doi: 10.1371/journal.ppat.1012294.
4. Edwin Esaú Hernández-Arvizu, **Masahito Asada**, Shin-Ichiro Kawazu, Carlos Agustín

- Vega, Angelina Rodríguez-Torres, Rodrigo Morales-García, Aldo J Pavón-Rocha, Gloria León-Ávila, Bruno Rivas-Santiago, Juan Mosqueda, Antiparasitic Evaluation of Aquiluscidin, a Cathelicidin Obtained from *Crotalus aquilus*, and the Vcn-23 Derivative Peptide against *Babesia bovis*, *B. bigemina* and *B. ovata*. **Pathogens**. 2024 Jun 10; 13(6):496. doi: 10.3390/pathogens13060496.
5. Nada Arayaskul, **Masahito Asada**, Atefeh Fathi, Nanang R Arieftha, Kota Komatsu, Keisuke Suganuma, Noboru Inoue, Shin-Ichiro Kawazu, Stable expression of red fluorescent protein-blasticidin deaminase fusion gene (*rfp-bsd*) as a selectable marker for DNA transfection in *Babesia ovata*. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2024 Jul 2;86(7):744-747. doi: 10.1292/jvms.24-0111.

総説

該当なし

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. リーシュマニア症. 長崎大学熱帯医学研究所 熱帯医学研修課程 2024 年 4 月

8. 招待講演等

該当無し

9. 獲得研究費

1. 令和 4 年度 基盤研究 (C) (一般研究) (文部科学省)、脳性バベシア症に繋がるバベシア・ボビスによる感染赤血球改変機構の解明 (22K05982)、代表、令和 4 年度～令和 7 年度
2. 令和 4 年度 基盤研究 (B) (一般研究) (文部科学省)、犬バベシア症における宿主防御免疫機構の解明と新型組換えワクチンの開発 (22H02509)、分担、令和 4 年度～令和 7 年度
3. 令和 4 年度 基盤研究 (B) (一般研究) (文部科学省)、牛小型ピロプラズマ病を引き起こす牛タイレリアの生体内増殖メカニズムの解明 (22H02511)、分担、令和 4 年度～令和 7 年度
4. 令和 4 年度 基盤研究 (B) (一般研究) (文部科学省)、原虫感染マダニにおける臓器特異的ピテロジェニンの機能解明 (22H02512)、分担、令和 4 年度～令和 7 年度
5. 令和 4 年度 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) (文部科学省)、家畜住血微生物病の新規制御法創出に向けたマラリア原虫・他住血微生物相互作用の解明 (21KK0121)、代表、令和 3 年度～令和 6 年度
6. 農林水産省 日中二国間共同研究事業、マダニ媒介感染症の征圧に向けた日中協同アプローチ、分担、令和 2 年度～令和 6 年度
7. 人獣共通感染症国際共同研究所一般共同研究、*Babesia bovis ves1* 遺伝子の発現・組換え機

構の解析、代表、令和6年度

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

1. 「治療薬開発に道筋-牛のピロプラズマ症感染-関連タンパク質発見」日本農業新聞、2024年12月19日

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

1. Daniel Sojka; Institute of Parasitology, Biology Centre CAS: Characterization of ASP3 proteases using DiCre Babesia lineages、2024年4月1日～2025年3月31日、2024年度原虫病研究センター共同研究
2. Apinya Arnuphapprasert; Isolation of *Babesia bovis* of Thai origin and characterization of the VESA gene family encoding its virulent factors : 2024年4月1日～2025年3月31日、2024年度原虫病研究センター共同研究
3. Kishor Pandey, Tribhuvan University : Molecular characterization and genetic diversity of tick-borne diseases in Nepal、2024年4月1日～2025年3月31日、2024年度原虫病研究センター共同研究
4. 石崎 隆弘; 酪農学園大学 : ウシバベシア原虫細胞内超微細構造を解析するための反復拡大顕微鏡法 (iU-ExM)の確立、2024年4月1日～2025年3月31日、2024年度原虫病研究センター共同研究

