

文部科学省認定 共同利用・共同研究拠点
WOAHコラボレーティングセンター

原虫病研究センター 年報

NRCPD 2025 | 令和7年度

 帯広畜産大学

Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

National Research Center for Protozoan Diseases

WOAH collaborating centre for surveillance and control of animal protozoan diseases

目 次

1. センターの概要	1
①沿革	1
②設置目的等	2
2. 組織等	3
①教員数	3
②技術系職員数	3
③事務系職員数	3
④組織図	4
⑤原虫病研究センター運営委員会委員	5
3. 予算、決算、外部資金等	6
①歳出決算額	6
②研究費総額、研究者 1 人当たりの研究費	6
③科学研究費等の採択状況	6
④その他の外部資金獲得状況	7
4. 研究活動	9
①共同利用・共同研究の実施件数（進行中のものも含む）	9
②共同研究課題採択一覧	9
③共同利用・共同研究の参加状況	11
④学会誌、学術雑誌、国際会議等に掲載された論文数	11
⑤出版物の発行号数	12
⑥受賞状況	12
⑦研究者を対象とした研究会、シンポジウム等の実施状況	12
5. 国際交流状況	13
①国際シンポジウム等の主催・参加状況	13
②国際学術交流協定の状況	14
③国際的な研究プロジェクトへの参加状況	15
④研究者の海外派遣状況・外国人研究者の招へい状況（延べ人数）	20
⑤その他・国際研究協力活動の状況	20
6. 教育活動・人材養成	21
①大学院生等の受入状況	21
②留学生の受入状況	21

③本センターを利用して学位を取得した大学院学生数	21
④本センターを利用して学位を取得した大学院学生一覧	22
7. 情報発信・広報活動等	23
①研究活動等の公開状況（講演会、公開講座等）	23
②定期刊行物やホームページ等による一般社会に対する情報発信の取組	24
8. 教員の研究活動	25
先端治療学分野	25
西川義文 教授	25
渡邉奈々子 特任助教	30
窪田理恵 特任助教	33
高度診断学分野	36
横山直明 教授	36
白藤梨可 准教授	44
Thillaiampalam Sivakumar 准教授	48
先端予防治療学分野	53
井上昇 教授	53
菅沼啓輔 准教授	58
感染病理学分野	63
五十嵐慎 教授	63
地球規模感染症学分野	65
麻田正仁 准教授	65
岡島美鈴 助教	69
国際協力分野	72
河津信一郎 教授	72
9. 共同研究成果報告書	77
ハダニの卵黄形成における光周性の分子機構	78
抗トキソプラズマ剤標的の原虫リサイクリングエンドソームにおける 創薬基盤の構築	80
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	83
バベシアにおけるオートファジー関連因子 ATG8 の局在オルガネラの解明	85
トキソプラズマにおけるオートファゴソームの微細構造と構成膜脂質の ナノスケールレベルでの分布解析	87
バベシア症「再発」げっ歯類モデルの確立と原虫潜伏感染臓器の特定	89
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	91
ヒメダニ科 <i>Ornithodoros moubata</i> の人工吸血法による 回帰熱ボレリア <i>Borrelia duttonii</i> 感染実験系の樹立	93
ゲノム編集マウスを用いた原虫感染における血液凝固因子の新規機能探索	95
Molecular detection of tick-borne pathogens in Cattle from different altitudes of Nepal	97
Identification of tick vectors transmitting <i>Theileria</i> sp. Yokoyama to cattle	100

Comparison study of the whole genome sequencing of <i>Toxoplasma gondii</i>	
strains isolated from Argentina and Japan	102
組織透明化とライトシート顕微鏡を利用したマダニ体内の原虫動態の可視化	105
ヒストン制御機構に着目したマラリア原虫のガメトサイト転換・発育機構の解明	106
ウシバベシア原虫細胞内超微細構造を解明するための	
反復拡大顕微鏡法(iU-ExM)の確立	108
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	
分析方法の応用	110
人工感染マダニを用いた病原微生物伝播メカニズムの解析	113
Surveillance of clinical bovine babesiosis in Kyrgyzstan	115
新規ゲノム編集 CRISPR/Cas3 系によるトキソプラズマのゲノム	
"ごそっと"欠損方法の開発	117

1. センターの概要

①沿革

I. 原虫病細胞免疫研究室（1984-1990）

1984 年 4 月 特別施設として「原虫病細胞免疫研究室」が家畜生理学講座（鈴木直義教授）内に新設（原虫病研究センターの前身）

II. 原虫病分子免疫研究センター（1990-2000）

1990 年 6 月 文部省令による学内共同教育研究施設（2000 年 3 月 31 日までの時限施設）として原虫病分子免疫研究センター設置、分子免疫学分野新設

1992 年 4 月 細胞病態生理学分野（客員研究分野）新設

1993 年 6 月 研究棟新設（462 m²）、特殊実験動物室（P1～P3 安全基準完備室）、原虫病原株大量保存室設置

1995 年 4 月 耐病性遺伝子工学分野新設

1997 年 4 月 節足動物衛生工学分野新設

1997 年 11 月 研究棟増設（970 m²）

III. 原虫病研究センター（2000-現在）

2000 年 4 月 全国共同利用施設として原虫病研究センター設立、先端予防治療学分野と高度診断学分野の新設

2002 年 3 月 研究棟増設（1,730 m²）

2002 年 10 月 「21 世紀 COE プログラム」に選定

2003 年 4 月 特定疾病分野、食品有害微生物分野、大動物巡回臨床分野の新設

2005 年 4 月 原虫進化生物学分野、遺伝生化学分野、国際獣疫疫学分野の新設

2006 年 3 月 研究棟増設（1,520 m²）

2007 年 6 月 WOA（国際獣疫事務局）リファレンスラボラトリー（ウシバベシア病およびウマピロプラズマ病：五十嵐 郁男、スーラ病：井上 昇）に認定

2008 年 5 月 WOA コラボレーティングセンターに認定（原虫病分野では世界初）

2009 年 6 月 共同利用・共同研究拠点「原虫病制圧に向けた国際的共同研究拠点」に選定

2012 年 11 月 寄付講座「生命平衡科学講座（白寿）」を開設

2013 年 3 月 テニユアトラック普及・定着事業による地球規模感染症学分野の新設

2016 年 4 月 共同利用・共同研究拠点「原虫病制圧に向けた国際的共同研究拠点」に再認定

2017 年 3 月 WOA リファレンスラボラトリーにて、国際規格 ISO/IEC 17025 : 2005 認定を取得

2018 年 1 月 WOA/ISO 業務担当分野として、国際獣疫分野新設

2022 年 4 月 共同利用・共同研究拠点「原虫病制圧に向けた国際的共同研究拠点」に再認定

2022 年 4 月 創薬研究部門先端治療学分野新設

2025 年 6 月 WOA コラボレーティングセンター認定更新

②設置目的等

大 学 名	国立大学法人北海道国立大学機構 帯広畜産大学
研 究 所 等 名	原虫病研究センター
所 在 地	北海道帯広市稲田町西 2 線 13 番地
設 置 目 的	我が国唯一の家畜原虫病に関する研究拠点として、海外の大学や国際獣疫事務局（WOAH）等の国際機関ならびに関連省庁との研究連携により、人獣共通感染症としての原虫病の制圧と家畜生産性向上によるタンパク質資源の確保に努め、我が国は勿論、地球規模での人類の健康福祉と安全な動物性食品の安定供給に対して学術的貢献をなし得る、原虫病と蚊やマダニ等の媒介節足動物（ベクター）に関する総合的研究を推進する。
研 究 内 容	共同利用・共同研究拠点である原虫病研究センターの活動の中核に、WOAH コラボレーティングセンターとしての国際防疫活動、国際協力機構（JICA）との連携事業、ならびに日本学術振興会（JSPS）拠点形成事業等の大型プロジェクトにより構築した研究者ネットワークを活用して、1) 原虫病の診断、治療、予防とベクター対策に関する先端研究の推進、2) 原虫病とベクターの制圧及び監視体制構築による国際防疫上の学術貢献、3) 世界の原虫病及びベクター対策を牽引する若手研究者及び専門家の育成を推進する。
責 任 者	センター長 井上 昇
共同利用・共同研究拠点施設名	原虫病研究センター
拠 点 の 名 称	原虫病制圧に向けた国際的共同研究拠点

2. 組織等

①教員数

	教 員 数 (単位：人)					
	令和 7 年度 (R08.3.31 現在)					
	現 員 数	任期制導入状況				
		女性 数	外国 人数	任期 付 教員 数	女性 数	外国 人数
教 授	5	0	0	2	0	0
准教授	4	1	1	0	0	0
講 師	0	0	0	0	0	0
助 教	1	1	0	1	1	0
特任助教	2	2	0	2	2	0
合 計	12	4	1	5	3	0

②技術系職員数

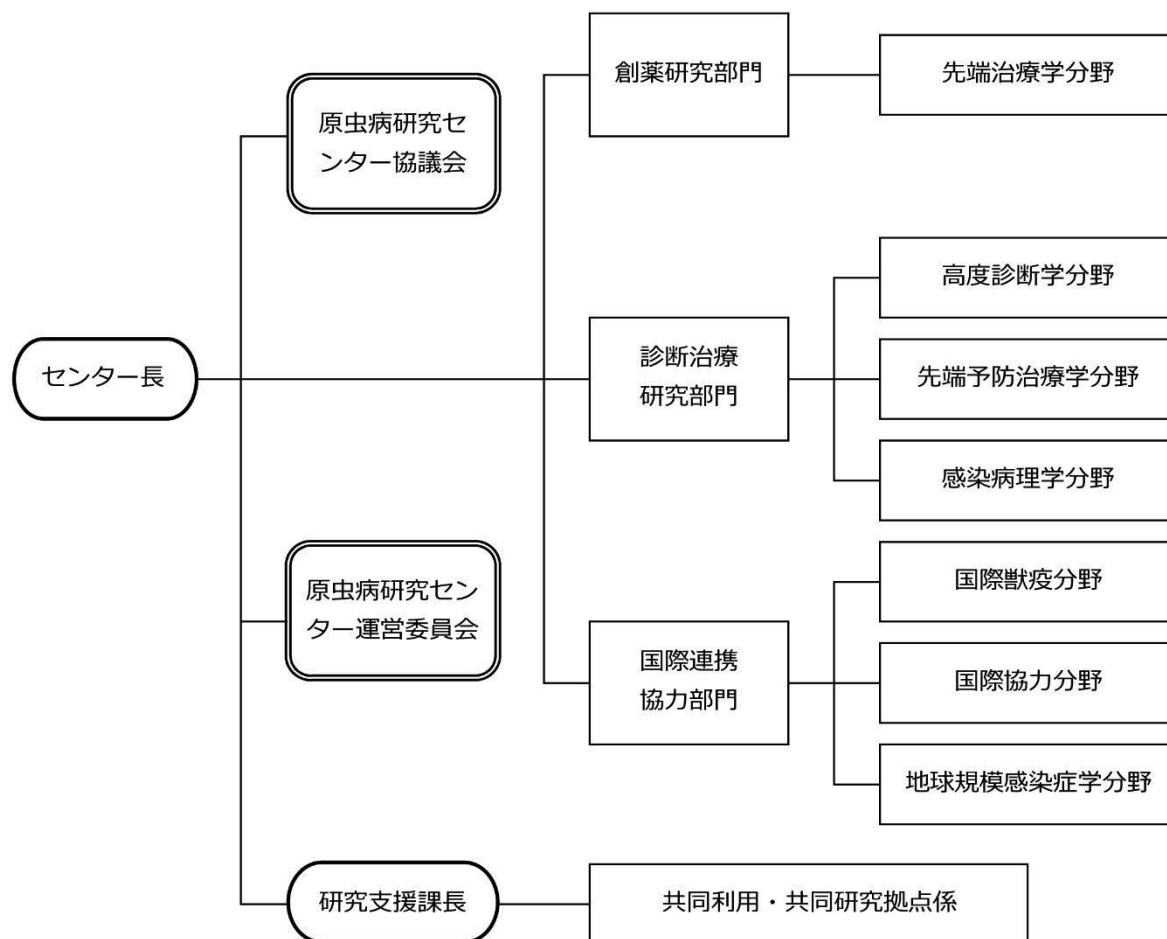
区 分		令和 7 年度 (人)	
技術系職員数		8	
	うち常勤	2	
	うち非常勤	6	

③事務系職員数

区 分		令和 7 年度 (人)	
事務系職員数		3	
	うち常勤	1	
	うち非常勤	2	

④組織図

【令和 7 年度】



⑤原虫病研究センター運営委員会委員

氏 名	所 属 機 関 名	役 職	備 考
川口 寧	国立大学法人東京大学医科学研究所	教授	委員長
狩野 繁之	特殊法人国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所	熱帯医学・マラリア研究部長	帯広畜産大学の役員及び職員以外の者で原虫病に関する学識経験者のうちからセンター長の指名する者
釘田 博文	WOAH アジア太平洋地域事務所	代表	
鈴木 定彦	国立大学法人北海道大学ワクチン研究開発拠点	特任教授	
野中 成晃	国立大学法人北海道大学獣医学部	教授	
Badgar BATTSETSEG	モンゴル獣医学研究所	教授	
平山 謙二	国立大学法人長崎大学熱帯医学研究所	教授	
堀井 俊宏	国立大学法人大阪大学微生物病研究所	教授	
Hong Yeonchul	慶北大学医学部寄生虫・熱帯医学科	教授	
井上 昇	原虫病研究センター	教授	センター専任の教授
河津 信一郎	原虫病研究センター	教授	
五十嵐 慎	原虫病研究センター	教授	
横山 直明	原虫病研究センター	教授	
西川 義文	原虫病研究センター	教授	

3. 予算、決算、外部資金等

①歳出決算額

区 分	令和 7 年度（単位：百万円）	
	決算額	うち運営費交付金
人 件 費	144	132
物 件 費	192	31
計	336	163

②研究費総額、研究者 1 人当たりの研究費

	教員数 (a)	研究費総 額(外部資 金を含む) (b)	研究費総 額(外部資 金を除く) (c)	教員 1 人当 たりの研究 費(外部資金 を含む) (b)/(a)	教員 1 人当 たりの研究 費(外部資金 を除く) (c)/(a)
令和 7 年度 (単位：百万円)	12	336	150	28.0	12.5

③科学研究費等の採択状況

研 究 種 目	研究課題番号	新 規 継 続	職 名 ・ 代 表 者	金 額 (直接経費) (単位：千円)
基盤研究 (B)	23K27070	継 続	教授・井上 昇	3,200
挑戦的研究 (萌芽)	23K18071	継 続	教授・西川 義文	1,800
挑戦的研究 (萌芽)	24K21907	継 続	教授・河津 信一郎	1,700
海外連携研究	23KK0125	継 続	教授・河津 信一郎	3,800
若手研究	24K18011	継 続	特任助教・潮 奈々子	900
学術変革領域研究 (A)	24H02292	継 続	教授・西川 義文	18,100
基盤研究 (B)	25K02168	新 規	教授・西川 義文	1,100
若手研究	25K18786	新 規	特任助教・窪田 理恵	600

④その他の外部資金獲得状況

予 算 種 目	番 号	新 規 継 続	職 名 ・ 代 表 者	金 額 (直接経費) (単位：千円)
国立研究開発法人 日本医療研究開発 機構	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	継 続	教授・西川 義文	1,300
国立研究開発法人 日本医療研究開発 機構	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)	継 続	教授・横山 直明	7,000
独立行政法人日本 学術振興会	研究拠点形成事 業(アジア・アフ リカ学術基盤形 成型)	継 続	教授・河津 信一郎	5,960
独立行政法人日本 学術振興会	二国間交流事業 共同研究(スリラ ンカ)	継 続	教授・横山 直明	2,000
(株)白寿生科学研 究所	寄附講座	継 続	教授・井上 昇	5,000
国立研究開発法人 科学技術振興機構	地球規模課題対 応国際科学技術 協力プログラム (SATREPS)	新 規	教授・井上 昇	26,800
公益財団法人平和 中島財団	アジア地域重点 学術研究助成	新 規	教授・西川 義文	1,500
公益財団法人平和 中島財団	アジア地域重点 学術研究助成	新 規	准教授・菅沼 啓輔	1,500
公益財団法人シオ ノギ感染症研究振 興財団	シオノギ感染症 研究振興財団次 世代育成支援研 究助成金	新 規	准教授・麻田 正仁	3,000
公益財団法人シオ ノギ感染症研究振 興財団	シオノギ感染症 研究振興財団次 世代育成支援研 究助成金	新 規	准教授・菅沼 啓輔	3,000
公益社団法人ヤン マー資源循環支援 機構	研究助成	新 規	准教授・菅沼 啓輔	1,000

公益財団法人北海道科学技術総合振興センター（ノーステック財団）	若手研究人材育成事業若手研究人材・ネットワーク育成補助金（タレント補助金）	新 規	特任助教・窪田 理恵	500
一般社団法人日本競走馬協会	日本競走馬協会研究助成	新 規	准教授・菅沼 啓輔	2,700
一般社団法人化学及血清療法研究所	2025年度化血研若手研究奨励助成	新 規	准教授・麻田 正仁	3,000
A（株）	共同研究	新 規	准教授・白藤 梨可	1,000
B（株）	共同研究	新 規	准教授・白藤 梨可	1,500
C（株）	寄付金	新 規	准教授・菅沼 啓輔	180

4. 研究活動

① 共同利用・共同研究の実施件数（進行中のものも含む）

共同利用・共同研究数（単位：件）	19
うち国際的な共同利用・共同研究数	4
うち共同利用・共同研究拠点としての実施件数	4
うち国内での共同利用・共同研究数	15
うち共同利用・共同研究拠点としての実施件数	15

② 共同研究課題採択一覧

研究代表者	研 究 課 題 名（19件）	センター内 共同研究者
鈴木 丈詞	ハダニの卵黄形成における光周性の分子機構	白藤 梨可
二瓶 浩一	抗トキソプラズマ剤標的の原虫リサイクリングエンドソームにおける創薬基盤の構築	西川 義文
中尾 洋一	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	菅沼 啓輔
坂本 寛和	バベシアにおけるオートファジー関連因子ATG8の局在オルガネラの解明	麻田 正仁
藤田 秋一	トキソプラズマにおけるオートファゴソームの微細構造と構成膜脂質のナノスケールレベルでの分布解析	西川 義文
正谷 達膳	バベシア症「再発」げっ歯類モデルの確立と原虫潜伏感染臓器の特定	麻田 正仁
兼子 裕規	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	西川 義文
佐藤 梢	ヒメダニ科 <i>Ornithodoros moubata</i> の人工吸血法による回帰熱ボレリア <i>Borrelia duttonii</i> 感染実験系の樹立	白藤 梨可
宮脇 慎吾	ゲノム編集マウスを用いた原虫感染における血液凝固因子の新規機能探索	岡島 美鈴

Kishor Pandey	Molecular detection of tick-borne pathogens in Cattle from different altitudes of Nepal	麻田 正仁
Iromy Dhananjani Amarasiri	Identification of tick vectors transmitting <i>Theileria</i> sp. Yokoyama to cattle	横山 直明
Maria Cecilia Venturini	Comparison study of the whole genome sequencing of <i>Toxoplasma gondii</i> strains isolated from Argentina and Japan	西川 義文
内藤 清惟	組織透明化とライトシート顕微鏡を利用したマダニ体内の原虫動態の可視化	岡島 美鈴
荒木 球沙	ヒストン制御機構に着目したマラリア原虫のガメトサイト転換・発育機構の解明	河津 信一郎
石崎 隆弘	ウシバベシア原虫細胞内超微細構造を解明するための反復拡大顕微鏡法(iU-ExM)の確立	麻田 正仁
村田 敏拓	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応用	菅沼 啓輔
松野 啓太	人工感染マダニを用いた病原微生物伝播メカニズムの解析	白藤 梨可
Atambekova Zhyldyz	Surveillance of clinical bovine babesiosis in Kyrgyzstan	横山 直明
杉 達紀	新規ゲノム編集 CRISPR/Cas3 系によるトキソプラズマのゲノム"ごそつと"欠損方法の開発	西川 義文