1. 研究テーマの概要

原虫細胞での、酸化ストレス応答とレドックス（酸化・還元）シグナル、カルシウムシグナルに着目しています。生物は細胞内の酸化・還元バランスやカルシウム振動を利用して、様々な生理機能を調節しています。バベシアおよびマラリア原虫で、この仕組みやそこに働く分子の役割を「細胞を観ること」「イメージング実験」に重点を置いて調べています。一連の研究から、これら原虫の対策に繋がる生命の仕組みや分子が見つかることを期待しています。また、バベシア原虫での遺伝子操作技術の開発を行っています。ここで開発した外来遺伝子発現技術や遺伝子ノックアウト技術を活用して、同原虫の赤血球侵入機構やマダニ体内での発育機構をライブイメージングによって「目に見える」形で明らかにしていこうとしています。

住血吸虫症は、フィリピンをはじめとするアジアの途上国においても、農村や漁村の保健衛生および家畜衛生と密接に関連した人獣共通感染症です。アジア地域からの住血吸虫症の排除（elimination）に向けて、患者と保中宿主動物で、この寄生虫病を正確に診断する酵素抗体法（ELISA）やポイント・オブ・ケア・テスト（POCT）などの One-Health 適正技術を開発する研究および、各流行地に分布する寄生虫の集団遺伝学的特性をマイクロサテライトマーカーを利用して解析する疫学研究を、国際共同として行っています。一方、アフリカにおいても、マンソン住血吸虫症とビルハルツ住血吸虫症が、農村や漁村の保健衛生と密接に関連した感染症として問題になっています。長崎大学熱帯医学研究所との共同研究で、ケニアのビクトリア湖畔及びインド洋沿岸の住血吸虫症流行地で、住血吸虫のライフサイクルへの動物の係わりを調査しています。

2. 主な研究テーマ

- ・ バベシア原虫での遺伝子改変技術の開発と、それを応用したライブイメージング研究
- ・ アジア型住血吸虫症の適正診断技術の開発研究
- ・ アジアに分布する住血吸虫の集団遺伝学研究
- ・ アフリカに分布する住血吸虫のライフサイクルの調査研究

3. 2024 年度研究の総括

- ・ ヒトで問題となっているマラリアや睡眠病などの病原原虫では、生物学的特性の解明及び原虫病の治療・予防に有効な遺伝子探索を目的としたポストゲノム研究が進展し、遺伝子改変技術を駆使したゲノム機能解析および従来のワクチンより有用性が期待される次世代原虫ワクチン＝遺伝子改変原虫（Genetically-attenuated parasite: GAP）を用いた弱毒生ワクチンの開発等が精力的に進められています。一方、家畜の小型および大型ピロプラズマ原虫（タイレリア オリエンタリス及びバベシア・オバタ）における遺伝子操作技術は、マラリア原虫やトキソプラズマで汎用されている技術のレベルにはほど遠く、次世代治療・予防技術開発のための基盤技術の整備が急務になっています。そこで私達は、ピロプラズマ原虫においてゲノム改変技術の基盤を確立して、その技術を活用して同原虫の発育機構をライブイメージングによって

明らかにすることを目的に研究を行っています。2024年度は、昨年度に引き続き、バベシア・オバタへの遺伝子導入において、新規マーカー（プラストサイジンSデアミナーゼ）の有用性を検証し、一連の研究成績を専門誌に公表いたしました（原著論文リスト5）。

- ・ フィリピンでは国内28州に日本住血吸虫症の流行地があり、住民500万人が感染の危険に曝されています。私達の研究室では、国内の各流行地に分布する寄生虫のDNAを用いて分子疫学調査を行い、各感染症流行地での寄生虫症の特性と寄生虫株の関係を解析した成績を、感染症対策の現場に還元しようとしています。一方、日本住血吸虫症の診断法を開発する研究では、酵素抗体法（ELISA）やPOCTをはじめとする、この寄生虫病の排除（elimination）に向けて社会実装に適した適性診断技術の開発を目指しています。2024年度は、私達がこれまでに開発した組換え体抗原を用いるELISAのフィリピンでの実装に向けて、住血吸虫症流行地の住民及び保虫宿主を対象に行った有病率調査の成績を専門誌に公表いたしました（原著論文リスト1及び3）。また、ラオスとカンボジアで問題となるメコン住血吸虫症についても、適性診断技術の開発と社会実装を目的として、診断法の開発に係るこれまでの研究を整理した総説を専門誌に公表いたしました（総説リスト1）。2024年10月にラオスで開催したJSPS研究拠点形成事業（B.アジア・アフリカ学術基盤形成型）「アジア型住血吸虫症の排除に向けた南南・三角協力拠点の構築」第二回国際会議では、住血吸虫症の排除に向けて適性診断技術の開発と社会実装を協調して推進する目的で、South-East Asia Schistosomiasis Elimination Surveillance Initiative（SEASEI）が発足いたしました。一方、ケニアのビクトリア湖畔の住血吸虫症流行地での調査では、野生のサル類と寄生虫ライフサイクルとの係わりを調べるため、Kenya Wildlife Service（KWS）との共同研究を開始いたしました。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本熱帯医学会理事
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員
- ・ 日本寄生虫学会理事
- ・ 日本獣医学会評議員