③共同利用・共同研究の参加状況

区 分	令和 7 年度（単位：人）								
	機関数	受入人数				延べ人数			
			外国人	若手研究者(35 歳以下)	大学院生		外国人	若手研究者(35 歳以下)	大学院生
学 内 (法人内)	7	46 (19)	25 (7)	33 (17)	14 (6)	628 (207)	291 (73)	491 (183)	299 (91)
国立大学	9	19 (5)	2 (1)	5 (3)	1 (1)	27 (8)	4 (2)	6 (4)	2 (2)
公立大学	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
私立大学	3	19 (2)	0 (0)	6 (3)	4 (2)	50 (3)	0 (0)	29 (6)	24 (4)
大学共同利 用機関法人	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
独立行政法 人等公的研究機関	13	49 (19)	10 (6)	10 (7)	0 (0)	89 (29)	10 (6)	29 (17)	0 (0)
民間機関	10	44 (3)	4 (0)	13 (2)	0 (0)	52 (3)	4 (0)	20 (2)	0 (0)
外国機関	12	14 (5)	14 (5)	6 (1)	2 (1)	798 (172)	798 (172)	271 (25)	82 (25)
その他	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	54	191 (53)	55 (19)	73 (33)	21 (10)	1644 (422)	1107 (253)	846 (237)	407 (122)

※下段には女性研究者数（内数）

④学会誌、学術雑誌、国際会議等に掲載された論文数

区 分	令和 7 年度
論 文 数	46
うち国際学術誌に 掲載された論文数	44

⑤出版物の発行号数

出 版 物 の 名 称	発 行 号 数
The Journal of Protozoology Research	ホームページに掲載

⑥受賞状況

受賞者氏名	賞 名	受賞年月	受賞対象となった研究課題名等
該当なし			

⑦研究者を対象とした研究会、シンポジウム等の実施状況

シンポジウム 講演会		セミナー・研究会 ワークショップ		そ の 他		合 計	
件数	参加人数	件数	参加人数	件数	参加人数	件数	参加人数
1	37	11	229	0	0	12	266

5. 国際交流状況

①国際シンポジウム等の主催・参加状況

(1)主催状況

区 分		令和 7 年度	
主催件数		1	
主催した主な国際シンポジウム等			
	開催時期	国 際 シ ン ポ ジ ウ ム 等 名 称	参 加 人 数 (うち外国人数)
1	R7.10.21 ～10.23	令和 5（2023）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」第三回国際会議	37 (31)

(2)参加状況

区 分		令和 7 年度	
参加件数		6	
参加した主な国際シンポジウム等			
	開催時期	国 際 シ ン ポ ジ ウ ム 等 名 称	参 加 人 数
1	R7.4.18	The 12th Wolbachia Conference	1
2	R7.9.10～ 9.12	第 23 回あわじ感染と免疫国際フォーラム	2
3	R7.9.25	第 23 回松山国際学術シンポジウム（PIM2025）	1
4	R7.10.21～ 10.23	令和 5（2023）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」第三回国際会議	2
5	R7.11.6～ 11.7	The 1st Asia-Pacific Association of Veterinary Parasitology Congress 2025 (APAVP_01) 第 1 回アジア-パシフィック獣医寄生虫連合会議	3
6	R8.3.30	The 62nd Annual Scientific Conference of the Malaysian Society of Parasitology and Tropical Medicine (MSPTM_62) 第 62 回マレーシア寄生虫・熱帯医学会年会	1

②国際学術交流協定の状況

協定総数	13						
締結年月	終了予定年月	相手国	機 関 名	協定名	分 野	受入人数	派遣人数
2008 年 11 月	2028 年 3 月	フィリピン	フィリピン大学 マニラ校公衆衛生学部	MOU	原虫病	1	5
2016 年 6 月	2026 年 12 月	ブルキナ ファソ	ワガドゥグー 大学	MOU	原虫病	0	0
2017 年 6 月	2027 年 12 月	南アフリカ	ノースウェスト 大学	MOU	原虫病	0	0
2019 年 6 月	2029 年 6 月	モンゴル	モンゴル獣医学 研究所	MOA	原虫病	1	6
2019 年 7 月	2026 年 10 月	フィリピン	フィリピンカラ バオセンター	MOU	原虫病	1	2
2019 年 7 月	2030 年 10 月	スリランカ	スリランカ動物 生産健康局	MOU	原虫病	0	2
2019 年 10 月	2028 年 2 月	フィリピン	カビテ州立大学	MOU	原虫病	0	1
2021 年 10 月	2026 年 10 月	中国	新疆農業大学 獣医学部	MOA	原虫病	2	2
2022 年 6 月	2027 年 6 月	フィリピン	ダバオデルスル 州立大学	MOU	原虫病	0	0
2022 年 8 月	2025 年 8 月	メキシコ	ケレタロ自治大 学自然科学学部	MOU	原虫病	0	0
2023 年 7 月	2028 年 7 月	キルギス	キルギス共和国 獣医科学研究所	MOU	原虫病	1	0
2024 年 10 月	2029 年 10 月	中国	青海省獣医学 研究所	MOU	原虫病	0	1
2025 年 4 月	2030 年 3 月	タイ	カセサート大学 獣医学部	MOU	原虫病	0	0
合 計						6	19

③国際的な研究プロジェクトへの参加状況

総 数	8		
参加期間	相手国・研究機関名	研究プロジェクト等の概要	関係研究者名
令和6年度～令和11年度	モンゴル・モンゴル獣医学研究所	プロジェクト名：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力プログラム（SATREPS）・牦疫撲滅に向けた研究および防疫基盤の確立 プロジェクト概要：本研究は、モンゴルの動物検疫システム強化、牦疫（こうえき）の病態精査と宿主特異性の変異可能性解析、家畜人工繁殖技術を専門とする獣医師の養成、人工授精技術などのウマ繁殖管理・牦疫対策への利用、並びに関連政府機関・関係組織などに対するウマの防疫、繁殖管理および牦疫対策基準の提案を実現することで、モンゴルの牦疫流行を制御し、撲滅への道を開くことを目的としている。具体的な取り組みは以下の4項目である。（1）牦疫の現状、ウマの飼育・繁殖・管理システムを調査し、実態と課題を明確にすること、（2）感染実験などから牦疫のウマ特異性が変化するかどうかを明らかにすること、（3）病原トリパノソーマに汚染された牦疫罹患馬由来精子・卵子材料の除染技術を開発すること、（4）家畜人工繁殖技術を専門とする獣医師の養成などの若手人材育成・技術移転を実施し、近代的な動物衛生、繁殖管理および生殖補助獣医療の導入と普及を図ること。 参加国数：2か国（日本・モンゴル） 人数：50名（日本21名、モンゴル29名） 予算見込み額：17,498万円	井上 昇 横山 直明 菅沼 啓輔 Thillaiampalam Sivakumar

参加期間	相手国・研究機関名	研究プロジェクト等の概要	関係研究者名
令和2年度～令和7年度	モンゴル・モンゴル生命科学大学	プロジェクト名：国際共同研究強化（B）・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 プロジェクト概要：モンゴルでは様々な家畜感染症が発生しており、家畜疾病に対する予防・対策のニーズは高く、早急な対応が必要となっている。特に家畜における繁殖障害は経済的な損害が大きく、これに関連する病原性原虫としてトキソプラズマの存在が示唆されている。そこで本研究では、モンゴルの重要な家畜資源である小型反芻獣に着目し、トキソプラズマ感染に対する新しいワクチンの開発を目指す。モンゴル由来原虫株を分離し、細胞スクリーニング法による免疫刺激型抗原の同定、プロテオームによる自然感染動物で認識される感染認識抗原の同定を進め、これら抗原を組み合わせたカクテルワクチンの開発を進める。さらに、遺伝子破壊原虫の解析で新規ワクチン抗原の機能を理解し、小型反芻獣への感染実験を通じて新規ワクチンの効果と防御免疫反応の詳細を明らかにする。 参加国数：2か国（日本・モンゴル） 人数：6名（日本3名、モンゴル3名） 予算見込み額：1,450万円	西川 義文
令和3年度～令和7年度	タイ・チュラロンコン大学	プロジェクト名：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 プロジェクト概要：スイギュウやヤギのマラリア原虫の病原性や生活環を明らかにするとともに、他の住血微生物との混合感染状況を明らかにする。住血微生物の混合感染状況と症状の解析を行うと共に、微生物間の干渉に焦点を当てた、家畜住血微生物病の新規制御法創出を行う。 参加国数：3か国（日本・タイ・ネパール） 人数：4名（日本1名、タイ2名、ネパール1名） 予算見込み額：1,470万円	麻田 正仁

参加期間	相手国・研究機関名	研究プロジェクト等の概要	関係研究者名
令和4年度～令和7年度	モンゴル・モンゴル獣医学研究所	プロジェクト名：国際共同研究強化（B）、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 プロジェクト概要：馬ピロプラズマ病に対する現行の血清診断法には致命的な欠陥があることが指摘され、しばしば大きな社会問題を引き起こしている。そこで、モンゴル国で多発している馬ピロプラズマ病の罹患馬を研究対象に、現行の血清診断法の問題点を科学的に実証し、その成果に基づいて新たな馬ピロプラズマ病に対する国際標準血清診断法を開発していく。 参加国数：2か国（日本・モンゴル） 人数：6名（日本2名、モンゴル11名） 予算見込み額：1,540万円	横山 直明
令和5年度～令和9年度	フィリピン・フィリピン大学	プロジェクト名：国際共同研究加速基金(海外連携研究)、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 プロジェクト概要：日本住血吸虫症の排除を達成するには、患者の治療及び患者への感染源となる動物（保虫宿主）への対策を並行して行う必要がある。住血吸虫症の治療には特効薬プラジカンテルが用いられ、一般に、この薬による流行地住民への集団治療（MDA）が、この寄生虫病の流行が認められる国と地域での主要な対策になっている。本研究では(1)独自に開発した診断法を応用した住民と動物での有病率の調査及び(2)寄生虫ライフサイクルの推定を目的としたマイクロサテライトマーカーによる多座位の遺伝子型解析（STR/MLG）技術に立脚して、ヒトと動物の双方を対象にした集団治療（One-Health MDA）を寄生虫病対策の現場で試行し評価することを目的とする。 参加国数：2か国（日本・フィリピン） 人数：7名（日本3名、フィリピン4名） 予算見込み額：1,620万円	河津 信一郎

参加期間	相手国・研究機関名	研究プロジェクト等の概要	関係研究者名
令和5年度～令和7年度	インドネシア・インドネシア国立研究改革庁、カンボジア・カンボジア保健省国立マラリアセンター、ラオス・ラオス熱帯医学公衆衛生研究所、フィリピン・フィリピン大学マニラ校	プロジェクト名：JSPS 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 プロジェクト概要：住血吸虫症は世界的に分布する人獣共通感染症で、WHO はこの感染症を NTDs の一つに指定して、そのコントロールを推進している。アジアでは、日本住血吸虫症及びメコン住血吸虫症が、それぞれ、中国・フィリピン・インドネシア及びカンボジア・ラオスの農村や漁村で流行している。住血吸虫症の排除に向けては、患者の治療及び患者への感染源となる動物（保虫宿主対策）への対策を並行して行う必要がある。一方、寄生虫病の高度流行地では患者の特効薬プラジカンテルによる治療が最優先課題になるが、診断法の不備から、この対策を巧く運用できていない。そこで、フィリピン大学との共同研究で開発した診断技術を社会実装するため、フィリピン大学マニラ校公衆衛生学部、フィリピン農業省カラバオセンター、インドネシア国立研究改革庁、カンボジア保健省国立マラリアセンター及びラオス熱帯医学公衆衛生研究所に、アジア型住血吸虫症の排除に向けた高度診断・疫学調査協力拠点を構築する。 参加国数：5 か国（日本・インドネシア・カンボジア・ラオス・フィリピン） 人数：45 名（日本 19 名、インドネシア 7 名、カンボジア 6 名、ラオス 8 名、フィリピン 5 名） 予算見込み額：1,792 万円	河津 信一郎

参加期間	相手国・研究機関名	研究プロジェクト等の概要	関係研究者名
令和6年度～令和7年度	スリランカ・スリランカ獣医学研究所、ペラデニア大学獣医学部	プロジェクト名：JSPS 二国間交流事業、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 プロジェクト概要： 我々が2022年に明らかにした「スリランカの野生ロバは馬ピロプラズマ原虫を高率に保有している」の知見を受けて、令和6年度では1)それぞれ原虫種（馬タイレリア (<i>Theileria equi</i>) と馬バベシア (<i>Babesia caballi</i>)) のロバ由来野生株を、スリランカで分離・培養を行う。さらに、2) スリランカ国内の飼育馬における馬ピロプラズマの感染状況の把握を行う。令和7年度では3) スリランカで馬ピロプラズマを媒介するマダニ種の同定、4) 発症抵抗性を示す野生ロバから高感受性の馬に馬ピロプラズマが伝播し、経済的被害を招くリスク因子の解明を行う。 参加国数：2か国（日本・スリランカ） 人数：9名（日本4名、スリランカ5名） 予算見込み額：400万円	横山 直明 白藤 梨可 麻田 正仁 Thillaiampalam Sivakumar
令和5年度～令和7年度	中国・新疆農業大学獣医学部、青海省獣医学研究所	プロジェクト名：AMED・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）、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 プロジェクト概要： 中国国内で放牧されている家畜動物（牛、馬、山羊、羊など）から血液をサンプリングし、血液DNAを採取する。また、放牧エリアの牧草等で待機している未吸血のマダニも採取し、マダニ種を形態学的に分類した後に、そのDNAを抽出する。それらの野外サンプルを遺伝学的に解析することで、“中国産家畜動物とマダニに感染している人獣共通感染性を疑う病原体種（原虫と細菌）”を明らかにし、放牧家畜種別、マダニ種別、及び地域別の各種病原体の感染・保有パネルを作成する。さらに、今後の人社会での流行予測やその対応策に関する提言を、中国側共同研究者とともに取りまとめる。 参加国数：2か国（日本、中国） 人数：11名（日本7名、中国4名） 予算見込み額：1,500万円	横山 直明

④研究者の海外派遣状況・外国人研究者の招へい状況（延べ人数）

		令和 7 年度	
		派遣状況	招へい状況
事業区分	合 計	44	27
	文部科学省事業	9	0
	日本学術振興会事業	29	0
	当該法人による事業	6	7
	その他の事業	0	20
派遣先国	① アジア	40	22
	② 北米	2	3
	③ 中南米	0	2
	④ ヨーロッパ	1	0
	⑤ オセアニア	0	0
	⑥ 中東	0	0
	⑦ アフリカ	1	0

⑤その他・国際研究協力活動の状況

事業名等	概要	受入人数	派遣人数
該当なし		0	0
合 計		0	0

6. 教育活動・人材養成

①大学院生等の受入状況

区 分	令和 7 年度	
		うち外国人
博士後期課程	15	11
うち社会人 DC	1	0
修士・博士前期課程	4	2
うち社会人 MC	0	0
学 部 生	10	0
合 計	29	13

②留学生の受入状況

区 分	令和 7 年度
① アジア	11
② 北米	0
③ 中南米	0
④ ヨーロッパ	2
⑤ オセアニア	0
⑥ 中東	0
⑦ アフリカ	6
合 計	19

③本センターを利用して学位を取得した大学院学生数

区 分	令和 7 年度	
	学内	学外
博士号取得者数	2	0

④本センターを利用して学位を取得した大学院学生一覧

1	専攻分野名	大学院獣医学専攻	学位授与 年月日	R7年9月30日
	氏 名	マ タイ 馬 卓偉 (中国)	担当教員	麻田 正仁
	学位論文 の題名	Molecular epidemiological investigation of tick-borne haemo- pathogens in ticks and livestock in Turkey		
	日本語訳	トルコにおけるマダニおよび家畜に寄生するマダニ媒介性血液病原体 の分子疫学的調査		
2	専攻分野名	大学院獣医学専攻	学位授与 年月日	R8年3月19日
	氏 名	アメル モアズ AMER Moaz (エジプト)	担当教員	井上 昇
	学位論文 の題名	Epidemiological study on arthropod-borne pathogens in live- stock from Egypt		
	日本語訳	エジプトの家畜における節足動物媒介性病原体に関する疫学的研究		

7. 情報発信・広報活動等

①研究活動等の公開状況（講演会、公開講座等）

シンポジウム 講演会		セミナー 公開講座		そ の 他 (施設等の一般公開等)		合 計	
件 数	参加人数	件 数	参加人数	件 数	参加人数	件 数	参加人数
0	0	11	952	0	0	11	952
○主なシンポジウム、公開講演会、施設等の一般公開の開催状況							
開催期間	形態 (区分)	対象	公開講座等名称	概 要		参加 人数	
R7.6.19	公開講座	一般	農林水産省令和 7 年度家畜衛生講習会（牛疾病特殊講習会）	牛の放牧衛生と寄生虫による放牧病、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		60	
R7.6.26	公開講座	一般	丹波屋社内研修会	家畜伝染病に対する現在の対応策と将来展望		12	
R7.7.26	公開講座	一般	令和 7 年度大学説明会（オープンキャンパス） 担当者：白藤梨可、菅沼啓輔、井上昇 会場名：原虫病研究センター	概要：「動物の寄生虫病を科学する！ 一畜大から世界へ」 原虫病研究センターの活動紹介と研究室見学ツアー、顕微鏡を用いた標本観察と研究内容のポスター展示など		195	
R7.7.31	公開講座	一般	家畜衛生試験場招待講演	牛バベシア症～WOAH リファレンスラボラトリーの活動紹介と解決すべき問題点～		30	
R7.8.19	公開講座	一般	動物検疫所北海道東北支所招待講演	馬ピロプラズマ病の国際防疫と WOAH 活動について		30	
R7.11.26	公開講座	一般	JRA 競走馬総合研究所招待講演	トリパノソーマ症の基礎知識と WOAH マニュアルに基づく診断に際して考慮すべき点		40	
R8.1.16	公開講座	一般	日本学術会議（Zoom）招待講演	病原体保有ダニの減少に向けて		500	
R8.1.21	公開講座	一般	北海道石狩家畜保健衛生所招待講演	令和 7 年度・家畜保健衛生所・病性鑑定技術検討会（寄生虫）		25	
R8.2.9	公開講座	一般	茶安別地域振興会・酪農部招待講演	茶安別地域振興会/酪農部講習会		20	

開催期間	形態 (区分)	対象	公開講座等名称	概 要	参加 人数
R8.2.18	公開講座	一般	大野畜産公社招待講演	エランコジャパン牧野衛生セミナー	20
R8.2.19	公開講座	一般	葛巻畜産開発公社招待講演	エランコジャパン牧野衛生セミナー	20

② 定期刊行物やホームページ等による一般社会に対する情報発信の取組

情報発信の手段・手法	概要およびわかりやすい情報発信のための工夫
ホームページ	センター専用のホームページ（日本語版・英語版）を開設し、研究活動（プロジェクト、国際協力）や研究成果（論文リスト、受賞）のほか、毎年度発行している年報や原虫病に関する国際的定期刊行誌「The Journal of Protozoology Research ISSN 0917-4427」等を掲載し、国内外に向け広く紹介している。 なお、研究内容が研究者のみならず、一般市民に向けても、広く理解が得られるよう、情報発信について工夫しており、例えば多くの原虫病を媒介し、人や動物に甚大な被害を与えている「マダニ」の研究については、「マダニ解説ビデオ」や「とかちマダニじてん」を制作し、公開している。 さらに、平成 29 年度には WOAH コラボレーティングセンター及びリファレンスラボラトリーの専用ホームページを新たに作成し、実施可能なスーラ病診断検査に関する情報と検査依頼手順を公開した。また、この手順書は、米国農務省・動植物検疫所（USDA-APHIS）ホームページからも公開されている。
SNS	研究ジャーナルや人材育成活動などの情報を発信するため、Facebook を開設し、研究成果等の情報を公開するとともに、研究者コミュニティや一般ユーザーからのレスポンス把握に利用している。
リーフレット等の作成	毎年センター概要や研究活動を紹介したリーフレット（日本語版・英語版）を作成し、国内外の関係機関への送付や公共施設への設置、市民が来場するイベントでの配布等により、センターの活動について広く周知している。

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、2024 年の感染者数は推定 2 億 8,200 万人、死亡者数は 61 万人です。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. 2025 年度研究の総括

合成キノロン連結アミノグアニジン誘導体について、マラリア原虫に対する抗マラリア活性を評価した。23 種すべての化合物が *P. falciparum* 3D7 株に対して強い増殖阻害活性を示し、特に化合物 1 および 7 は低い IC50 値 ($<1.5 \mu\text{M}$)、低細胞毒性 ($\text{CC}_{50} >40 \mu\text{M}$)、高い選択性指数 ($\text{SI} >40$) を示した。これらは多剤耐性株 K1 および Dd2 に対しても有効であり、リング期からシゾン期までの無性赤血球期原虫の発育を阻害した。in silico 解析では、HSP90、CDK2H、DHFR-TS を標的とする多標的作用機序が示唆された。さらに、*P. yoelii* 17XNL 感染マウスモデルでは、化合物 1 および 7 が寄生虫血症を有意に抑制し、20 mg/kg 投与で約 50%以上の AUC 減少を示した。以上より、キノロン連結アミノグアニジン誘導体は有望な抗マラリア薬候補であることが示された。(論文リスト 1)