② 主催した学会、研究会等

- ・ 令和6（2024）年度研究拠点形成事業「アジア型住血吸虫症の排除に向けた南南・三角協力拠点の構築」の第二回国際会議（令和6年10月29-31日、ラオス国立パスツール研究所とラオス熱帯医学公衆衛生研究所にてハイブリッド開催）

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

- ・ 長崎大学熱帯医学研究所運営協議会委員
- ・ 長崎大学熱帯医学研究所・熱帯医学研究拠点運営協議会委員（議長）
- ・ 千葉大学真菌医学研究センター-NBRP 運営委員会委員

- ・ 日米医学協力計画寄生虫疾患部会パネル

6. 2024 年度研究成果発表等（原著論文、総説・著書）

原著論文（*責任著者）

1. Jose Ma M Angeles, Katrina Theresa M Balboa, Frances Paula L Miaral, Klyde Irene M Ligot, Kevin Austin L Ona, Maria Luz B Belleza, Elena A Villacorte, Pilarita T Rivera, **Shin-Ichiro Kawazu**, Aya Yajima, Epidemiological Study on Humans, Animals and Snails for Schistosomiasis in Two Endemic Municipalities Nearing Elimination in Bohol, the Philippines. **Acta Parasitologica**. 2025 Jan 4;70(1):4. doi: 10.1007/s11686-024-00973-1.
2. Atefeh Fathi, Hassan Hakimi, Miako Sakaguchi, Junya Yamagishi, **Shin-Ichiro Kawazu**, Masahito Asada, Critical role of *Babesia bovis* spherical body protein 3 in ridge formation on infected red blood cells. **PLoS Pathogens**. 2024 Nov 11;20(11):e1012294. doi: 10.1371/journal.ppat.1012294.
3. Jose Ma M Angeles, Joseph Romeo O Paner, Elena A Villacorte, Pilarita T Rivera, **Shin-Ichiro Kawazu**, Seroprevalence of *Schistosoma japonicum* Infection Among Dogs and Water Buffaloes Using Recombinant Antigen ELISA in New Corella, Davao del Norte, Philippines. **Acta Parasitologica**. 2024 Dec;69(4):1998-2005. doi: 10.1007/s11686-024-00929-5.
4. Edwin Esaú Hernández-Arvizu, Masahito Asada, **Shin-Ichiro Kawazu**, Carlos Agustín Vega, Angelina Rodríguez-Torres, Rodrigo Morales-García, Aldo J Pavón-Rocha, Gloria León-Ávila, Bruno Rivas-Santiago, Juan Mosqueda, Antiparasitic Evaluation of Aquiluscidin, a Cathelicidin Obtained from *Crotalus aquilus*, and the Vcn-23 Derivative Peptide against *Babesia bovis*, *B. bigemina* and *B. ovata*. **Pathogens**. 2024 Jun 10;13(6):496. doi: 10.3390/pathogens13060496.
5. Nada Arayaskul, Masahito Asada, Atefeh Fathi, Nanang R Ariefa, Kota Komatsu, Keisuke Suganuma, Noboru Inoue, **Shin-Ichiro Kawazu**, Stable expression of red fluorescent protein-blasticidin deaminase fusion gene (*rfp-bsd*) as a selectable marker for DNA transfection in *Babesia ovata*. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2024 Jul 2;86(7):744-747. doi: 10.1292/jvms.24-0111.
6. Yasumoto Oyadomari, Yasuyuki Goto, Keisuke Suganuma, **Shin-Ichiro Kawazu**, Leontine E Becking, Nobuhiro Fusetani, Yoichi Nakao, Aurantoside L, a New Tetramic Acid Glycoside with Anti-Leishmanial Activity Isolated from the Marine Sponge *Siliquariaspongia japonica*. **Marine Drugs**. 2024 Apr 12;22(4):171. doi: 10.3390/md22040171.
7. Keisuke Suganuma, Eito Anma, Afraa Elata, Adrian Miki C Macalanda, **Shin-Ichiro Kawazu**, Noboru Inoue, *Tabanus chrysurus* is a potential biological vector of *Trypanosoma (Megatrypanum) theileri* in Japan. **Parasitology Research**. 2024 Apr 2;123

(4):174. doi: 10.1007/s00436-024-08196-z.