ネオスポラ症の病態形成には宿主免疫応答が重要であるが、インフラマソーム活性化に関与する分子は不明であった。ネオスポラの dense granule protein 7 欠損株 (NcGRA7KO) を用いて THP-1 細胞に感染させたところ、親株 Nc1 感染と比較して IL-1 β 産生が低下した。NLRP3、CASP1、NF- κ B 阻害剤は Nc1 感染による IL-1 β 産生を抑制したが、NcGRA7KO 感染では効果を示さなかった。一方、TNF- α 産生は両感染群で低下した。NF- κ B p65 リン酸化には両群間で差は認められなかった。NcGRA7KO 感染では、宿主ミトコンドリア障害およびアポトーシスが減少した。LC-MS/MS 解析により、NcGRA7 がミトコンドリア関連タンパク質と結合することが判明し、さらに PHB1 および PHB2 と複合体を形成していた。PHB1 阻害または PHB1 siRNA 導入により IL-1 β 産生は有意に低下した。NcGRA7 は、宿主 prohibitin との相互作用を介してインフラマソーム経路および NF- κ B 関連炎症応答を調節し、ネオスポラの病原性に重要な役割を果たすことが示唆された。(論文リスト3)

ネオスポラは、宿主細胞侵入や免疫・代謝調節に関与する分泌タンパク質を産生するが、感染宿主動物の脳内でのタンパク質局在は不明であった。本研究では、実験感染マウスの脳および自然感染子牛の脳を用い、NcSAG1、NcCYP、NcPF、NcGRA6、NcGRA7 の局在を免疫組織化学的に解析した。その結果、NcSAG1、NcCYP、NcPF、NcGRA6、NcGRA7 陽性の多数のタキゾイトが壊死病変部およびその周辺に局在していることが明らかとなった。また、感染マウスの壊死病変内では、NcGRA7 がびまん性に観察された。さらに、NcGRA6 および NcGRA7 が感染マウスおよび感染子牛の神経細胞内において、原虫周囲の細胞質に分布していることが確認された。これらの結果から、NcGRA6 および NcGRA7 は神経細胞機能や代謝変化に関与し、NcGRA7 は壊死病変形成に関連する可能性が示唆された。(論文リスト4)

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

- ・ 学術変革領域研究 (A) 共進化表現型創発 第5回領域会議 2025年9月20日～9月22日
- ・ 藤田 秋一教授 (鹿児島大学 共同獣医学部) によるセミナー講演 2025年10月3日
- ・ VACHEL GAY V. PALLER 教授 (Institute of Biological Sciences, University of the Philippines Los Baños, Philippines) によるセミナー講演 2025年10月16日
- ・ 原虫研創薬研究プロジェクトセミナー: Juan Manuel Unzaga 教授 (School of Veterinary Sciences, National University of La Plata, Argentina) によるセミナー講演 2026年3月13日、3月17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. 2025 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. Nanang R Arieftha, Richard M Beteck, Lesetja J Legoabe, Yoshifumi Nishikawa, Synthetic quinolone-tethered aminoguanidine derivatives exhibit potent antiplasmodial activity. **International journal of antimicrobial agents**. 2026 Mar 30:107797. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2026.107797.
2. Ruenruetai Udonsom, Charoonluk Jirapattharasate, Supaluk Popruk, Sumonmal Utayamakul, Intira Tantawiwattananon, Manas Kotepui, Sukhontha Siri, Hirotake Mori, Yoshifumi Nishikawa, Aongart Mahittikorn, Evaluation of recombinant *Toxoplasma gondii* matrix antigen MAG1 for toxoplasmosis screening in HIV/AIDS patients. **Acta Tropica**. 2026 Feb:274:107983. doi: 10.1016/j.actatropica.2026.107983.
3. Yu Chen, Naomi Shimoda, Coh-Ichi Nihei, Ryuichi Sawa, Yuko Takahashi, Mitsuhiro Nishigori, Shu Nakamura, Jingwei Liu, Takumi Koshiba, Nanako Ushio-Watanabe, Yoshifumi Nishikawa, Mitochondrial damage and IL-1 β production in monocytes caused by *Neospora caninum* infection are mediated by dense granule protein 7 and prohibitins. **Frontiers in immunology**. 2025 Nov 20:16:1408992. doi: 10.3389/fimmu.2025.1408992. eCollection 2025.
4. Nanako Ushio-Watanabe, Rio Fujihara, Kenichi Watanabe, Manabu Yamada, Yoshiyasu Kobayashi, Yoshifumi Nishikawa, The Distribution of *Neospora caninum* Secretory Proteins in Mouse and Calf Brains. **Microorganisms**. 2025 Aug 22;13(9):1970. doi: 10.3390/microorganisms13091970.
5. Hang Li, Shengwei Ji, Nanang R Arieftha, Eloiza May S Galon, Shimaa A E S El-Sayed, Thom Do, Lijun Jia, Miako Sakaguchi, Masahito Asada, Yoshifumi Nishikawa, Xin Qin, Mingming Liu, Xuenan Xuan, Efficacy and mechanism of action of cipargamin as an antibabesial drug candidate. **eLife**. 2025 Jun 19:13:RP101128. doi: 10.7554/eLife.101128.

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

該当なし

8. 招待講演等

1. Intracellular protozoan parasite, *Toxoplasma gondii*, manipulates brain function of host animals by the parasite-derived effector molecules, The 12th Wolbachia Conference, 2025 年 4 月 18 日
2. Intracellular protozoan parasite, *Toxoplasma gondii*, manipulates brain function of host animals, Joint Meeting of JSCB 77th and JSDB 58th, 日本細胞生物学会ワークショップ、「ユニセルラー生物から発信する細胞生物学研究の最前線」2025 年 7 月 16 日

9. 獲得研究費

1. 令和 7(2025)年度 基盤研究(B)(一般) (文部科学省), 25K02168、中枢神経症状を呈するコクシジウム感染症の病態分子機序の解明、代表、令和 7 年度～令和 11 年度
2. 2025(令和 7)年度 アジア地域重点学術研究助成 (公益財団法人 平和中島財団)、タイにおけるトキソプラズマの実態解明を目指した原虫株の遺伝子多型解析と病態解析、代表、令和 7 年度
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

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. María Cecilia Venturini : Faculty of Veterinary Sciences/La Plata National University、Comparison study of the whole genome sequencing of *Toxoplasma gondii* strains isolated from Argentina and Japan、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
2. 藤田 秋一：鹿児島大学獣医学部、トキソプラズマにおけるオートファゴソームの微細構造と構成膜脂質のナノスケールレベルでの分布解析、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
3. 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"ごそつと"欠損方法の開発、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
4. 二瓶 浩一：微生物化学研究所、抗トキソプラズマ剤標的の原虫リサイクリングエンドソームにおける創薬基盤の構築、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
5. 兼子 裕規：浜松医科大学眼科、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、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 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. 2025 年度研究の総括

- ・ 原虫感染による中枢神経の病態

「トキソプラズマの慢性感染による宿主の行動操作のメカニズムの解明」

トキソプラズマはほぼすべての温血動物を中間宿主とする寄生原虫であり、世界的に広く分布する重要な人獣共通感染症病原体である。我々はこれまでに、トキソプラズマに感染したマウスでは恐怖条件づけ試験において恐怖記憶の形成が障害されることを明らかにしてきた。本年度は、その分子・神経基盤を解明するため、慢性感染脳における神経炎症、シナプス関連分子、および神経伝達物質動態の変化を統合的に解析した。その結果、感染に伴うグリア細胞の活性化とシナプス機能低下が認められ、特に情動や恐怖記憶に関わる神経回路で顕著な変化が示された。さらに、恐怖条件づけ後にはアミノ酸系およびモノアミン系神経伝達物質の協調的ネットワークが再編成されることが示唆され、トキソプラズマ感染が神経免疫応答を介して脳内ネットワークを変容させ、宿主行動の変化に寄与する可能性が示された。本研究は学術変革領域研究 (24H02292-2)の研究費で実施しています。

「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」

妊娠中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. 2025 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. Yu Chen, Naomi Shimoda, Coh-Ichi Nihei, Ryuichi Sawa, Yuko Takahashi, Mitsuhiro Nishigori, Shu Nakamura, Jingwei Liu, Takumi Koshiba, **Nanako Ushio-Watanabe**, Yoshifumi Nishikawa, Mitochondrial damage and IL-1 β production in monocytes caused by *Neospora caninum* infection are mediated by dense granule protein 7 and prohibitins. **Frontiers in immunology**. 2025 Nov 20;16:1408992. doi: 10.3389/fimmu.2025.1408992. eCollection 2025.
2. **Nanako Ushio-Watanabe**, Rio Fujihara, Kenichi Watanabe, Manabu Yamada, Yoshiyasu Kobayashi, Yoshifumi Nishikawa, The Distribution of *Neospora caninum* Secretory Proteins in Mouse and Calf Brains. **Microorganisms**. 2025 Aug22;13(9):1970. doi: 10.3390/microorganisms13091970.

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

◆-----特任助教 窪 田 理 恵
(Rie Kubota)

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。また、トキソプラズマ原虫の慢性期感染において分子生物学的解析を進めています。

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
- ・ クリプトスポリジウム原虫のワクチン候補原虫抗原の探索
- ・ トキソプラズマ原虫の血清診断系の開発
- ・ トキソプラズマ原虫の条件付き遺伝子破壊系の確立
- ・ トキソプラズマ原虫の慢性感染時の分子生物学的解析

3. 2025 年度研究の総括

・ クリプトスポリジウム原虫の候補抗原虫薬の探索(in vitro)

Invitro 培養でルシフェラーゼ発現 *Cryptosporidium parvum* の感染・増殖の確認し、薬剤効果を評価する系を構築したため、クリプトスポリジウム原虫の既存薬であるニタゾキシカニドや、抗コクシジウム薬として知られているジクラズリルおよびトルトラズリル、モネンシン、モネンシンの類縁体であり我々の研究室で抗トキソプラズマ薬として同定したキジマイシン、そして最近報告された、クリプトスポリジウム原虫のホスファチジルイノシトール 4-リン酸を阻害する EDI048 を用いて、クリプトスポリジウム原虫に対して、半数阻害濃度 (IC₅₀) および HCT-8 細胞に対する細胞毒性濃度 (CC₅₀) を算出しました。その結果、ジクラズリルおよびトルトラズリルはそれぞれ IC₅₀ が 17,814 nM および 33,693 nM と高値を示し、既存薬であるニタゾキシカニド (IC₅₀ = 3,351 nM) と比較して抗 *C. parvum* 活性は限定的でした。一方、モネンシンおよびキジマイシンはそれぞれ IC₅₀ = 2.4 nM および 7.7 nM と極めて低い値を示し、EDI048 (IC₅₀ = 5.8 nM) と同程度の強い増殖抑制活性を示しました。さらに、これらの化合物は HCT-8 細胞に対する CC₅₀ に基づく選択性指数が高く、宿主細胞に対する毒性が低く、すなわち、ポリエーテル系抗生物質であるモネンシンおよびキジマイシンは、in

vitro において高い抗クリプトスポリジウム原虫活性を示すことが明らかとなりました。(原著論文 1)

・ **トキソプラズマ原虫における条件付き遺伝子改変系の検討**

Toxoplasma gondii Pru 株において、DiCre-loxP システムを用いた条件付き遺伝子改変系の構築を試みました。loxP 配列により挟まれた tdTomato レポーターを導入し、ラパマイシン誘導による遺伝子切断の可視化を試みた結果、蛍光シグナルの消失は確認されませんでした。一方で、ゲノム PCR 解析の結果、約半数のアレルにおいて組換えが生じていることが明らかとなりました。これらの結果から、DiCre 活性あるいはレポータータンパク質の安定性など、複数の要因が関与している可能性が示唆されました。現在、Dicre の改良および条件最適化を進めています。

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. 2025 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. **Rie Kubota**, Coh-ichi Nihei, and Yoshifumi Nishikawa. Development of a Luciferase-Based In Vitro Assay to Evaluate the Efficacy of Anti-Cryptosporidial Drugs Against *Cryptosporidium parvum*. **Pharmaceuticals**. 2026; 19(4):576.

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 7 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、2025 年 7 月 26 日

8. 招待講演等

1. 日米医学協力計画若手研究者育成のためのメンタリングイベント U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program Mentoring Boot Camp for Early-Stage Investigators 2026 年 1 月 東京

9. 獲得研究費

1. 令和 7 年度 若手研究 (文部科学省) 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(25K18786)、代表、令和 7 - 9 年度
2. 2025 年度 ノーステック財団「研究開発助成事業」若手研究人材・ネットワーク育成補助金 (タレント補助金) 抗クリプトスポリジウム原虫薬の探索と薬剤標的分子の同定、代表
3. 令和 7 年度 基礎研究(B) (文部科学省) 中枢神経症状を呈するコクシジウム感染症の病態分子機序の解明 (25K02168) 、分担、令和 7 年度～令和 11 年度
4. 令和 7 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

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

◆-----教授 横山 直明
(Naoaki Yokoyama)

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や繁殖障害を引き起こし、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
- ・ ピロプラズマの媒介マダニ並びにその駆除に向けた疫学・応用研究
- ・ 野生動物や小反芻家畜動物などが保有するピロプラズマの疫学研究
- ・ 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
- ・ マダニ媒介性人獣共通感染症に関する疫学研究

3. 2025 年度研究の総括

- ・ 北海道のマダニが保有するリケッチア・アナプラズマ科細菌（原著論文 1）：本研究では、北海道のマダニが保有するマダニ媒介性細菌（Spotted fever group (SFG) Rickettsia および Anaplasmataceae）を明らかにすることを目的とし、2008 年から 2022 年に採集された未吸血マダニ 1,115 匹（6 種）を対象に解析を行いました。PCR およびシーケンス解析の結果、SFG リケッチアはシュルツエマダニ（*Ixodes persulcatus*）のみにおいて 48.9%と高率に検出され、主に *Rickettsia helvetica* と *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* が同定されました。一方の Anaplasmataceae は全体の 3.9%で検出され、*I. persulcatus* を中心に *Ehrlichia muris*、*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*、および *Anaplasma phagocytophilum* が確認され、ヤマトマダニ（*I. ovatus*）からは *Ehrlichia japonica* が検出されました。さらに、*I. persulcatus* の一部でリケッチアとアナプラズマ科細菌の共感染も認められました。病原体の検出率には地域差がみられ、環境要因や宿主動物の影響が示唆されました。また、北海道の細菌性病原体の構成は本州以南とは異なり、北方圏に類似する特徴を示していました。以上の成果より、北海道のマダニは人獣共通感染症の病原体を保有しており、公衆衛生上の潜在的リスクが明らかとなりました。本研究は、国立感染症研究所・獣医科学部との国内共同研究として実施されました。

- ・ 沖縄県の黒毛和種に感染する牛タイレリア（原著論文 2）：本研究は、沖縄県における黒毛和種牛の *Theileria orientalis* 感染の実態、リスク要因、および臨床学的影響を明らかにすることを目的として実施されました。2023 年から 2024 年にかけて沖縄県内 26 農場の黒毛和種牛 359 頭から採取した血液を解析した結果、PCR 法により 59.6%（214/359）と本原虫種の高い感染率が確認されました。感染率は雌雄間で差は認められませんでした。放牧主体の飼養形態および高齢個体で有意に高い値を示しました。遺伝子型解析ではタイプ 1～5 および 7 が検出され、特に病原性が高いとされているタイプ 2 が高頻度に認められました。また、媒介マダニ種であるフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) およびマゲシマチマダニ (*H. mageshimaensis*) から同様の遺伝子型が検出されました。血液学的解析では、感染牛において赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値が有意に低下しており、貧血との関連が示唆されました。これらの結果から、黒毛和種牛においても *T. orientalis* 感染が臨床学的影響を及ぼす可能性が示され、従来の認識が再検討される必要があると考えられました。以上の成果から、沖縄ではマダニ媒介疾病のリスクが高く、持続感染や遺伝子型多様性も確認されたことから、継続的な監視と適切な防除対策の重要性が明らかとなりました。本研究は、沖縄県との国内共同研究として実施されました。
- ・ 北海道のマダニが保有する人バベシア（原著論文 4）：本研究では、人獣共通感染症であるバベシア症の原因原虫の疫学状況を明らかにするため、北海道で採取された吸血前の植生マダニを対象にその保有状況を調査しました。これまで複数の人獣共通バベシア種を同時に検出可能な診断法が未開発であったことから、本研究では 18S rRNA 塩基配列に基づく PCR-シーケンス複合診断法を新たに開発しました。特に、系統解析により対象となる人バベシア種を 3 群に分類し、それぞれの群に特異的な PCR 検出系を構築しました。この手法を用いて北海道各地で収集された 1,456 匹のマダニを解析した結果、10 検体から *Babesia microti* が、1 検体から *B. divergens* 様種が検出されました。*B. microti* はシュルツェマダニ (*Ixodes persulcatus*) およびヤマトマダニ (*Ixodes ovatus*) に加え、これまで報告のなかったヤマトチマダニ (*Haemaphysalis japonica*) から検出されました。さらに、検出された *B. microti* は US 型および Hobetsu 型に分類され、北海道における詳細な分布状況が示されました。以上の成果より、本研究で開発された PCR-シーケンス法は主要な人獣共通バベシア種の検出に有用であり、北海道における感染リスク評価や監視体制構築に重要な基礎情報を提供することができました。
- ・ マラウィーのロバと馬に感染する馬ピロプラズマ種（原著論文 5）：本研究では、マラウイにおける馬ピロプラズマ症 (EP) の疫学状況を明らかにすることを目的として、ロバおよび馬における *Theileria equi* および *Babesia caballi* の感染状況を調査しました。マダニ媒介性原虫感染症である EP は感染動物に溶血性貧血や発熱などを引き起こし、世界の家畜生産に重大な経済的損失をもたらしています。本研究では、マラウイ中央部で飼育されていたロバ 178 頭と馬 7 頭の計 185 頭から血液を採取し、顕微鏡検査および PCR 法により馬ピロプラズマ種の検出を行いました。その結果、顕微鏡検査では 49.2%の個体で *T. equi* が確認され、PCR 法で

は 84.3%とさらに高い感染率が示されました。一方の *B. caballi* は検出されませんでした。また、感染した口バでは平均ヘマトクリット値が有意に低下しており、貧血との関連が示唆されました。さらに、*T. equi* の遺伝子型解析では、口バから 5 種類 (A~E)、馬から 4 種類 (A~D) の遺伝子型が検出され、かつそれらの多重感染も多く認められました。特に遺伝子型 D が最も優勢であり、次いで A、C、B、E の順となりました。以上の結果から、マラウイでは *T. equi* 感染が高率に存在し、家畜の健康および農業生産に影響を及ぼしている可能性が示唆されました。本研究はマラウイにおける初の EP に関する疫学報告であり、今後の監視体制の構築や防除対策の必要性が明らかとなりました。本研究は、リロングウェ農業・天然資源大学、リロングウェ動物保護・ケア協会、および北海道大学との国際共同研究として実施されました。

- ・ パラグアイの牛に感染する牛タイレリアと牛アナプラズマ (原著論文 7) : 本研究では、パラグアイで飼育されている牛のマダニ媒介性タイレリア症およびアナプラズマ症の実態を把握するため、*Theileria annulata*、*Theileria orientalis*、および *Anaplasma marginale* の感染状況、リスク因子、遺伝学的多様性の解析を行いました。326 頭の牛から採取した血液 DNA を PCR 法により検査した結果、*A. marginale* が最も高い感染率 (18.0%) を示し、次いで *T. orientalis* (2.4%)、*T. annulata* (1.5%) が検出された。また、追加解析により *Candidatus Anaplasma cinensis* の感染も確認されました。リスク因子解析では、*A. marginale* 感染率は東部地域、雄牛、および放牧主体の飼養形態で有意に高く、マダニ曝露の違いが感染に影響している可能性が示唆されました。遺伝子解析では、*T. annulata* は高い遺伝学的多様性を示し、複数の系統に分布することがわかりました。*T. orientalis* は遺伝子型 1、2、3 に分類され、その中に病原性の高い型 (2) が含まれていました。一方、*A. marginale* は単一クレードに属し、遺伝学的多様性は低いことが示されました。以上の結果から、パラグアイの牛はこれらの病原体に広く感染しており、臨床学的および経済的影響のリスクが存在することが明らかとなりました。本研究は、同国におけるマダニ媒介性疾患の基礎的疫学情報を提供し、監視体制の強化や防除戦略の構築の必要性を示す重要な知見となりました。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。

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

② 主催した学会、研究会等

- ・ WOA Academic Exchange Seminar (中国、スリランカ、キルギス、マラウイー、ナイジェリア、ガーナ、インド、ウガンダ、モンゴル、日本)「Managing bovine babesiosis: from diagnosis to prevention in endemic regions」(横山直明)、「An overview of equine piroplasmiasis」(Sivakumar, T.)、原虫病研究センター (オンライン)、2025 年 5 月 22 日
- ・ WOA Academic Exchange Seminar (フィリピン)「An overview of equine piroplasmiasis」(Sivakumar, T.)、原虫病研究センター (オンライン)、2025 年 10 月 29 日

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

- ・ WOA リファレンスラボラトリー「牛バベシア症」専門家
- ・ WOA リファレンスラボラトリー「馬ピロプラズマ症」専門家
- ・ WOA 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
- ・ 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. 2025 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. Masakatsu Taira, Thillaiampalam Sivakumar, Yihong Ma, Rika Umemiya-Shirafuji, **Naoaki Yokoyama**, Ken Maeda, A Survey of Spotted Fever Group Rickettsia and Anaplasmataceae Bacteria in Questing Ticks in Hokkaido, Japan. **Vector borne and zoonotic diseases**. 2026 Feb 24;15303667261424704. doi: 10.1177/15303667261424704.
2. Satoko Nakao, Thillaiampalam Sivakumar, Akiko Ohno, Yuko Takakuwa, Hajime Suzuki, Keiko Nakamura, Keiichiro Ohta, Osamu Tsuha, Rika Umemiya-Shirafuji, **Naoaki Yokoyama**, Prevalence, risk factors, and clinical impact of *Theileria orientalis* infection in Japanese Black cattle in Okinawa, Japan. **Tropical animal health and production**. 2025 Dec 12;57(9):539. doi: 10.1007/s11250-025-04795-9.
3. Yongchang Li, Zeyun Cui, Jianlong Li, Yang Zhang, Iqra Zafar, Mohamed Abdo Rizk, Hang Li, Shima Abd El-Salam El-Sayed, **Naoaki Yokoyama**, Qingyong Guo, Xuenan Xuan, Bayin Chahan, Leveraging topoisomerase II-mediated DNA damage: repurposing etoposide as a lead compound for apicomplexan parasite control. **Frontiers in Veterinary Science**. 2025 Nov 19;12:1689833. doi: 10.3389/fvets.2025.1689833. eCollection 2025.
4. Yihong Ma, Thillaiampalam Sivakumar, Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Rika Umemiya-Shirafuji, **Naoaki Yokoyama**, An epidemiological survey of zoonotic *Babesia* species in questing ticks in Hokkaido, Japan, using a newly developed PCR-sequencing approach. **Parasitology International**. 2026 Feb;110:103136. doi: 10.1016/j.parint.2025.103136.

5. Elisha Chatanga, Believe Ahedor, Berdikulov Atabek, Henson Kainga, Thoko Kapalamula, Tinotenda Razemba, Ryo Nakao, Nariaki Nonaka, Thillaiampalam Sivakumar, **Naoaki Yokoyama**, An epidemiological survey of equine piroplasmiasis in donkeys and horses in Malawi. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**. 2025 Aug;63:101315. doi: 10.1016/j.vprsr.2025.101315.
6. Banzragch Battur, Batsaikhan Enkhtaivan, Davaajav Otgonsuren, Batbold Davkharbayar, Dalantai Munkhgerel, Tovuu Amgalanbaatar, Sandagdorj Narantsatsral, Batdorj Davaasuren, Myagmar Zoljargal, Punsantsogvoo Myagmarsuren, Orkhon Banzragchgarav, Noboru Inoue, **Naoaki Yokoyama**, Jinlin Zhou, Miroslav Bobek, Badgar Battsetseg, First record of *Haemaphysalis concinna* (Acari: Ixodidae) tick in the Khalkh Numrug basin of Eastern Mongolia. **Ticks and Tick-borne Diseases**. 2025 Sep;16(5):102521. doi: 10.1016/j.ttbdis.2025.102521.
7. Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Claudia Esther Silvera Rojas, Believe Ahedor, Yihong Ma, Maria Fátima Rodríguez Valinotti, Tomás Javier Acosta, Thillaiampalam Sivakumar, **Naoaki Yokoyama**, Prevalence and genetic diversity of *Theileria* and *Anaplasma* species infecting cattle in Paraguay. **Parasitology International**. 2025 Dec;109:103116. doi: 10.1016/j.parint.2025.103116.

総説

1. 横山直明（2025）：牛の放牧衛生と牛小型ピロプラズマ症、畜産コンサルタント、第 61 巻、第 7 3 2 号、p35-39、中央畜産会。

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（分担執筆）（2025）：マラリア原虫および原虫一般、p122-124、未来を創るグライコサイエンスー我が国のロードマップ 2025ー、西原祥子ら編集、日本糖鎖科学コンソーシアム（JCGG）。

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. WOAH 関連学術セミナー：ナイジェリア、ガーナ、マラウイー、ウガンダ、キルギス、インド、スリランカ、モンゴル、中国、フィリピン、農林水産省・動物衛生課、農林水産省・動物検疫所、沖縄県、岩手県、北海道、日本学術会議、獣医疫学会、帯広畜産大学（17 件）
2. WOAH 技術トレーニング研修会：農林水産省・動物検疫所、JRA 競走馬総合研究所（4 件）
3. 海外からの WOAH 診断依頼：マラウイー、イギリス、ドイツ、シンガポール、アメリカ、パラグアイ、日本（35 件；1,248 検体）

4. 国内からの WOA H 診断依頼：京都府、北海道（16 件；7054 検体）
5. WOA H コンサルティング依頼：フランス、イタリア、オランダ、スイス、ポルトガル、アフガニスタン、バングラディシュ、ナイジェリア、ケニア、南アフリカ、トルコ、中国、モンゴル、インド、フィリピン、オーストラリア、チリ、アルゼンチン、日本（116 件）
6. WOA H 診断用の試料提供（IFAT スライド）：オランダ、フランス、中国、アメリカ、アルゼンチン、日本（13 件；5,090 枚）
7. WOA H 診断用の試料提供（DNA、血清、血液）：ポルトガル、中国、フィリピン、メキシコ、オーストラリア、日本（8 件；38 サンプル）
8. インターンシップの受入：ガーナ、キルギス、中国、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. Proficiency Test の実施（馬ピロプラズマ症あるいは牛バベシア症の顕微鏡診断）：イタリア・シチリア実験動物予防研究所、中国・新疆農業大学、沖縄県・動物衛生試験場、動物検疫所・横浜本所、日本中央競馬会・競走馬総合研究所（5 機関）
11. WOA H 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 WOA H 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 2025 年の活動報告書を WOA H に提出
12. WOA H 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（2026～2030）実施計画書を WOA H に提出

8. 招待講演等

1. 「Global Management of Equine Piroplasmiasis: An Overview and Key Challenges」（横山直明）、「Epidemiological Investigation of Zoonotic Babesia Species in Questing Ticks from Hokkaido and Okinawa, Japan」（Ma, Y.）、「Surveillance of Tick-Borne Pathogens of Public Health Concern in Ticks Collected from the Tokachi Region, Hokkaido, Japan」（Taira, M.）、招待講演、新疆農業大学（中国）、2025 年 5 月 26 日
2. 「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）、2025 年 6 月 19 日
3. 「家畜伝染病に対する現在の対応策と将来展望」招待講演（横山直明）、丹波屋社内研修会、丹波屋本社（札幌）、2025 年 6 月 26 日
4. 「馬ピロプラズマ病の国際防疫と WOA H 活動について」招待講演（横山直明）、動物検疫所・北海道・東北支所（千歳）、2025 年 8 月 19 日
5. 「Global Management of Equine Piroplasmiasis: An Overview and Key Challenges」（横山直明）、「Epidemiological Investigation of Zoonotic Babesia Species in Questing Ticks from Hokkaido and Okinawa, Japan」（Ma, Y.）、招待講演、青海大学（中国）、2025 年 8 月 25 日
6. 「病原体保有ダニの減少に向けて」招待講演（横山直明）、日本学術会議公開シンポジウム（One Health から SFTS を深掘り）、オンライン、2026 年 1 月 16 日

7. 「牛の放牧衛生」招待講演（横山直明）、令和 7 年度・家畜保健衛生所・病性鑑定技術検討会（寄生虫）、石狩家畜保健衛生所（札幌）、2026 年 1 月 21 日
8. 「牛小型ピロプラズマ病の対策について～標茶町・茶安別牧野の野外調査から見てきたこと～」招待講演（横山直明）、茶安別地域振興会/酪農部講習会、茶安別公民館（標茶）、2026 年 2 月 9 日
9. 「ダニが媒介する牛小型ピロプラズマ病の現状と対策～北海道の牧野調査から見てきたこと～」招待講演（横山直明）、エランコジャパン牧野衛生セミナー、大野畜産公社（岩手）、2026 年 2 月 18 日
10. 「ダニが媒介する牛小型ピロプラズマ病の現状と対策～北海道の牧野調査から見てきたこと～」招待講演（横山直明）、エランコジャパン牧野衛生セミナー、葛巻畜産開発公社（岩手）、2026 年 2 月 19 日
11. 「北海道における牛小型ピロプラズマ感染の現状と対策～北海道の疫学調査から見てきたこと～」招待講演（横山直明）、第 67 回獣疫学会学術集会（シンポジウム：マダニの生態とダニにまつわる感染症）、日本獣医生命科学大学（東京）、2026 年 3 月 15 日

9. 獲得研究費

1. 令和 7 年度 家畜衛生対策事業（農林水産省・消費・安全局）「我が国の WOA 認定施設活動支援事業」、代表、令和 7 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 7 年度（延長）
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 7 年度（延長）
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）「スリランカの口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 7 年度 WOA 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

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. 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, 2025 年 10 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. Atambekova Zhyldyz:「Surveillance of clinical bovine babesiosis in Kyrgyzstan」Kyrgyz Research Institute of Veterinary named after Arstanbek Duisheev, Kyrgyzstan, 2025 年度 原虫病研究センター共同研究
7. Iromy Dhananjani Amarasiri:「Identification of tick vectors transmitting *Theileria* sp. Yokoyama to cattle」Veterinary Research Institute, Sri Lanka, 2025 年度 原虫病研究センター共同研究

◆-----准教授 白 藤 梨 可
(Rika Umemiya-Shirafuji)

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新展開」（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、その拡充を継続して進めています。

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. 2025年度研究の総括

- ・ フタトゲチマダニは主に日本を含むアジアや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（媒介者）として世界的によく知られています。その生息域は拡大しており、2017年以降米国などで定着が確認されています。このマダニ種は単為生殖が可能であることや、高い環境適応力を持つこと、そして多くの脊椎動物に寄生可能（低宿主特異性）であることから、様々な地域への侵入ポテンシャルが極めて高いとされています。一方で、マダニ防除の主流は殺ダニ剤の使用ですが、不適切な使用による環境汚染や薬剤抵抗性マダニの出現が畜産国において問題となっています。本研究では、自然由来の物理的殺虫剤として知られている珪藻土に着目し、フタトゲチマダニの各発育ステージ（幼虫、若虫、成虫）に対する殺ダニ効果を実験室条件下で評価しました。幼虫は珪藻土処理後20分で死亡し始め、200分後には100%の死亡率に達しました。若虫に対しては処理後12時間で100%が死亡しました。雌・雄成虫については、処理後24時間以内にすべてが死亡しました。これらの実験結果から、珪藻土は未吸血のフタトゲチマダニを24時間以内に死滅させるという高い殺ダニ効果を有することが明らかになりました。珪藻土は昆虫などの節足動物の体表にあるワックス

層を物理的に傷つけ、脱水を引き起こして乾燥死に至らしめることが知られています。本研究においても、フタトゲチマダニに同様のメカニズムが働いていると推測されました。また、実験中の観察において、珪藻土がマダニの体表全体を覆い、歩行が困難な個体が多く見られたことから、珪藻土の付着と乾燥作用の両面によって運動失調がもたらされたと考えられました。これらの知見は、珪藻土がマダニ防除において化学殺ダニ剤に代わる環境に優しい有効な選択肢となり得ることを示しており、将来的なフィールド試験や物理的防除剤の開発に向けた重要な基礎データとなります（論文リスト4）。

- ・ マダニの細胞内に共生する *Coxiella* 様細菌（CLE）は、マダニが摂取する宿主血液中に不足しているビタミン B 群などの必須代謝物を補う相利共生体であることが知られています。CLE の除去がマダニの吸血能力や繁殖成功率を著しく低下させることが報告されましたが、その分子メカニズムや吸血中の詳細な機能については不明なままです。そこで、本研究では、吸血前および吸血開始後 2 日目（緩慢吸血期）の雌成虫のマルピーギ管と卵巣における CLE の遺伝子発現を比較しました。解析の結果、ビオチン（ビタミン B7）などのビタミン B 群合成に関与する遺伝子が高いレベルで発現しており、吸血に応答してその発現パターンが臓器間で異なることが明らかになりました。また、マダニの繁殖効率に関与するとされるユビキノン合成の経路も活発に機能していることが示唆されました。本研究の成果は、CLE がマダニの生理機能にどのように関与しているかについて理解を深めるだけでなく、CLE の機能を標的とした新しいマダニ防除戦略の開発のための重要な基盤となります（論文リスト5）。本研究におけるトランスクリプトーム解析は、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新展開」（2017～2021 年度）の一環として実施したものです。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本獣医学会評議委員
- ・ 日本獣医寄生虫学会評議員・教育委員・会計監事
- ・ 日本ダニ学会評議員・編集委員長・文献目録委員
- ・ 日本寄生虫学会評議員・用語委員会委員
- ・ 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

- ・ ダニ類生物学ワークショップ（Acari Biology Workshop 2026）. 2026 年 2 月 10 日. 原虫病研究センター（北海道帯広市）

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 7 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. 2025 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. Kodai Kusakisako, Abdelbaset E Abdelbaset, Rika Umemiya-Shirafuji, Junya Yamagishi, Nariaki Nonaka, Hiromi Ikadai, Ryo Nakao, Transcriptome of *Coxiella*-like endosymbionts in *Haemaphysalis longicornis* during blood feeding. **Journal of Veterinary Medical Science**. 2026 Mar 1;88(3):449-457. doi: 10.1292/jvms.25-0475.
2. Yihong Ma, Thillaiampalam Sivakumar, Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Rika Umemiya-Shirafuji, Naoaki Yokoyama, An epidemiological survey of zoonotic *Babesia* species in questing ticks in Hokkaido, Japan, using a newly developed PCR-sequencing approach. **Parasitology International**. 2026 Feb;110:103136. doi: 10.1016/j.parint.2025.103136.
3. Satoko Nakao, Thillaiampalam Sivakumar, Akiko Ohno, Yuko Takakuwa, Hajime Suzuki, Keiko Nakamura, Keiichiro Ohta, Osamu Tsuha, Rika Umemiya-Shirafuji, Naoaki Yokoyama, Prevalence, risk factors, and clinical impact of *Theileria orientalis* infection in Japanese Black cattle in Okinawa, Japan. **Tropical Animal Health and Production**. 2025 Dec 12;57(9):539. doi: 10.1007/s11250-025-04795-9.
4. Liang Dong, Oriel Thekiso, Tsepo Ramatla, Noboru Inoue, Rika Umemiya-Shirafuji*, Acaricidal effects of diatomaceous earth on *Haemaphysalis longicornis* under laboratory conditions. **Experimental and Applied Acarology**. 2025 Aug 19;95(3):30. doi: 10.1007/s10493-025-01054-2.
5. 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 May;16(3):102480. doi: 10.1016/j.ttbdis.2025.102480.

総説

該当なし

著書

1. 白藤梨可. 動物に寄生するマダニ類の生態と媒介する病気 ―病原体はどのようにマダニの生理機能を利用して伝播するのか. 生物の科学 遺伝. 80(2): 102–107. 特集 ダニという生物の種の多様性～ダニの生活の一端をのぞく. 2026 年 3 月 01 日. エヌ・ティー・エス. ISBN: 978-4-86469-098-0 C3045.
2. 白藤梨可. マダニによる病原体伝播の分子機構を探る. In 日本昆虫科学連合（編）. 昆虫科学の最前線（pp. 27–31）. 2026 年 3 月 30 日. 丸善出版. ISBN : 9784621312650.

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 7 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、2025 年 7 月 26 日

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) (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、23K23777)、代表、令和 4 年度～令和 7 年度
2. 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
3. 令和 7 年度 基盤研究 (B) (文部科学省)、高度イヌ糸状虫媒介性ネッタイシマカによる蚊のフィラリア媒介能獲得機構の解明 (25K02169)、分担、令和 7 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

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、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 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、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
3. 松野 啓太：北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所、人工感染マダニを用いた病原微生物伝播メカニズムの解析、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
4. 共同研究 A 株式会社、2025 年度
5. 共同研究 B 株式会社、2025 年度

◆-----准教授 ティライアンパラム シヴァクマール
(Thillaiampalam Sivakumar)

1. 研究テーマの概要

Bovine and equine piroplasmosis are important tick-borne diseases caused by protozoan parasites of the genera *Babesia* and *Theileria*. These diseases affect cattle and horses worldwide and may cause fever, anemia, jaundice, reduced productivity, and, in severe cases, death. In addition to their impact on animal health and welfare, these infections also result in economic losses to the livestock industry due to restrictions on the international movement of infected animals. Similarly, tick-borne zoonotic pathogens are an increasing concern for both veterinary and public health. Therefore, continuous surveillance, accurate diagnosis, and improved understanding of tick-borne pathogens are essential for effective disease control and prevention.

Our research focuses on the epidemiology, genetic diversity, and clinical significance of *Babesia*, *Theileria*, and other tick-borne pathogens infecting livestock and ticks in different geographical regions. We conduct field-based epidemiological studies to determine infection prevalence, identify risk factors, and evaluate the distribution of pathogens in cattle, horses, donkeys, wildlife, and questing ticks. Particular emphasis is placed on the detection and characterization of emerging and previously unrecognized piroplasm species with potential veterinary importance. Molecular and phylogenetic analyses are also performed to better understand pathogen diversity, evolution, and transmission dynamics. In addition, we work on the *in vitro* cultivation of field isolates of bovine and equine piroplasms to understand protozoal biology and host-parasite interactions, as well as to develop improved diagnostic assays.

Besides research, as a member of the WOA Reference Laboratories for bovine babesiosis and equine piroplasmosis, we also contribute to international surveillance, diagnostic support, and collaborative research activities aimed at improving the control and prevention of tick-borne diseases worldwide.

2. 主な研究テーマ

- Global epidemiological surveys of bovine and equine piroplasmosis
- Determination of the genetic diversity of piroplasm species
- Development of improved molecular and serological diagnostic methods
- Investigation of the clinical significance of bovine and equine piroplasm species
- Surveillance of tick-borne zoonotic pathogens in livestock, wild animals, and ticks
- Discovery and characterization of emerging piroplasm species
- *In vitro* cultivation and characterization of bovine and equine piroplasm field isolates

3. 2025 年度研究の総括

A Survey of spotted fever group *Rickettsia* and Anaplasmataceae bacteria in questing ticks in Hokkaido, Japan: Tick-borne diseases caused by spotted fever group (SFG) *Rickettsia* and members of the family *Anaplasmataceae* are important zoonotic infections in Japan. However, information on their prevalence and diversity in questing ticks in Hokkaido had remained limited. Therefore, we investigated the distribution of these bacterial pathogens in multiple tick species collected from different regions of Hokkaido. Molecular analyses revealed that SFG *Rickettsia*, including *Rickettsia helvetica* and *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*, was detected in *Ixodes persulcatus*. In addition, *Ehrlichia muris*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Ehrlichia japonica* were detected in *I. persulcatus* and *I. ovatus*. These findings emphasize the need for continuous surveillance tick-borne zoonotic pathogens circulating in northern Japan.

Prevalence and clinical impact of *Theileria orientalis* infection in Japanese Black cattle in Okinawa, Japan: *Theileria orientalis* is a tick-borne protozoan parasite that causes oriental theileriosis in cattle. However, its clinical significance in Japanese Black cattle in Okinawa had not been fully understood. In this study, therefore, we examined the prevalence, risk factors, and clinical impact of *T. orientalis* infection in this cattle breed. PCR screening revealed a high infection rate (59.6%) of *T. orientalis* in Japanese Black cattle, with significantly higher prevalence in extensively managed and older animals than in intensively managed and younger cattle, respectively. Genotyping analysis identified *T. orientalis* genotypes 1–5 and 7 in cattle, while genotypes 1–5 and 1–3 were detected in *Haemaphysalis longicornis* and *H. mageshimaensis* ticks, respectively. The virulent genotype 2 was detected in both cattle and ticks. Furthermore, infected cattle had significantly lower red blood cell counts, hemoglobin concentrations, and hematocrit values compared to non-infected animals, demonstrating the clinical significance of *T. orientalis* infection in Japanese Black cattle in Okinawa. These results underscore the importance of controlling oriental theileriosis for sustainable cattle industry in Okinawa.