8. Ai Yamazaki, Yusuke Tanaka, Kenichi Watanabe, Mayu Sato, **Shin-Ichiro Kawazu**, Kiyoshi Kita, Noboru Inoue, Helena D Janse van Rensburg, David D N'Da, Keisuke Suganuma, Prophylactic activity of orally administered dry-heat-sterilized *Acremonium egyptiacum* against *Trypanosoma congolense*-induced animal African trypanosomiasis. **Acta Tropica**. 2024 Jun; 254: 107185. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107185.

総説

1. Adrian Miki C Macalanda, Atcharaphan Wanlop, Kevin Austin L Ona, Eloiza May S Galon, Virak Khieu, Somphou Sayasone, Aya Yajima, Jose Ma M Angeles, **Shin-Ichiro Kawazu**, Current advances in serological and molecular diagnosis of *Schistosoma mekongi* infection. **Tropical Medicine and Health**. 2024 Apr 22;52(1):32. doi: 10.1186/s41182-024-00598-0.

著書

該当なし

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

該当なし

8. 招待講演等

該当なし

9. 獲得研究費

1. 令和 5 年度 国際共同研究加速基金（海外連携研究）（文部科学省）、ワンヘルス・アプローチに基づく日本住血吸虫症対策の創出を目指した研究（23KK0125）、代表、令和 5 年度～令和 9 年度
2. 令和 5 年度 研究拠点形成事業（B.アジア・アフリカ学術基盤形成型）（日本学術振興会）、アジア型住血吸虫症の排除に向けた南南・三角協力拠点の構築（JPJSCCB20230008）、代表、令和 5 年度～令和 7 年度
3. 令和 6 年度 科研費（挑戦的研究 萌芽）（文部科学省）、SCID マウス/マダニでのウシバベシア生活環の再現：伝搬阻止ワクチン開発の基盤整備（24K21907）、代表、令和 6 年度～令和 8 年度
4. 令和 3 年度 科研費（基盤研究（A）（一般））（文部科学省）、住血吸虫症の感染伝播ダイナミクスの解明 ～グローバルな感染コントロールを目指して（21H04852）、分担（代表：長崎大学 濱野真二郎教授）、令和 3 年度～令和 7 年度
5. SATREPS、住血吸虫症の制圧・排除へ向けた統合的研究開発（24jm0110027h0003）、分担（代表：長崎大学 濱野真二郎教授）、令和 5 年度～令和 9 年度

10. 特許申請・取得

該当なし

11. 学術に関する受賞状況

該当なし

12. 報道等

該当なし

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

1. Memorandum Of Understanding (MOU) for academic cooperation and exchange between College of Public Health, University of the Philippines Manila, Philippines and National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Japan、2023年3月～2028年2月（2023年3月に延長）、学術交流協定、フィリピン大学マニラ校・公衆衛生学部
2. Memorandum Of Understanding (MOU) between The College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Cavite State University, Philippines and National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Japan、2023年2月～2028年1月（2023年2月に延長）、学術交流協定、カビテ州立大学・生物獣医科学部
3. Memorandum Of Understanding (MOU) on academic cooperation between Philippines Carabao Center and National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Japan、2023年7月～2026年6月（2023年7月に延長）、学術交流協定、フィリピンカラバオセンター
4. Memorandum Of Understanding, hereinafter referred to as “MOU” made and entered into by the College Of Natural Sciences, Autonomous University Of Queretaro, United Mexican States and the National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Japan、2022年9月～2025年8月、学術交流協定、ケレタロ自治大学・自然科学部
5. 荒木 球沙：国立感染症研究所寄生動物部、マラリア原虫に対するヒストン化学修飾化合物の薬剤評価系の確立、2024年4月1日～2025年3月31日、2024年度原虫病研究センター共同研究（2024 共同-5）