An epidemiological survey of zoonotic *Babesia* species in questing ticks in Hokkaido, Japan, using a newly developed PCR-sequencing approach: Human babesiosis caused by zoonotic *Babesia* species has become an emerging public health concern. However, the lack of diagnostic tools for several zoonotic *Babesia* species has limited epidemiological surveillance. Therefore, we developed a PCR-sequencing approach for the detection of major zoonotic *Babesia* species and used it to screen questing ticks collected in Hokkaido, Japan. The assay detected US- and Hobetsu-types of *Babesia microti* in *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ovatus*, and *Haemaphysalis japonica*. In addition, a *Babesia divergens*-like species

was detected in *I. persulcatus*. Notably, the detection of *B. microti* in *H. japonica* suggested that this tick species may serve as a potential new vector in Hokkaido. These findings demonstrated the usefulness of the newly developed molecular approach and clarified the epidemiological status of zoonotic *Babesia* species circulating in northern Japan.

An epidemiological survey of equine piroplasmosis in donkeys and horses in Malawi: Equine piroplasmosis (EP) is an economically important tick-borne disease of equids caused by *Theileria equi* and *Babesia caballi*. However, the epidemiological status of EP in Malawi had remained unknown. This study investigated the prevalence and genetic diversity of equine piroplasm infections in donkeys and horses in Malawi. Parasite-specific PCR assays revealed a high prevalence of *T. equi* infection in donkeys and horses, whereas *B. caballi* was not detected. Genotyping analysis identified all five known *T. equi* genotypes (A–E) in donkeys and four genotypes (A–D) in horses. In addition, infected donkeys had significantly lower hematocrit values than uninfected animals, suggesting the clinical significance of *T. equi* infection. These findings represented the first report of *T. equi* infection in Malawi and highlighted the importance of controlling EP for the development of the equine industry in the country.

Prevalence and genetic diversity of *Theileria* and *Anaplasma* species infecting cattle in Paraguay: Bovine theileriosis and anaplasmosis, caused by *Theileria* and *Anaplasma* species, are important tick-borne diseases affecting cattle health and productivity. However, the current epidemiological status of these pathogens in Paraguay remained limited. This study investigated the prevalence, risk factors, and genetic diversity of *Theileria annulata*, *Theileria orientalis*, and *Anaplasma marginale* in cattle populations in Paraguay. Screening with parasite-specific PCR assays detected all three pathogens, with *A. marginale* identified as the most prevalent species, followed by *T. orientalis* and *T. annulata*. In addition, *Candidatus Anaplasma cinensis* was detected in the surveyed cattle. Phylogenetic analyses revealed multiple *T. annulata* clades and *T. orientalis* genotypes 1, 2, and 3, while *A. marginale* showed low genetic diversity. The detection of pathogenic *T. annulata*, virulent *T. orientalis* genotype 2, and *A. marginale* highlighted the potential clinical importance of tick-borne diseases in Paraguayan cattle and the need for improved disease management strategies.

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- Japanese Society of Veterinary Science
- Japanese Society of Parasitology

② 主催した学会、研究会等

None

5. 各種委員会・審議会等の活動状況

None

6. 2025 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. Masakatsu Taira, Thillaiampalam Sivakumar, Yihong Ma, Rika Umemiya-Shirafuji, Naoaki Yokoyama, Ken Maeda, A Survey of Spotted Fever Group Rickettsia and Anaplasmataceae Bacteria in Questing Ticks in Hokkaido, Japan. **Vector borne and zoonotic diseases**. 2026 Feb 24:15303667261424704. doi:10.1177/15303667261424704.
2. Satoko Nakao, Thillaiampalam Sivakumar, Akiko Ohno, Yuko Takakuwa, Hajime Suzuki, Keiko Nakamura, Keiichiro Ohta, Osamu Tsuha, Rika Umemiya-Shirafuji, Naoaki Yokoyama, Prevalence, risk factors, and clinical impact of *Theileria orientalis* infection in Japanese Black cattle in Okinawa, Japan. **Tropical animal health and production**. 2025 Dec 12;57(9):539. doi: 10.1007/s11250-025-04795-9.
3. Yihong Ma, Thillaiampalam Sivakumar, Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Rika Umemiya-Shirafuji, Naoaki Yokoyama, An epidemiological survey of zoonotic *Babesia* species in questing ticks in Hokkaido, Japan, using a newly developed PCR-sequencing approach. **Parasitology International**. 2026 Feb:110:103136. doi: 10.1016/j.parint.2025.103136.
4. Elisha Chatanga, Believe Ahedor, Berdikulov Atabek, Henson Kainga, Thoko Kapalamula, Tinotenda Razemba, Ryo Nakao, Nariaki Nonaka, Thillaiampalam Sivakumar, Naoaki Yokoyama, An epidemiological survey of equine piroplasmiasis in donkeys and horses in Malawi. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**. 2025 Aug:63:101315. doi: 10.1016/j.vprsr.2025.101315.
5. Ngigi Noel Muthoni Mumbi, Claudia Esther Silvera Rojas, Believe Ahedor, Yihong Ma, Maria Fátima Rodríguez Valinotti, Tomás Javier Acosta, Thillaiampalam Sivakumar, Naoaki Yokoyama, Prevalence and genetic diversity of *Theileria* and *Anaplasma* species infecting cattle in Paraguay. **Parasitology International**. 2025 Dec:109:103116. doi: 10.1016/j.parint.2025.103116.

総説

None

著書

None

7. 市民講演会、アウトリーチ活動

1. Involved in supplying IFAT slides to research and diagnostic institutions in the USA, Argentina, France, Japan, China, and the Netherlands.
2. Supported the provision of diagnostic services to institutions in Singapore, Germany, the UK, the USA, and Argentina.
3. Supported the provision of positive control DNA samples to institutions in China, Portugal, and Australia.
4. Contributed to the preparation of annual reports for the WOAHA Reference Laboratories for bovine babesiosis and equine piroplasmosis, and the WOAHA Collaborating Centre for Surveillance and Control of Animal Protozoan Diseases.
5. Supported the preparation of the 2026–2030 activity plan for the WOAHA Collaborating Centre for Surveillance and Control of Animal Protozoan Diseases.
6. Assisted in organizing an international proficiency testing program for equine piroplasmosis involving participating institutions in China, Japan, and Italy.

8. 招待講演等

None

9. 獲得研究費

None

10. 特許申請・取得

None

11. 学術に関する受賞状況

None

12. 報道等

None

13. 国内外との共同研究（共同研究契約締結分）

None

◆-----教授 井 上 昇
(Noboru Inoue)

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、溝疫（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。また、我々はアブの唾液がトリパノソーマを機械伝播する際の重要なインターフェイスとなっていることに着目し、唾液腺シアローム（sialome）解析にも取り組んでいます。

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
- ・ アブの唾液腺シアローム解析

3. 2025 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 *Trypanosoma equiperdum* と *T. congolense* 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、11 種類の候補化合物を得ることができた。2025 年度は得られた 11 種のヒット化合物から 1 種類を選び、抗トリパノソーマ活性と選択毒性について誘導体 1 種と比較しながら解析した。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。

感染後期に一部の *Trypanosoma brucei* は血液中で Slender 型(細胞周期 ON)から, Stumpy 型(細胞周期 OFF)へ分化し、ツェツェバエ体内での適応能を獲得する。一方、*T. brucei* から進化したとされる *T. evansi* と *T. equiperdum* は、動物宿主体内での増殖に QC 経路の歯止めがなく機械的伝播に適応している。そこで我々は *T. brucei* が新たな伝播法を獲得し、アフリカ大陸から全世界へと分布域を広げ、*T. evansi* や *T. equiperdum* に進化したイベントの一端を解明すると共に、*T. evansi* 及び *T. equiperdum* におけるクオラムセンシング経路(QC 経路)による相互コミュニケーションの保存性と破綻レベルを細胞周期制御タンパク質レベルで明らかにする研究に着手した。

- ・ モンゴルで流行する媾疫は有効なワクチンも特效薬もない感染症であるが、ウマ限定の交尾感染症である事に着目して適切な繁殖管理、感染馬の隔離・淘汰が実行できれば制御可能である。実際、日本を含む多くの先進国ではこのような手法で媾疫制圧に成功した。国際的な家畜防疫体制の強化において今一度、病原体の特性に即したオーダーメイドの感染症制御法を考案し、科学的エビデンスに従った防疫対策を実行して世界に成功事例を提示する意義は大きい。さらに、本研究プロジェクトでは分子遺伝学的に極めて近いトリパノソーマの種分類上の混乱解決と、それぞれに全く異なる伝播様式、宿主特異性および好適寄生部位を有する表現型が実は流

行地域の環境（気候、宿主やベクターの分布）に適応した結果であり、条件が変われば流動的に変異する表現型でないのか？という仮説を検証する。我々が過去にモンゴルの瘧疾感染馬から分離培養に成功したトリパノソーマの宿主はウマに限定していたが、マウスでの急速継代を経ることで宿主特異性を変化させることができた。一方、スーラ病トリパノソーマはウマを含む様々な哺乳動物に感染性を有するが、その宿主特異性がウマ限定的になり得ることを証明した報告はない。さらにこれまでに我々が実施した瘧疾とスーラの海外疫学調査の結果から、瘧疾はアブの分布密度が低い寒冷地や高地で多く流行し、スーラはアブの分布密度が高い熱帯～亜熱帯地域で流行する傾向が見出されている。独自の知見とこれまでに培った相手国研究者との共同研究体制によってのみ上述の学術的課題解決に資するフィールド・ラボ融合型研究を推進することが可能となる。得られた学術的知見はトリパノソーマ病のみならず、広く病原体と宿主・ベクターの相互作用を紐解く上で重要な示唆を与え、感染症分野の創造的発展を導くと期待される。

- ・ 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。今年度は低分子抗原の組換えタンパク質を作製し、唾液腺粗抗原との抗原性をELISA法によって実施した。
- ・ アブ (*Tabanus nipponicus*) の唾液腺シアローム解析をRNA-seqから得られた網羅的トランスクリプトームデータを解析することで実施している。アブはさまざまな病原体を媒介する重要な吸血昆虫で、多くの場合その唾液が病原体媒介における重要なインターフェイスとなっている。本研究では唾液腺トランスクリプトーム解析によって得られた35,175個のユニジーンGOおよびKEGG解析並びにPfamによるHMMs検索を行って、抗凝固タンパク質および抗菌タンパク質をコードする53個のユニジーンを網羅的に同定した。同定された遺伝子群にはセリンプロテアーゼ阻害剤、CRISP、アピラーゼ、アタシン、セクロピン、およびリゾチームが含まれており、引き続き、これら機能性タンパク質群の機能解析やトリパノソーマとの相互作用を精査する。

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. 2025 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. Percy Moyaba, Serero Abiot Modise, Johan Esterhuizen, Keisuke Suganuma, **Noboru Inoue**, Oriel Thekiso, Moeti Oriel Taioe, *Stomoxys* Species Richness and Apparent Densities at Different Land-Use Setups in North-Eastern KwaZulu-Natal Province, South Africa. **Insects**. 2025 Oct 15;16(10):1049. doi: 10.3390/insects16101049.
2. Keisuke Suganuma, Yuta Okuno, Mitsunori Kayano, Tomás J Acosta, Takeo Yamauchi, Adrian Miki C Macalanda, Maria Angenica F Regilme, Frances Paula L Miaral, Yrjö T Gröhn, Yuma Ohari, Shin-Ichiro Kawazu, **Noboru Inoue**, A temporal analysis of horse fly prevalence in Tokachi, Hokkaido, Japan, based on a 3-year entomological survey. **Journal of Medical Entomology**. 2025 Nov 1;62(6):1520-1529. doi:10.1093/jme/tjaf121.
3. Liang Dong, Oriel Thekiso, Tsepo Ramatla, **Noboru Inoue**, Rika Umemiya-Shirafuji, Acaricidal effects of diatomaceous earth on *Haemaphysalis longicornis* under laboratory conditions. **Experimental and Applied Acarology**. 2025 Aug 19;95(3):30. doi: 10.1007/s10493-025-01054-2.
4. Banzragch Battur, Batsaikhan Enkhtaivan, Davaajav Otgonsuren, Batbold Davkharbayar, Dalantai Munkhgerel, Tovuu Amgalanbaatar, Sandagdorj Narantsatsral, Batdorj Davaasuren, Myagmar Zoljargal, Punsantsogvoo Myagmarsuren, Orkhon Banzragchgarav, **Noboru Inoue**, Naoaki Yokoyama, Jinlin Zhou, Miroslav Bobek, Badgar Battsetseg, First record of *Haemaphysalis concinna* (Acari: Ixodidae) tick in the Khalkh Numrug basin of Eastern Mongolia. **Ticks and Tick-borne Diseases**. 2025 Sep;16(5):102521. doi: 10.1016/j.ttbdis.2025.102521.

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 診断に関するコンサルタント・情報提供「スーラ病」（令和 7 年度）：シンガポール、米国、英国等へ計 6 件
2. WOAH リファレンスラボラトリー「スーラ病」の 2025 年の活動報告書を WOAH に提出
3. 国内動物園からの依頼に基づく展示動物のスーラ病検査（海外動物園への当該動物貸与に伴う国際動物検疫業務）
4. 2025 年度 JICA（国別）「人獣共通感染症の予防と診断能力を高めるための獣医療サービスの改善」コース講師、2026 年 1 月

8. 招待講演等

1. トリパノソーマ症の基礎知識と WOAH マニュアルに基づく診断に関して考慮すべき点」招待講演（井上 昇）農林水産省、農研機構動物衛生研究部門、日本中央競馬会（JRA）、公財中央畜産会主催 2025 年度馬防疫検討会「馬感染症研究会」（栃木）2025 年 10 月 28 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）矯疫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. モンゴル国立放送（MNB）「JST-JICA SATREPS（代表：井上）の開始年度にあたり、オープニングセレモニーと第一回 Joint Coordinating Meeting（JCC）をモンゴル・ウランバートル市 獣医学研究所で開催した（2025 年 9 月）ことに関する TV ニュース」
2. モンゴル Agronews TV「JST-JICA SATREPS（代表：井上）の開始年度にあたり、オープニングセレモニーと第一回 Joint Coordinating Meeting（JCC）をモンゴル・ウランバートル市 獣医学研究所で開催した（2025 年 9 月）ことに関する TV ニュース」

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
2. 新疆農業大学

◆-----准教授 菅 沼 啓 輔
(Keisuke Suganuma)

1. 研究テーマの概要

アブ、サシバエ、ノサシバエやウマバエなどの家畜衛生害虫は、吸血に伴うトリパノソーマ症などの家畜感染症の媒介やそれ自身の吸血や寄生に伴い家畜生産性を著しく低下させます。我々の研究室では、環境的防除法・化学的防除法・物理的防除法・生物的防除法を組み合わせた総合的有害生物管理による家畜衛生害虫制御法の確立による家畜生産性向上を目指して研究を進めています。具体的には、トリパノソーマ症宿主哺乳類と媒介吸血昆虫の疫学調査を通じて、トリパノソーマ症及び媒介吸血昆虫の時空間的動態を明らかにし、有効な防除対策を行う時期と場所の選定を試みています。さらに、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 WOAHI 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
- ・ 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
- ・ 総合的有害生物管理による家畜衛生害虫制御法の確立と実践

3. 2025 年度研究の総括

- ・ 十勝地方は日本の畜産業の中心地帯であり多数の家畜動物が飼養されています。飼養されている家畜に対し多数のアブが飛来し吸血することで、家畜生産性を低下させていると推察されます。しかし十勝地方におけるアブの季節消長に関する研究は 1980 年代を最後になく、その後 40 年間の間での地球温暖化や家畜飼養環境の変化がアブの発生動態に変化をもたらしていると考えられます。そこでアブ防除に最適な時期を明らかにするために現在の十勝地方の畜産環境におけるアブ発生の時間的（季節的）動態を明らかにすることを目的として 2022 年から 2024 年の 3 年間調査を行いました。調査の結果、十勝地方における優占種はニッポンシロフアブ（*Tabanus nipponicus*）、ついでゴマフアブ（*Haematopota tristis*）でした。過去の記録と比較すると、ニッポンシロフアブの採集割合が増え最優占種となっていることがわかりました。これは開墾や暗渠排水などが進み、草地や畑地などの乾燥した土地の割合が進んだことで、幼虫が草地などを好むニッポンシロフアブの割合が増えたことを示唆しています。また、発生時期は 5 月下旬から 10 月初旬までの約 4 ヶ月間でした。最優占種のニッポンシロフアブ

の発生は過去の記録に比べ1ヶ月ほど早くなっていることがわかりました。これは地球温暖化の進行で春先の気温が高くなったことから、より早く蛹が生育し羽化していることが示唆されました。今後、より早期からかつ長期間にわたってニッポンシロフアブなど乾燥地を好むアブが畜産業への脅威となり対策が必要であることが明らかになりました（論文リスト2）

- ・ 畜産業が主産業である熱帯・亜熱帯地域の国々では多数の吸血昆虫が発生し、家畜生産性を大きく低下させていると考えられます。これらの吸血昆虫を制御し、家畜生産性を高めることを目的として、南アフリカ（クワズール・ナタール州）ではサシバ工属を、フィリピン（ヌエヴァ・エシハ州）ではアブ科吸血昆虫を主たる標的とした調査を行いました。その結果、南アフリカでは *Stomoxys calcitrans*、*S. niger niger*、*S. sitiens*、*S. taeniatus*、*S. n. bilineatus* 及び *S. boueti* の6種類のサシバ工属が採集され、*S. niger nige* が優占種であることが明らかになりました。また、フィリピンでは *Tabanus partitus* 及び *T. reducens* の2種類のアブが採集され、*T. partitus* が優占種であることが明らかとなりました。さらに採集されたアブ口器から *Trypanosoma evansi*、*Babesia* spp. 及び *Theileria* spp. の遺伝子断片が検出され、これらの原虫を媒介していることが示唆されました。これらの研究は南アフリカノースウエスト大学（論文リスト1）及びフィリピン大学（論文リスト3）との共同研究です
- ・ 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、Ferroxazide 及び Ferrazone 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、 $IC_{50} < 5 \mu M$ 以下と比較的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4, 5: 南ア ノースウエスト大学との共同研究）。また、セスキテルペノイド類を中心とするモンゴル国産薬草（*Artemisia adamsii*）由来化合物群の抗トリパノソーマ活性評価試験を実施した結果、いくつかの化合物が比較的強い活性を示すことが明らかになりました（論文リスト6:、東北医科薬科大学との共同研究）

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. 2025 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. Percy Moyaba, Serero Abiot Modise, Johan Esterhuizen, Keisuke Suganuma, Noboru Inoue, Oriel Thekiso, Moeti Oriel Taioe, *Stomoxys* species richness and apparent densities at different land-use setups in North-Eastern KwaZulu-Natal province, South Africa. **Insects**. 2025 Oct 15;16(10):1049. doi: 10.3390/insects16101049.
2. Keisuke Suganuma*, Yuta Okuno, Mitsunori Kayano, Tomás J Acosta, Takeo Yamauchi, Adrian Miki C Macalanda, Maria Angenica F Regilme, Frances Paula L Miaral, Yrjö T Gröhn, Yuma Ohari, Shin-Ichiro Kawazu, Noboru Inoue, A temporal analysis of horse fly prevalence in Tokachi, Hokkaido, Japan, based on a 3-year entomological survey. **Journal of Medical Entomology**. 2025 Nov 1;62(6):1520-1529. doi: 10.1093/jme/tjaf121.
3. Frances Paula L. Miaral, Keisuke Suganuma, Claro N. Mingala, Jose Ma M. Angeles, Derick Erl P. Sumalapao, Thaddeus M. Carvajal, Adrian Miki C. Macalanda, Cristian C. Lucañas, Maria Angenica F. Regilme, Gabriel Alexis S. Tubalinal, Maria Luz B. Belleza, Arlene G. Bertuso, Molecular detection of *Trypanosoma evansi* and *Theileria/Babesia* sp. in *Tabanus* spp. populations (Diptera: Tabanidae) from Nueva Ecija, Philippines, **Journal of Asia-Pacific Entomology**, 2025 Sep;28(3):102439. doi: 10.1016/j.aspen.2025.102439.
4. Janine Aucamp, Helena D Janse van Rensburg, Simon S Mnyakeni-Moleele, Keisuke Suganuma, David D N'Da, *In Vitro* leishmanicidal efficacy of synthesized arylidene analogues of glitazone. **Drug development research**. 2025 Aug;86(5):e70125. doi: 10.1002/ddr.70125.
5. Christina Kannigadu, Helena D. Janse van Rensburg, Janine Aucamp, Keisuke Suganuma, David D. N'Da, Exploration of novel “Ferroxazide/Ferrazone” derivatives as antitrypanosomatid agents: design, synthesis, and biological efficacy, **Applied Organometallic Chemistry**, 2025 Oct 1;39:e7769, doi: 10.1002/aoc.7769
6. Stipan Nurbyek, Toshihiro Murata, Keisuke Suganuma, Yoshimi Ichimaru, Nanami Kurosawa, Yoshinobu Ishikawa, Buyanmandakh Buyankhishig, Bekh-Ochir Davaapurev, Tseesuren Byambajav, Puntsantsogvoo Otgonsugar, Kenroh Sasaki, Javzan Batkhuu, Isolation of sesquiterpenoids and trypanocidal constituents from *Artemisia adamsii*. **ACS Omega**. 2025 May 9;10(19):19665-19674. doi: 10.1021/acsomega.5c00591.

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！―畜大から世界へ―」令和7年度オープンキャンパス

8. 招待講演等

1. 最先端材料と次世代テクノロジーの融合へ向けた日台ワークショップ（千歳市、北海道）、
2026年1月23日

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. 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マのベクター寄生戦略（23H02377）、分担、2023年度～2027年度
3. 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、2025/1～2026/12
4. 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
5. 大下財団 感染症媒介動物及び外来動物 小型行動計測デバイスを用いたリアルタイムトラッキングによるアブの生態解析、代表、2025年度
6. 平和中島財団 アジア地域重点学術研究助成 フィリピンにおけるスーラ病感染リスク因子の季節変動解析、代表、2025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. 中尾 洋一：早稲田大学理工学術院、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、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究（番号 6）
2. 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応用、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究（番号 20）
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

◆-----教授 五十嵐 慎
(Makoto Igarashi)

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. 2025 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. 2025 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）

該当なし

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

◆-----准教授 麻 田 正 仁
(Masahito Asada)

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. 2025 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、ウシに致死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 VESA-1 を対象とした解析結果について論文発表をおこなったほか（論文リスト 5）、SBP-4 の機能解析を進めました。VESA-1 は多重遺伝子である *ves1a* および *ves1β* によってコードされ、ヘテロ二量体として発現しており、*ves1* 遺伝子間で頻繁に遺伝子の組換えが起こるとされますが、血管内皮細胞接着性を決定しているのが *ves1a* あるいは *ves1β* なのか、またどのような配列が高い接着性を有しているのかは不明でした。そこで、血管内皮細胞接着性を決定する VESA1 配列を明らかにするため、ウシの脳毛細血管内皮細胞と *B. bovis* 感染赤血球を共培養することで、血管内皮細胞に対する高接着性および低接着性の原虫クローンを樹立しました。得られたクローンについて、ゲノム・トランスクリプトーム解析を行い、また、低接着性クローンに対して *ves1a* 及び *ves1β* を過発現させ、血管内皮細胞接着性の変化を検証しました。ゲノム・トランスクリプトーム解析の結果、高接着性・低接着性クローンともに、発現する *ves1β* の配列はほぼ同一であったのに対し、発現する *ves1a* 間には配列の違いが見られ、さらに、*ves1a* を低接着性クローンに過発現させた際、内皮細胞接着性が向上したのに対し、*ves1β* を過発現させても内皮細胞接着性は有意には変化しませんでした。このことから、*ves1a* 遺伝子によってコードされた VESA1a タンパク質が *B. bovis* の細胞接着性を決定していることが明らかとなりました。

また、SBP1～4 まで知られている 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。SBP4 ノックダウン原虫を作出し、表現型解析のためノックダウン原虫の感染率を経時的に観察したところ、グルコサミン添加 2 日目より感染率が低下し、原虫の増殖が阻害されたため、SBP4 は原虫の生存に重要なタンパク質であることが明らかになりました。

- ・ 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、2025 年度はネパール・トリブバン大学の Kishor Pandey 博士とネパールのトキソプラズマ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 博士と共同研究を行い、*B. bovis* の Enolase や Translationally Controlled Tumor Protein の機能解析を行いました(論文リスト 2,4)

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 31 回分子寄生虫学ワークショップ 世話人. 2025 年 8 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. 2025 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. Mamata Thapa, Tulsi Ram Gomp, Tatsuki Sugi, **Masahito Asada**, Hiroaki Arima, Kishor Pandey, Seroprevalence and associated behavioral factors of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Pokhara Valley, Nepal. **Tropical Medicine and Health**. 2025 Sep 30;53(1):128. doi: 10.1186/s41182-025-00803-8.
2. Alma Cárdenas-Flores, Minerva Camacho-Nuez, Massaro W Ueti, Mario Hidalgo-Ruiz, Angelina Rodríguez-Torres, Diego Josimar Hernández-Silva, José Guadalupe Gómez-Soto, **Masahito Asada**, Shin-Ichiro Kawazu, Alma R Tamayo-Sosa, Rocío Alejandra Ruiz-Manzano, Juan Mosqueda, *Babesia bovis* Enolase Is Expressed in Intracellular

- Merozoites and Contains B-Cell Epitopes That Induce Neutralizing Antibodies In Vitro. **Vaccines**. 2025 Jul 31;13(8):818. doi: 10.3390/vaccines13080818.
3. Hang Li, Shengwei Ji, Nanang R Arief, Eloiza May S Galon, Shimaa A E S El-Sayed, Thom Do, Lijun Jia, Miako Sakaguchi, **Masahito Asada**, Yoshifumi Nishikawa, Xin Qin, Mingming Liu, Xuenan Xuan, Efficacy and mechanism of action of cipargamin as an antibabesial drug candidate. **eLife**. 2025 Jun 19;13:RP101128. doi:10.7554/eLife.101128.
 4. Chyntia Pérez-Almeida, Diego Josimar Hernández-Silva, Edwin Esaú Hernández-Arvizu, **Masahito Asada**, Shin-Ichiro Kawazu, Massaro W Ueti, José Guadalupe Gomez-Soto, Urso Martín Dávila-Montero, Carlos A Vega Y Murguía, Juan Mosqueda, The Translationally Controlled Tumor Protein (TCTP), a Novel Antigen of *Babesia bovis*, Participates in the Establishment of Acute Infection and Contains Neutralizing B-Cell Epitopes. **Pathogens**. 2025 May 20;14(5):502. doi: 10.3390/pathogens14050502.
 5. Hassan Hakimi, Junya Yamagishi, Miako Sakaguchi, Atefeh Fathi, Jae Seung Lee, Guilherme G Verocai, Shin-Ichiro Kawazu, **Masahito Asada***, *ves1a* genes expression is the major determinant of *Babesia bovis*-infected erythrocytes cytoadhesion to endothelial cells. **PLOS Pathogens**. 2025 Apr 28;21(4):e1012583. doi: 10.1371/journal.ppat.1012583.

総説

該当なし

著書

該当なし

その他

1. 麻田 正仁、井上 昇. 施設紹介 国立大学法人北海道国立大学機構（帯広畜産大学）原虫病研究センター. 獣医寄生虫学会誌. 2025 年 12 月; 24(1・2):13-17.

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 2025 年 4 月

8. 招待講演等

該当なし

9. 獲得研究費

1. 令和 6 年度 基盤研究 (B) (一般研究) (文部科学省)、エピゲノムは進化・適応の主要因か？ ヒト赤血球馴化バベシア原虫を用いた検証 (24K02270)、分担、令和 6 年度～令和 10 年度

2. 令和 7 年度 基盤研究 (C) (一般研究) (文部科学省)、アピコンプレクサ門原虫におけるオートファジー関連因子 ATG8 の局在制御機構の解明 (25K10330)、分担、令和 7 年度～令和 10 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 9 年度
4. 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所一般共同研究、*Babesia bovis* SBP4 の機能解析、代表、令和 7 年度
5. 長崎大学熱帯医学研究拠点一般共同研究、*Babesia bovis* スフェリカルボディータンパク質の局在・機能解析、代表、令和 7 年度
6. 化学及血清療法研究所 化血研若手研究奨励助成、新興住血原虫感染症の病原体 *Babesia duncani* におけるゲノム編集法の確立およびその応用、代表、令和 7 年度～令和 9 年度
7. シオノギ感染症研究振興財団 次世代育成支援研究助成 (基礎・創薬)、バベシア原虫スフェリカルボディー局在タンパク質の同定と機能解析、代表、令和 7 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. 坂本 寛和、千葉大学：バベシアにおけるオートファジー関連因子 ATG8 の局在オルガネラの解明、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
2. 正谷 達膳、岐阜大学：バベシア症「再発」げっ歯類モデルの確立と原虫潜伏感染臓器の特定、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
3. 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明するための反復拡大顕微鏡法(iU-ExM)の確立、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究
4. Kishor Pandey, Tribhuvan University : Molecular detection of tick-borne pathogens in Cattle from different altitudes of Nepal、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究

◆-----助教 岡 島 美 鈴
(Misuzu Okajima)

1. 研究テーマの概要

現在、ネズミを宿主とする赤血球寄生性原虫に関する研究を中心に取り組んでいます。人獣共通感染症の一因でもあるネズミバベシアの国内における疫学調査に取り組んでいるほか、複数のバベシア種で問題となっている慢性感染のメカニズムについて、ネズミバベシアをモデルとしてその詳細を明らかにしようとしています。

また、「遺伝子改変マウス」を用いた研究も始めています。様々な生理機能分子を欠損させた遺伝子改変マウスを駆使することで、宿主のどのような防御機構が原虫の排除に重要か、あるいは原虫がどのように宿主免疫を回避するか、分子レベルで解明することを目指しています。

2. 主な研究テーマ

- ・北海道におけるネズミ住血性原虫の疫学調査
- ・日本全国の野鳥における住血性原虫類の疫学調査
- ・遺伝子改変マウスを用いた原虫の病原メカニズム解析

3. 2025 年度研究の総括

2025 年度は、ネズミ住血性原虫である *Babesia microti* の疫学調査の推進と、次なる展開である分子レベルでの病原メカニズム解析に向けた研究基盤の拡充に注力いたしました。

- ・ *B. microti* は、ネズミを宿主とする赤血球寄生性原虫であり、自然下ではマダニの吸血により媒介されます。ヒトもマダニの吸血、輸血、臓器移植により感染し、高齢者や免疫不全者では発熱、貧血を呈し、時に死亡事例も報告されています。本原虫は、遺伝情報から主に 4 つの系統に分けられます。ヒト感染事例が報告されたのは、そのうち 2 つの系統(US 系統と Kobe 系統)であり、ヒト感染事例を起こした本原虫の多くが US 系統に分類されます。日本では唯一、一部離島を除いて北海道 道東地域でのみ US 系統が発見されています。北海道全域にわたるネズミを対象とした調査は 2001-2007 年以降行われていないため、北海道大学との共同研究を通じて得られたネズミサンプルをもとに、国内の疫学データの更新を目的として解析を進めています
- ・ 病原メカニズムの解明に向けた新規アプローチとして、「遺伝子改変マウス」を用いた実験系の立ち上げおよび準備を本格化させました。これに伴い、岐阜大学とのゲノム編集マウスを用いた血液凝固因子の機能探索に関する共同研究を開始しています。

4. 学会等の活動状況

① 所属学会等、役職等

- ・ 日本獣医学会
- ・ 日本寄生虫学会
- ・ 日本ウイルス学会

・日本実験動物医学会

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

該当なし

6. 2025 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）

該当なし

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. 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所一般共同研究、北海道に生息するネズミ住血性原虫のヒト感受性の解析、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日

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. 宮脇 慎吾：岐阜大学応用生物科学部、ゲノム編集マウスを用いた原虫感染における血液凝固因子の新規機能探索、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究
2. 内藤 清惟：鹿児島大学獣医学部：組織透明化とライトシート顕微鏡を利用したマダニ体内の原虫動態の可視化、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究

◆-----教授 河 津 信 一 郎
(Shin-ichiro Kawazu)

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、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. 2025 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。2025 年度は、バベシア・ボービスによるバベシア症を予防するワクチンの開発を目的として、2 種類の新規メロゾイト抗原について性状解析を行い、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 4 及び 5）。また、重症バベシア症の病態形成における ves1a 遺伝子の役割を逆遺伝の手法を応用して検証して、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 6）。

- ・ 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。2025 年度は、診断法の開発に応用する新規の組換え体抗原 2 種類（SjMEP-40 及び Sj14-3-3）について ELISA でのパフォーマンスを評価した成績を専門誌に公表いたしました（原著論文リスト 2 及び 3）。2025 年 10 月にフィリピンのマニラで開催した 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」第三回国際会議では、東南アジアでの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) の第一回集会を行い、2026 年度の活動計画を策定いたしました。一方、ケニアのインド洋沿岸クワレ地区の住血吸虫症流行地での調査では、西アフリカや欧州で問題になっているヒトと家畜に寄生する住血吸虫の交雑種（ハイブリッド）の出現を調べるため、地域の保健所及び農業事務所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 7（2025）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」の第三回国際会議（令和 7 年 10 月 21-23 日、フィリピン大学マニラ校医学部講堂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. 2025 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, Yuta Okuno, Mitsunori Kayano, Tomás J Acosta, Takeo Yamauchi, Adrian Miki C Macalanda, Maria Angenica F Regilme, Frances Paula L Miaral, Yrjö T Gröhn, Yuma Ohari, **Shin-Ichiro Kawazu**, Noboru Inoue, A temporal analysis of horse fly prevalence in Tokachi, Hokkaido, Japan, based on a 3-year entomological survey. **Journal of Medical Entomology**. 2025 Nov 1;62(6):1520-1529. doi: 10.1093/jme/tjaf121.
2. Jose Ma M Angeles, Yasuyuki Goto, Minh-Anh Dang-Trinh, Pilarita T Rivera, Elena A Villacorte, **Shin-Ichiro Kawazu**, Diagnostic potentials of whole and fragmented major egg protein for human schistosomiasis. **Parasitology International**. 2025 Oct:108:103076. doi: 10.1016/j.parint.2025.103076.
3. Kevin Austin L Ona, Jose Ma M Angeles, Elena A Villacorte, Katrina Theresa M Balboa, Atcharaphan Wanlop, Adrian Miki C Macalanda, Pilarita T Rivera, **Shin-Ichiro Kawazu**, Preliminary evaluation of the recombinant Sj14-3-3 protein as an immunodiagnostic antigen for schistosomiasis. **Experimental Parasitology**. 2025 Sep:276:109000. doi: 10.1016/j.exppara.2025.
4. Alma Cárdenas-Flores, Minerva Camacho-Nuez, Massaro W Ueti, Mario Hidalgo-Ruiz, Angelina Rodríguez-Torres, Diego Josimar Hernández-Silva, José Guadalupe Gómez-Soto, Masahito Asada, **Shin-Ichiro Kawazu**, Alma R Tamayo-Sosa, Rocío Alejandra Ruiz-Manzano, Juan Mosqueda, *Babesia bovis* Enolase Is Expressed in Intracellular Merozoites and Contains B-Cell Epitopes That Induce Neutralizing Antibodies In Vitro. **Vaccines**. 2025 Jul 31;13(8):818. doi: 10.3390/vaccines13080818.
5. Chyntia Pérez-Almeida, Diego Josimar Hernández-Silva, Edwin Esaú Hernández-Arvizu, Masahito Asada, **Shin-Ichiro Kawazu**, Massaro W Ueti, José Guadalupe Gomez-Soto, Urso Martín Dávila-Montero, Carlos A Vega Y Murguía, Juan Mosqueda, The Translationally Controlled Tumor Protein (TCTP), a Novel Antigen of *Babesia bovis*, Participates in the Establishment of Acute Infection and Contains Neutralizing B-Cell Epitopes. **Pathogens**. 2025 May 20;14(5):502. doi: 10.3390/pathogens14050502.
6. Hassan Hakimi, Junya Yamagishi, Miako Sakaguchi, Atefeh Fathi, Jae Seung Lee, Guilherme G Verocai, **Shin-Ichiro Kawazu**, Masahito Asada, *ves1a* genes expression is the major determinant of *Babesia bovis*-infected erythrocytes cytoadhesion to endothelial cells. **PLoS Pathog**. 2025 Apr 28;21(4): e1012583. doi: 10.1371/journal.ppat.1012294.

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. 日本熱帯医学会 熱帯医学アーカイブ「日本住血吸虫症研究の現在地と未来への継承」
<https://tjstm.jp/tropical-medicine/>

8. 招待講演等

1. Kawazu S., Goto Y., Kirinoki M., Kunluang S., Ohari Y., and Angeles JMM. Schistosomiasis in the Philippines: Medical and veterinary integrated approaches in the control. 第 62 回マレーシア寄生虫・熱帯医学会年会 (MSPTM_62) プレナリーセッション 2026 年 3 月 30 日 Ipoh, Malaysia

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（更新を準備中）、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、ヒストン制御機構に着目したマラリア原虫のガメトサイト転換・発育機構の解明、2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日、2025 年度原虫病研究センター共同研究（2025 共同-18）

9. 共同研究成果報告書

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 31 日

採択番号	2025 共同-1		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	白藤 梨可
研究課題名	ハダニの卵黄形成における光周性の分子機構		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	すずき たけし 鈴木 丈詞	東京農工大学大学院農学研究院・教授	
研究分担者	りすまやに Rismayani	東京農工大学大学院生物システム応用科学府・大学院生	
	しらふじ りか 白藤 梨可	帯広畜産大学原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	殺虫剤抵抗性が発達しやすい難防除害虫であるナミハダニ(以下、ハダニ)は、温帯および冷帯地域では秋から春にかけて休眠状態で越冬する。ハダニは産雄性単為生殖であり、その休眠は雌のみ成虫の段階で長夜により誘導される。休眠が誘導された雌成虫では、体色がアスタキサンチンの蓄積により黄緑色からオレンジ色に変化するとともに、生殖が停止する。近年のゲノム解析により、体色変化に関与するカロテノイド合成遺伝子や卵黄タンパク質前駆体ビテロジェニン(Vg)が同定されているが、体色変化と生殖停止(卵黄形成)を協調させる共通の上流因子は不明である。マダニでは卵形成の分子機構研究が進展していることから、本研究では、マダニの卵黄形成の専門家である白藤博士との共同研究により、休眠雌・非休眠雌の比較プロテオーム解析と RNAi を組み合わせ、光周期に応答して両形質を結びつける分子機構の解明を目指す。		
研究経過の概要	孵化直後から休眠誘導条件(長夜:16 時間/日)および非誘導条件(短夜:8 時間/日)下、18 °C でハダニ雌個体を飼育した。成虫後 0～7 日目まで経時的にサンプリングして、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC・MS/MS)による比較プロテオーム解析を実施した。得られた発現変動タンパク質の中から、休眠雌で顕著に増加するカロテノイド合成酵素(TuPDS・TuLCPS)、および機能未知の単一 PLAT ドメインタンパク質(TuPLAT10)を候補因子として選抜した。続いて、これら候補遺伝子に対する二本鎖 RNA(dsRNA)の経口投与による RNAi で各遺伝子をノックダウンし、体色(オレンジ・黄・緑の判別)、β-カロテンおよびアスタキサンチン含量、産卵数・生存率への影響を評価した。本成果は bioRxiv でプレプリントとして公開済みであり、現在は国際専門誌で査読中である。		

研究成果の 概要	比較プロテオーム解析により、休眠雌では非休眠雌に比べてカロテノイド合成酵素 TuPDS および TuLCPS の発現量が増加することを確認した。RNAi によりこれらを抑制するとオレンジ色素形成、β-カロテンおよびアスタキサンチン含量がいずれも顕著に低下し、これらの酵素が休眠特異的な色素形成に必須であることを機能的に示した。さらに、休眠雌で最も強く増加するタンパク質の一つとして TuPLAT10 を同定した。TuPLAT10 の RNAi は、色素形成を抑制すると同時に、休眠誘導条件下でも産卵を再開させ、配列相同性がないにもかかわらず TuPDS および TuLCPS のタンパク質量を低下させた。これらの結果は、TuPLAT10 が色素形成と生殖停止の双方を上流で制御する協調因子であることを示す。この協調機構を脂質代謝の観点から解釈した。PLAT ドメインは脂質結合モジュールであり、配列解析から TuPLAT10 は酵素活性を持たず、膜に係留されてホスファチジン酸 (PA) と結合するキャリアと推定された。ハダニは独立した脂肪体や発達した血リンパを欠き、消化・脂質貯蔵・Vg 合成が中腸上皮に集約されており、オレンジ色の原因となるアスタキサンチン脂肪酸エステルも同じ中腸上皮細胞の脂質滴に蓄積する。このため PA は、ジアシルグリセロールを経て膜リン脂質・貯蔵脂質 (卵黄への脂質供給) へ向かう経路と、遊離脂肪酸として放出されアスタキサンチンのエステル化に用いられる経路との分岐点に位置する。実際、TuPLAT10 をノックダウンするとエステル型アスタキサンチン量が減少しており、エステル化への脂肪酸供給の低下が示唆された。以上より、光周期情報に応じた TuPLAT10 の発現が、PA 由来脂肪酸をアスタキサンチンのエステル化 (長夜・休眠) と卵黄脂質供給 (短夜・生殖) の間で振り分ける「脂質配分スイッチ」として働き、生殖停止と色素形成を協調させるとするモデル (PA 配分モデル) を発表した (Rismayani et al., 2026, <i>bioRxiv</i>)。
研究成果の 発表	【論文】 <u>Rismayani</u>, K. Sai, T. Ohsako, K. Murata, Y. Arai, N. Takeda, M. Yamamoto, <u>R. Umemiya-Shirafuji</u> and <u>T. Suzuki</u> (2026) A single PLAT domain protein couples reproductive arrest and carotenoid pigmentation during diapause in the two-spotted spider mite, <i>Tetranychus urticae</i> Koch. <i>bioRxiv</i> 2026.05.13. 724795. DOI: 10.64898/2026.05.13.724795 【学会発表】 <u>Rismayani</u>, K. Sai, T. Ohsako, K. Murata, Y. Arai, N. Takeda, M. Yamamoto and <u>T. Suzuki</u> (2025, October 27–29). Proteomic evidence for carotenoid and lipid metabolism associated with photoperiodic induction of diapause in the two-spotted spider mite, <i>Tetranychus urticae</i> Koch. 15th Spider Mite Genome Meeting, Logroño, Spain. (口頭) <u>Rismayani</u>, K. Sai, T. Ohsako, K. Murata, Y. Arai, N. Takeda, M. Yamamoto and <u>T. Suzuki</u> (2025) Carotenoid and lipid metabolism associated with diapause induction in the two-spotted spider mite, <i>Tetranychus urticae</i> Koch. 第 34 回日本ダニ学会東京大会, 東京, 2025 年 9 月 26-28 日 (口頭)

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 31 日

採択番号	2025 共同-3		
研究部門	創薬研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	西川 義文
研究課題名	抗トキソプラズマ剤標的の原虫リサイクリングエンドソームにおける創薬基盤の構築		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	にへい こういち 二瓶 浩一	(公財)微生物化学研究会微生物化学研究所・定年制研究員 研究総括と実験の実施	
研究分担者	いがらし まさゆき 五十嵐 雅之	(公財)微生物化学研究会微生物化学研究所・部長 化合物生産菌ブロスおよび化合物ライブラリー資源の開発	
	にしかわ よしふみ 西川 義文	帯広畜産大学原虫病研究センター・教授 (役割分担)原虫サンプル調製, 抗原虫活性の検証	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	トキソプラズマは、世界人口の1／3以上が感染していると推定されている。その感染により、流産、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おいて回避できない問題となっている。さらに、畜産業界において、アピコンプレクサ原虫他、原虫感染症による家畜の生産性の低下が国内外で問題視され、経済的損失は大きく、地球規模での被害額は年間約数千億円にのぼるとの試算もある(Reichel et al. <i>Int J Parasitol.</i> 2012)。一方、世界三大感染症のマラリアは、世界で年間3～5億人が罹患し、その内約200万人もの命を奪い、コロナ禍に影響されことなく医学分野で重要な疾患である。我々は、有効な抗原虫薬を開発するために、当研究所で分離した放線菌、糸状菌由来の天然物を中心に化合物のライブラリー化を進めている。その成果として、トキソプラズマおよびマラリアモデルに対して有効な治癒効果を示すメタサイトフィリン(MCF)を初めとする原虫薬候補化合物を西川義文教授と共同で発見している。我々は、MCF の作用機序解析から原虫のオルガネラ機能が混沌とするエンドソーム系の中でも Rab11 が局在マーカーとして知られる分泌との分岐経路のリサイクリングエンドソームを含む輸送経路が有効な標的の一つであることを突き止めている。さらに、広域の抗原虫活性を示すゴルジ体ストレス剤類縁体キジマイシン(KJM)もゴルジ体、エンドソーム系周辺の膜系が標的と考えられる。しかしながら、原虫の膜交通経路における小胞輸送の実態、オルガネラ機能の身元について未だ解明されない点が残っている。 本研究は、抗原虫剤の有効な標的と考えられるトキソプラズマのリサイクリングエンドソームの実体を解明することを目的とし、原虫創薬の基盤構築に繋げる。		
研究経過の概要	これまでに、われわれは原虫薬開発に適した天然化合物ライブラリーの構築を行い、広域の抗原虫活性を示す MCF, KJM, 重症化マラリア感染モデルに対して有効な抗原虫作用を示すフェベスチン(PBT)を見出してきた(1-6)。マラリアの有効な既存薬アルテミシニンの標的(Kelch-12)が分泌とエンドソームの分岐経路が標的であることも最近の研究から分かっている。しかし、標的の明確な膜系の局在性について明らかにされていない。		

	おそらく我々が見出している有効と考えている薬剤標的と近い部位であり、本研究の解明により明らかになると予測している。
研究成果の概要	昨年度までに MCF の標的部位の一つが原虫の Sar1GEF ホモログに含まれる Cys リピートドメイン周辺であることを実験および計算機化学を用いて確認した。 今年度は、トキソプラズマのリサイクリングエンドソーム (RE) の実体を明らかにするために、種間で保存されている局在マーカーである Rab11 に対する抗体を調製した。トキソプラズマは、Rab11 を 2 種類 (a, b) 持つことから各々の抗体をウサギ、モルモットを用いて各々ポリクローナル抗体を調製した。しかしながら抗体価が上がらず、実験で用いることが可能な抗体が得られなかった。現在、再調製を進めている。一方、原虫の RE を捉える目的でエンドサイトーシス経路から蛍光標識した栄養体 (トランスフェリン) カーゴ、その対照に蛍光標識した毒素 (コレラ毒素サブユニット B) カーゴの取り込みによるパルスチェイス検出系の構築を進めた。しかし、原虫数と蛍光カーゴとのバランスが未だ捉えられていない現状であり、継続して解析を進めている。 一方、これまでの原虫研究で感染率が低いために <i>in vitro</i> 系培養による生育の検出が困難であったクリプトスポリジウムの化学発光タンパク質の発現系を利用し、生育を指標に、薬剤スクリーニング可能な系の構築に成功した。更に、ゴルジ体が標的の KJM が高い抗原虫活性を示すことも明らかになった (8)。
研究成果の発表	1. Leessombun A, Iijima M, Umeda K, Kondoh D, Pagmadulam B, Abdou AM, Suzuki Y, Ohba SI, Isshiki K, Kimura T, Kubota Y, Sawa R, <u>Nihei C</u>, Nishikawa Y. Metacytofilin is a potent therapeutic drug candidate for toxoplasmosis. <i>J Infect Dis</i>. 221 (5).pp764-776. doi: 10.1093/infdis/jiz501. 2020. 2. Leesombun A, Iijima M, Pagmadulam B, Orkhon B, Doi H, Sawa R, <u>Nihei C</u>, Nishikawa Y. Metacytofilin has potent anti-malarial activity. <i>Parasitol Int</i>. 2021 81, 102267. doi:10.1016/parint.2020.102267. 2021. 3. <u>Nihei C</u>, Nakanishi M. Cargo selection in the early secretory pathway of African trypanosomes. <i>Parasitol Int</i>. 84, 102379. doi: 10.1016/j.parint.2021.102379. 2021. 4. Leesombun A, Kondoh D, <u>Nihei C</u>, Nishikawa Y. Polyether ionophore kijimicin inhibits growth of <i>Toxoplasma gondii</i> and controls acute toxoplasmosis in mice. <i>Parasitol Res</i>. doi: 10.1007/s00436-021-07363-w. 2021. 5. Ariefta NR, Pagmadulam B, <u>Nihei C</u>, Nishikawa Y. Sparsomycin Exhibits Potent Antiplasmodial Activity In Vitro and In Vivo. <i>Pharmaceutics</i>. 14(3):544. doi: 10.3390/pharmaceutics14030544. 2022. 6. Ariefta NR, Pagmadulam B, Hatano M, Ikeda N, Issiki K, Matoba K, Igarashi M, <u>Nihei C</u>, Nishikawa Y. Antiplasmodial Activity Evaluations of a Bestatin-related Aminopeptidase Inhibitor, Phebestin. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>. 67 (7):1-14. 2023.

- | | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 7. Chen Y, Shimoda N, <u>Nihei C</u>, Sawa R, Takahashi Y, Nishigori M, Nakamura M, Koshiba T, Ushio N, Nishikawa Y. Mitochondrial damage and IL-18 production of monocytes by <i>Neospora caninum</i> infection is mediated by dense granule protein 7 and prohibitins. <i>Frontiers in Immunology</i>. Nov 20:16:1408992. doi: 10.3389/fimmu.2025.1408992. 2025. 8. Kubota R, <u>Nihei C</u>, Nishikawa Y. Development of a Luciferase-Based In Vitro Assay to Evaluate the Efficacy of Anti-Cryptosporidial Drugs Against <i>Cryptosporidium parvum</i>. <i>Pharmaceuticals</i> (Basel). 2026 Apr 3;19(4):576. doi: 10.3390/ph19040576. PMID: 42075832. 2026. |
|--|---|

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 25 日

採択番号	2025 共同-6		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	菅沼 啓輔
研究課題名	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		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	なかお よういち 中尾 洋一	早稲田大学理工学術院・教授 研究統括、作用機序解析	
研究分担者	なかむら ふみあき 中村 文彬	早稲田大学大学院先進理工学研究科・招聘研究員 活性化化合物の精製・構造決定	
	さかもと ともひろ 坂本 知優	早稲田大学大学院先進理工学研究科・修士 1 年 活性化化合物の細胞内局在確認	
	すがぬま けいすけ 菅沼 啓輔	帯広畜産大学原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	トリパノソーマ原虫によって引き起こされるアフリカトリパノソーマ症は、主にアフリカ中南部において深刻な社会問題となっており、新規治療薬の開発が急務である。そこで本研究では、抗トリパノソーマ活性化化合物の分子プローブ化による作用メカニズムの解明を行うことを目的とする。 具体的には、抗トリパノソーマ活性を有することが知られている化合物の分子プローブ化および活性の保持の確認を行ったのち、得られたプローブを蛍光標識化して細胞内における化合物の局在を確認する。また、プローブをビーズと結合させることで原虫抽出物からタンパク質のプルダウンを行い、解析することで標的タンパク質の推定を行う。 研究代表者は研究分担者と協力して化合物の精製・分子プローブ化・作用メカニズム解明を担当し、貴センター菅沼啓輔准教授が活性試験を担当する。代表者の研究については一部を本共同研究経費により実施する。		
研究経過の 概要	本研究室では、薬用植物として知られる春ウコン (<i>Curcuma aromatica</i>) の多様な機能性に着目し、抗トリパノソーマ活性を指標とした活性成分の探索を行ってきた。その結果、既知化合物 coronarin D に強い抗トリパノソーマ活性が認められている。この化合物の作用メカニズム解明のために標的タンパク質の探索に用いるアルキンプローブの合成を行った。 その後、得られたプローブを原虫細胞 (<i>T.brucei.brucei</i>) に投与しそこに蛍光色素を加え、色素のアジド基との間で細胞内 click 反応を実施したのちに、蛍光顕微鏡下で原虫細胞内におけるプローブの局在観察を行った。 また、磁気ビーズを結合させたプローブを用いて、<i>T.bb</i> 由来抽出タンパク質に対するプルダウン実験を行った。現在、標的タンパク質の同定を目指し研究を進めている。		

研究成果の 概要	まず合成した抗トリパノソーマ活性化合物 coronarin D のアルキンプローブについて、5 種のトリパノソーマ原虫に対する発育阻害活性試験を行ったところ、いずれも化合物と同程度の抗原虫活性を保持していることを確認した。 次に、プローブと色素のアジド基との間で <i>T.bb</i> 細胞内 click 反応を行い、蛍光顕微鏡下で活性化合物の局在観察を行ったところ、核とキネトプラストの間の領域に蛍光シグナルが集積する傾向が観察された。 また、アジド基をもつ磁気ビーズとプローブを反応させ、リガンド結合磁気ビーズを得た。そこに <i>T.bb</i> 抽出タンパク質を加え、タンパク質のプルダウン実験を行い、塩溶出画分および加熱溶出画分を得た。これらの画分について SDS-PAGE および銀染色を行ったところ、加熱溶出画分に、特異的なバンドが確認された。 現在、得られたバンドを切り出してトリプシン消化を行ったのち、LC-MS/MS を用いたプロテオーム解析を進めており、標的タンパク質の同定および作用メカニズムの解明を目指して研究を進めている。
研究成果の 発表	1. 坂本知優, 菅沼啓輔, 大枝一喜, 中村文彬, 中尾洋一, 『抗トリパノソーマ活性化合物 coronarin D の分子プローブを用いた細胞内局在の観察』, 第 95 回日本寄生虫学会大会, 神奈川, 2026 年 3 月

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 31 日

採択番号	2025 共同-7		
研究部門	国際連携協力部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	麻田 正仁
研究課題名	バベシアにおけるオートファジー関連因子 ATG8 の局在オルガネラの解明		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	さかもと ひろかず 坂本 寛和	千葉大学大学院医学研究院 助教	
研究分担者	やん じゃふえい Yang Jiahui	千葉大学大学院医学研究院 修士1年	
	あさだ まさひと 麻田 正仁	帯広畜産大学原虫病研究センター 准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	マラリア原虫などのアピコンプレクサ門原虫は、細胞内に葉緑体由来オルガネラであるアピコプラストをもつ。アピコプラストの表面膜には、オートファジー関連因子 ATG8 が恒常的に局在しており、その局在は厳密に制御されている。ATG8 の局在は、ATG12-5-16 複合体によって制御されるモデルが確立されているが、我々はピロプラズマ(バベシア・タイレリア)ではその複合体因子が欠損していることを発見した(Lin et al, Cells, 2025)。ピロプラズマでは ATG8 局在の既存モデルが適用できないため、もし彼らの ATG8 が機能的であれば、その局在制御の新規機構の解明が期待される。 そこで本研究では、<i>Babesia bovis</i>(Bb)を研究対象として、以下の項目の解明に取り組んでいる。 課題 1. BbATG8 は細胞内でユビキチン様共有結合反応をするか？ 課題 2. BbATG8 は特定のオルガネラに局在するか？ 課題 3. BbATG8 の局在はどのように制御されるのか？		
研究経過の概要	バベシアを含むピロプラズマでは、ATG8 の局在を制御する ATG12-ATG5-ATG16 が喪失している。そこで本研究では、<i>Babesia bovis</i> (Bb)を研究対象として、BbATG8 のユビキチン様(UBL) 共有結合反応がバベシア細胞内で機能しているかを、BbATG8 変異体を用いて検証した(課題1)。その結果、BbATG8 が細胞内で UBL 反応に依存的な局在パターンを示すことが分かった。 次に、BbATG8 が局在するオルガネラの検証を実施した(課題2)。アピコプラス移行シグナル配列を mCherry に融合させてバベシアで発現させた「アピコプラスト標識バベシア細胞」の作出を試みたが、mCherry のシグナルは検出されず、当該細胞の作出には至っていない。ドット状に観察される BbATG8 がどのオルガネラに局在するかの確定が目下の解決課題である。		

研究成果の 概要	これまでに、バベシアを含むピロプラズマにおけるATG8の細胞内局在を解析した報告はない。ATG8は、E1-like 酵素(ATG7)およびE2-like 酵素(ATG3)を介したユビキチン様(UBL)共通結合反応によって、そのC末端グリシンが脂質膜上のリン脂質(ホスファチジルエタノールアミン)と共有結合を形成することで細胞膜に局在する。 我々はすでに <i>Babesia bovis</i> (Bb)を対象として、BbATG8とBbATG3の二次構造およびAlphaFold予測による三次元立体構造を解析して、それぞれの機能ドメインが保存されていること、さらにBbATG8がBbATG3と結合することを実証した(Lin et al, Cells, 2025)。これは、ATG8の局在を制御するATG12-ATG5-ATG16が喪失しているバベシアにおいてもBbATG8が機能的であることを強く示唆している。 本研究では、BbATG8がバベシア細胞内で実際にUBL反応を受けているか検証した。我々は複数種の蛍光タンパク質を融合させたBbATG8(Venus-BbATG8およびmCherry-BbATG8)が細胞内でドット状に観察されることを確認した。このドット状シグナルが、UBL反応に依存的かを検証するために、野生型BbATG8とC末端グリシン欠損変異体(BbATG8ΔG)をクローニングし、そのN末端へモノマーGFP(mGFP)を融合させてバベシア細胞で発現させた。その結果、野生型BbATG8はドット状に観察されたのに対して、BbATG8ΔGは細胞質に拡散したパターンで観察された。これは、他の生物でも普遍的に観察されるATG8とATG8ΔGの典型的な局在パターンであり、バベシアにおいてもBbATG8がUBL共有結合反応によって膜局在していることが強く示された。 現在は、BbATG8が局在するオルガネラの検証とともに、遺伝子発現抑制によるBbATG8の機能解析を進めている。
研究成果の 発表	招待講演 2件 1. 〇坂本寛和.「モデル生物の常識が通じない!? 原生生物のオートファジー」 第73回 原生生物・寄生虫・進化セミナー、2025年10月東京 2. 〇坂本寛和.「アカデミアの使命としての寄生虫感染症創薬」 第48回 日本分子生物学会年会、2025年12月、横浜

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 4 月 13 日

採択番号	2025 共同-8		
研究部門	創薬研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	西川 義文
研究課題名	トキソプラズマにおけるオートファゴソームの微細構造と 構成膜脂質のナノスケールレベルでの分布解析		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	ふじた あきかず 藤田 秋一	鹿児島大学共同獣医学部分子病態学分野・教授	
研究分担者	まさたに たつり 正谷 達膳	岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科 人獣共通感染症学研究室・准教授	
	にしかわ よしふみ 西川 義文	帯広畜産大学原虫病研究センター・教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	遺伝的解析に端を発した研究によって動物細胞においてもオートファジー制御機構の詳細が明らかにされてきた。最近、同じ真核生物であるトキソプラズマについても、ミトコンドリア維持あるいは虫体細胞分裂にオートファジーの関与が示唆されているが、哺乳類細胞など一般生物との違いが多く、その詳細は不明である。原虫を含め、これまでのオートファジーの研究では蛋白質やそれをコードするDNAやRNAを中心に研究が進められ、機能解明がなされてきた。オートファゴソームの形成には、他のオルガネラと同様に脂質膜が中心的な役割を担っており、その形成に不可欠なATG8タンパク質にリン脂質のホスファチジルエタノールアミン (PtdEtn) が結合することが発端となることが明らかにされている。生体膜を構成する脂質分子は、ホルマリンなど一般的な固定法では固定できないため、観察するには特殊な方法が必要となる。そこで本研究では、申請者らが開発した急速凍結・凍結割断レプリカ標識 (QF-FRL) 法を駆使することで、トキソプラズマのオートファゴソームの微細構造及び脂質分布をナノスケールレベルで可視化し、オートファゴソームでの構成脂質成分を明らかにする。このアプローチで従来とは異なる次元の情報を獲得することにより、原虫におけるオートファゴソームの機能解明に大きく貢献すると確信し、さらには、その成果に基づく新たな創薬に繋がると予想される。		
研究経過の概要	本研究では、膜脂質のリーフレット特異的分布を高分解能で解析可能な quick-freeze freeze-fracture replica labeling (QF-FRL) 法を用いた。ヒト線維芽細胞 (HFF-1) に感染させた <i>T. gondii</i>、およびヒト赤血球に感染させた <i>P. falciparum</i> を試料として、急速凍結・割断後にレプリカを作製し、脂質特異的プローブを用いて電子顕微鏡レベルで局在解析を行った。 PtdSer の検出には GST-MFGE8-C2 ドメイン、PtdEtn には duramycin、GM3 には特異抗体を用いた。これらのプローブに対して金コロイド標識抗体を用いることで、各脂質の膜内分布を定量的に評価した。また、比較対象として宿主細胞のプラズマ膜における脂質分布も同様に解析した。		

研究成果の 概要	本研究により、<i>Toxoplasma gondii</i> の寄生包膜(PV 膜)において、ホスファチジルセリン(PtdSer)、ホスファチジルエタノールアミン(PtdEtn)、および糖脂質 GM3 がいずれも細胞質側リーフレット(PF)と内腔側リーフレット(EF)の両方にほぼ同程度に存在する、すなわち対称的な分布を示すことが明らかとなった。これは、従来の真核細胞膜に見られる強い脂質非対称性とは著しく異なる結果である。 実際に、同一実験系において解析した宿主細胞のプラズマ膜では、PtdSer および PtdEtn は主に細胞質側リーフレットに局在し、GM3 は外側リーフレットに限定されるという典型的な非対称分布が確認された。このことから、PV 膜における脂質対称性は、単なる測定上のアーティファクトではなく、PV 膜特有の性質であることが強く示唆された。 また、PV 膜は宿主細胞膜由来であるにもかかわらず、膜タンパク質(特に膜貫通タンパク質)がほとんど存在せず、intramembrane particles (IMPs)が著しく乏しいことも確認された。このことは、脂質のリーフレット間移動(flip-flop)が通常よりも起こりやすい物理的環境が形成されている可能性を示唆する。 機能的観点からは、本研究で明らかとなった PtdSer および PtdEtn の内腔側リーフレットへの露出が、寄生虫の脱出機構に重要な役割を果たしていると考えられる。<i>T. gondii</i> が分泌する膜孔形成タンパク質 TgPLP1 は、これらのリン脂質に対して特異的な結合能を有しており、PV 内腔側から膜に結合・挿入することで膜破壊を誘導する。本研究の結果は、TgPLP1 が標的とする脂質が PV 膜内腔側に存在することを直接支持するものであり、寄生虫の egress 機構の分子基盤を理解する上で重要な知見である。 さらに、PV 膜における脂質対称性の形成機構についても考察を行った。通常、リン脂質のリーフレット間移動はエネルギー障壁が高く、フリッパーゼやスクランブラーゼといったタンパク質によって制御される。しかしながら、PV 膜ではこれらの膜タンパク質の存在が乏しいこと、また感染初期において宿主細胞内カルシウム濃度の上昇が顕著でないことから、従来型のスクランブラーゼ依存機構は関与しにくいと考えられる。そのため、寄生虫侵入時の膜陥入過程における物理的再編成や、膜曲率変化に伴う受動的な脂質再配置が関与している可能性が示唆された。 以上の結果から、PV 膜は単なる宿主膜の延長ではなく、脂質構造の観点からも高度に再構築された特殊な膜であることが明らかとなった。本研究は、寄生虫と宿主の相互作用における膜脂質の役割を新たな視点から理解する基盤を提供するものであり、今後の創薬標的の探索や寄生虫生物学の発展に寄与することが期待される。
研究成果の 発表	本研究成果は現在、以下の論文として投稿中である。 Konishi R., Masatani T., Asada M., et al. Symmetrical localization of phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine and GM3 in cytoplasmic and luminal leaflets of the parasitophorous vacuole membrane of <i>Toxoplasma gondii</i> and <i>Plasmodium falciparum</i>(投稿中)

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 29 日

採択番号	2025 共同-9		
研究部門	国際連携協力部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	麻田 正仁
研究課題名	バベシア症「再発」げっ歯類モデルの確立と原虫潜伏感染臓器の特定		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	まさたに たつり 正谷 達磨	岐阜大学応用生物科学部・准教授	
研究分担者	あさだ まさひと 麻田 正仁	帯広畜産大学原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	バベシア症はマダニ媒介性原虫であるバベシア原虫によって引き起こされる人および動物の感染性疾患である。ヒトおよび犬のバベシア症治療は、抗原虫薬(ジミナゼン、クリンダマイシンなど)による治療が行われ、血中の原虫数を検出限界以下まで抑制し寛解状態へと導くことが出来る。しかし、加齢やストレス等による免疫力の低下が起これば原虫の再活性化が起こり、症状が再発する。すなわち本病の克服には再発メカニズムを明らかにすることが必須である。バベシア症の再発メカニズムを解明するためには、薬剤治療後に残存した原虫が宿主体内のどの臓器に、どのくらい潜伏しているかを知る必要がある。そこで本研究では、マウスに感染する人獣共通感染バベシア・<i>Babesia microti</i> を用いた「バベシア症再発実験動物モデル」を確立し、これを駆使することで潜伏臓器を特定することを試みる。		
研究経過の 概要	潜伏感染モデル作出のため、2025 年度は、11 匹の 6 週齢メス ICR マウスに <i>B.microti</i> (Peabody 株)を 1×10^8 個/mouse となるよう腹腔内接種し、原虫がどれくらいの期間血中から検出されるのかを検討した。 具体的には、経時的に採血しギムザ染色を行うことで血中の原虫数をカウントした。原虫数が確認できなくなつてからは、原虫 18SrRNA を標的とした PCR を行い、血液中の原虫遺伝子の検出を行った。		
研究成果の 概要	ギムザ染色による虫体観察に基づく血中原虫数を経時的に測定したところ、バベシア数は感染 2 週以降に検出限界以下となった。しかし、バベシア 18SrRNA を標的とした PCR の結果、全個体からバンドが検出された(下表)。さらに継続してモニタリングしたところ、感染 10 週および 20 週でも 10/11 の個体 PCR 陽性となり、30 週でようやく陽性個体が半分程度となった。すなわち、ギムザ染色による虫体観察が検出限界以下となった後も長期間、血中にバベシア原虫の DNA が存在することが示唆された。今後、全個体が PCR 陰性となつてから、免疫抑制剤を投与することで原虫の再活性化が見られるかどうか確認して		

	いく。 表:11 個体のマウス血中における原虫 DNA の PCR による検出 <table><tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td></tr><tr><td>2025/8/5</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>2025/8/28 (接種後10週)</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>2025/11/9 (接種後20週)</td><td>+</td><td>－</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>2026/1/15 (接種後30週)</td><td>－</td><td>－</td><td>+</td><td>－</td><td>－</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>－</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>2026/3/26 (接種後40週)</td><td>－</td><td>－</td><td>+</td><td>*</td><td>－</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>－</td><td>+</td><td>－</td></tr></table> ＋：陽性 －：陰性 *：死亡		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	2025/8/5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2025/8/28 (接種後10週)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2025/11/9 (接種後20週)	+	－	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2026/1/15 (接種後30週)	－	－	+	－	－	+	+	+	－	+	+	2026/3/26 (接種後40週)	－	－	+	*	－	+	+	+	－	+	－
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11																																																														
2025/8/5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+																																																														
2025/8/28 (接種後10週)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+																																																														
2025/11/9 (接種後20週)	+	－	+	+	+	+	+	+	+	+	+																																																														
2026/1/15 (接種後30週)	－	－	+	－	－	+	+	+	－	+	+																																																														
2026/3/26 (接種後40週)	－	－	+	*	－	+	+	+	－	+	－																																																														
研究成果の 発表	なし																																																																								

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 4 月 13 日

採択番号	2025 共同-10		
研究部門	創薬研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	西川 義文
研究課題名	フェル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		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	かねこ ひろき 兼子 裕規	浜松医科大学眼科・教授・研究統括	
研究分担者	すずむら あやな 鈴木 文那	名古屋大学大学院医学系研究科眼科・病院助教 フェルトーシス解析	
	たぎき あきら 田崎 啓	名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学・講師 鉄分析	
	いとう せいな 伊藤 聖奈	名古屋大学大学院医学系研究科眼科・実験助手 培養.WB.動物実験	
	にしかわ よしふみ 西川 義文	帯広畜産大学原虫病研究センター・教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	フェルトーシスは 2012 年に提唱された細胞死の新概念であり、鉄(Fe)の関与を特徴とし、またこれを阻害することによって細胞死を抑制できる可能性がある。研究代表者らが 2023 年の本申請で計画した内容に対し、トキソプラズマ感染における網膜障害・脳障害におけるフェルトーシスの関与を国際誌に発表し(Redox Biology, 2023 [IF:10.7])、さらに国内特許出願および PCT 出願(JST 支援)を完了した。さらに、眼トキソプラズマ症に対する研究で発見された新病態が、眼科手術時に使用する医療材料でも生じている(医療材料を微生物と誤認して網膜フェルトーシスを起こしている)可能性が確認され、申請当時には論文投稿中であった。本研究の目的は、研究代表者が教授とした着任した浜松医科大学眼科と帯広畜産大学、名古屋大学との共同研究として、脳障害や眼障害において、医療材料を微生物と誤認して生じる網膜フェルトーシスについて明らかにすること、さらには、これまでに得られた研究成果から新規検査キット・治療薬の開拓を共同研究する国際企業の選定と、学術的な国際研究協力施設の設定を進めることであった。		
研究経過の概要	2025 年度共同研究を進める期間中に、投稿中であった原著論文が受理された(以下項目参照)。 帯広畜産大学・名古屋大学(申請者の前所属施設)などによる特許の活用や、今後の共同研究の選定を目的として申請者がブラジルサンパウロ大学に赴き、共同研究のための会議や各部局の観察を行なった。 研究拡大を目的として地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム(SATREPS)		

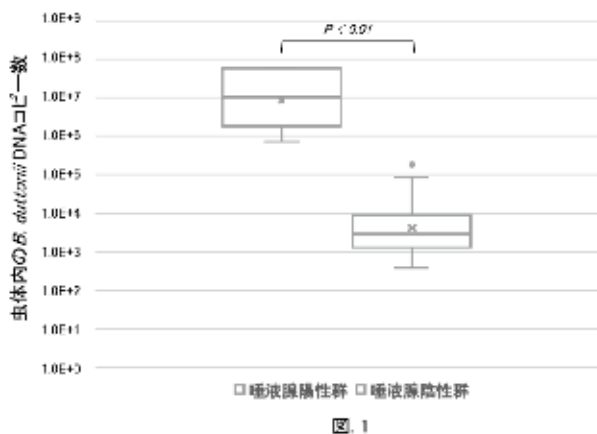
	に申請した(研究代表者(兼子)・研究分担社(西川))。 網膜フェロトーシスの更なる研究を目的として、申請者が帯広畜産大学に赴きマウス眼球摘出の手法や硝子体注射の手技について技術提供した。
研究成果の概要	ブラジルサンパウロ大学では、眼科主任教授との面会、日本領事館への訪問だけでなく、ライブ手術を行い、実際の症例から硝子体液を正確に採取する方法を共有した。 網膜フェロトーシスが関与する眼疾患の拡大を予想し、他大学を追加して共同研究を進め、眼トキソプラズマ症による変化と類似した生物学的変化が眼トキソプラズマ症以外の感染性ぶどう膜炎でも生じることが確認された。
研究成果の発表	“Silicone oil, an intraocular surgical adjuvant, induces retinal ferroptosis” Ushio-Watanabe N(7 番目), Nishikawa Y(11 番目), Kaneko H(18 番目).(合計 18 名) <i>Free Radic Biol Med.</i> 2025;228:33-43.doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.039

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 28 日

採択番号	2025 共同・11		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	白藤 梨可
研究課題名	ヒメダニ科 <i>Ornithodoros moubata</i> の人工吸血法による 回帰熱ボレリア <i>Borrelia duttonii</i> 感染実験系の樹立		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	さとう こずえ 佐藤 梢	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 細菌第一部・研究員	
研究分担者	かわばた ひろき 川端 寛樹	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 細菌第一部・室長	
	しらふじ りか 白藤 梨可	帯広畜産大学原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	ダニの唾液には宿主免疫を調節する生理活性物質が含まれるが、近年、ダニ媒介性の病原体の一部は、これらのダニ唾液成分の一部と結合することで宿主の免疫機構を回避し、感染を成立させることが明らかとなってきた。他方、ヒメダニの一種であるオルニソドロス属ダニが媒介する回帰熱群ボレリアについても、同様のメカニズムが存在する可能性があるが、これに関する研究は未だ報告がない上に、それらを調べる手法の開発も遅れている。 そこで本研究では、ヒメダニの唾液を介した病原体伝播メカニズムの全容解明から導き出される、ヒメダニ媒介性感染症の新規対策法の考案を目標とする。その研究に着手するための基盤として、実験室系統株として飼育されているヒメダニ科 <i>Ornithodoros moubata</i> と <i>O. moubata</i> が媒介する病原体 <i>Borrelia duttonii</i> の感染実験モデルの樹立を試みる。前年度は、本実験方法により、人工的に飽血させた <i>O. moubata</i> を得ることができた。しかしその一方で、<i>B. duttonii</i> 感染の <i>O. moubata</i> の作出は不成立となった。前年度の結果を踏まえて、本年度は人工吸血法の条件検討をより詳細に実施する。		
研究経過の概要	<i>B. duttonii</i> を感染させた <i>O. moubata</i> の作出するためには、<i>O. moubata</i> が吸血時に <i>B. duttonii</i> を獲得し、経発育期感染が成立することを確認する必要があると考えられた。そこで、以下の方法で実験を実施した。 【実験 1: 発育期の影響】 <i>O. moubata</i> は 2～6 回の若虫期を経て脱皮を繰り返し、最終的に雄または雌の成虫へ成熟する。また、生涯にわたり複数回吸血を行う。各発育段階において吸血量は異なり、それに伴って取り込まれる <i>B. duttonii</i> の量も変化すると考えられる。前年度は実験条件の制約から第 2 若虫のみを用いていたが、本年度は 第 2 若虫および第 3 若虫を対象とし、<i>B. duttonii</i> を含む血液を吸血させた。 吸血後、脱皮した個体を顕微鏡下で解剖し、唾液腺を摘出した。摘出した一対の唾液腺のうち、一方は <i>Borrelia</i> 用培地で培養に供し、もう一方からは DNA を抽出した。抽出		

	した DNA を用いて qPCR 法を実施し、各サンプル中の <i>B. duttonii</i> DNA 量を検出・定量した。 【実験 2: 吸血回数の影響】 <i>B. duttonii</i> の獲得効率を向上させることを目的として、吸血回数の異なる条件を設定した。具体的には、吸血 2 回群(第 2→3→4 若ダニ)、ならびに吸血 3 回群(第 2→3→4→5 若ダニ)を設けた。各群において経発育後の若ダニから唾液腺を摘出し、実験 1 と同様に培養および qPCR 法による <i>B. duttonii</i> の検出・定量を行なった。
研究成果の概要	【実験 1: 発育段階の影響】 第 2→3 若ダニ群では、14 匹中 2 匹(14.3%)、第 3→4 若ダニ群では、13 匹中 1 匹(7.7%)が、培養および qPCR の両方で陽性を示した。 【実験 2: 吸血回数の影響】 吸血 2 回群では、3 匹が第 4 若ダニまで経発育し、そのうち 1 匹(33.3%)において、唾液腺からの培養および qPCR の両方で陽性が確認された。一方、吸血 3 回群では、途中で吸血不良ならびに経発育不全が認められたため、実験を中止した。 以上の実験から、全 30 個体中 22 個体(73.3%)において虫体内から <i>B. duttonii</i> DNA が検出され、そのうち 5 個体(16.7%)では、唾液腺からの培養および qPCR の両方で陽性が確認された。さらに、唾液腺陰性群(n=17)における虫体内の <i>B. duttonii</i> DNA 量は平均 2.3×10^4 copies/個体であったのに対し、唾液腺陽性群(n=5)では平均 2.6×10^7 copies/個体であり、唾液腺陽性群の方が有意に高い DNA コピー数を示した(図.1)。これらの結果から、<i>B. duttonii</i> は人工吸血法により <i>O. moubata</i> 体内へ取り込まれ、虫体内の菌量が多いほど、唾液腺への移行・定着が成立しやすいことが示唆された。 【まとめ】 本研究により、人工吸血法を用いることで、<i>B. duttonii</i> が <i>O. moubata</i> 体内へ取り込まれ、経発育的に維持された後、唾液腺へ移行・定着することが確認された。しかしながら、<i>O. moubata</i> 唾液腺への <i>B. duttonii</i> の侵入・生着率は 16.7%と低頻度にとどまった。その一因として、ボレリアは哺乳類宿主およびダニ体内という異なる環境下で生存するため、菌体表層抗原の発現変換を介して、宿主適応性やダニへの生着効率を変化させている可能性が考えられる。したがって、本実験で使用した <i>B. duttonii</i> Ly 株は、<i>O. moubata</i> 唾液腺への定着効率が低い性質を有している可能性が示唆された。一方で、実験1において摘出した唾液腺から <i>B. duttonii</i> Ly-SG 株の再分離に成功したことから、次年度はこの <i>B. duttonii</i> Ly-SG 株を用いて、<i>O. moubata</i> 唾液腺への侵入・生着効率の向上について検討を行う予定である。
研究成果の発表	該当なし



帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 31 日

採択番号	2025 共同-12		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	岡島 美鈴
研究課題名	ゲノム編集マウスを用いた原虫感染における血液凝固因子の新規機能探索		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	みやわき しんご 宮脇 慎吾	岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科・准教授	
研究分担者	みずの とめ 水野 智絵	岐阜大学共同獣医学研究科・博士課程 1 年	
	おかじま みすず 岡島 美鈴	帯広畜産大学原虫病研究センター・助教	
	あさだ まさひと 麻田 正仁	帯広畜産大学原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ~ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	CAS は 4 つの血液凝固因子(プレカリクレイン、第 XI 因子、第 XII 因子、高分子量キニノーゲン)により構成される内因系血液凝固機構のひとつである。これまで、それぞれの因子を単独で欠損しても自発出血などの症状を示さないことから、止血における役割が軽視されてきた。また、近年、CAS 因子は自己免疫反応や組織修復に関与することが明らかになり(Gobel et al., <i>Nat. commun.</i> 2016, and <i>PNAS</i> 2018)、CAS の止血以外の機能に注目が集まっている。本研究では、申請者が作製した CAS 因子を欠損させたマウスを宿主とした感染実験を、マラリア原虫をはじめとする住血原虫を対象として実施することにより、これまで未知であった「感染応答における真の CAS の機能」を明らかにする。		
研究経過の概要	プレカリクレインと第 XI 因子をコードする <i>Klkbl</i> と <i>F11</i> は同じ染色体に隣り合って存在するため、それぞれの KO マウスを交配して2重欠損マウスは作出できず、CAS の生理・病態解析を阻む問題となっていた。申請者はゲノム編集で <i>Klkbl</i> を欠損させ、系統化したマウスの <i>F11</i> をゲノム編集することで2重欠損マウス(<i>Klkbl/F11-dKO</i>)の作製に成功した。本研究では、申請者が作製した <i>Klkbl/F11-dKO</i> にネズミマラリア原虫(<i>Plasmodium berghei</i>)またはネズミバベシア原虫(<i>Babesia microti</i>)を実験的に感染させ、マウスのリンパ節、末梢血サンプルを対象として、フローサイトメトリーによる免疫細胞の動態を解析する。本共同研究経費を用いて、帯広畜産大学へのマウス胚の移動および実験動物施設で胚からマウス個体に戻す胚操作実験を立ち上げる(担		

	当:宮脇、岡島)。マウスの感染実験に関しては、帯広畜産大学で実施する(担当:岡島、麻田)。
研究成果の 概要	本研究期間において、代表者が所属する岐阜大学で作製したマウスを帯広畜産大学へ移送するパイプラインを確立することができた。具体的には、人工授精(IVF)、偽妊娠マウスの作製および受精卵移植等の発生工学技術基盤を整備し、岡島が帯広畜産大学・原虫病研究センターの動物施設に実体顕微鏡および培養関連の機器・試薬を導入することで、IVF と受精卵移植が可能な実験環境を整備した。さらに、本研究予算により受精卵輸送システムを整備し、岐阜・帯広間におけるマウス受精卵の輸送および動物個体への復元を実現した。2025 年 12 月には宮脇が帯広畜産大学・原虫病研究センターを訪問し、整備した実験環境を確認するとともに、マウス移送計画および感染実験プロトコールについて具体的な協議を行い、2026 年度からの本格実験に向けた準備を完了した。 帯広畜産大学での感染実験に向けた重要な進展として、岐阜大学においても成果が得られた。これまで 2 因子の欠損マウスの作出にとどまっていたが、今年度、4 つの CAS 因子(4 因子)全てを欠損させたマウス(4 重欠損マウス)の作出に成功した。この 4 重欠損マウスは、CAS の感染応答における機能解析に不可欠な研究材料であり、今後の感染実験の実施により、本研究の核心的な成果が期待される。
研究成果の 発表	本研究課題に関わる成果発表は未だ行っておりません。

NRCPD-OUAVM Joint Research Report

Date: 2026.5.26

Project no: 2025-joint-13

1. Principal investigator

Name: Kishor Pandey

Position: Associate Professor

Affiliation: Central Department of Zoology, Tribhuvan University, Institute of Science and Technology, Kathmandu, Nepal

2. Project title:

Molecular detection of tick-borne pathogens in Cattle from different altitudes of Nepal

3. Collaborating research group members at NRCPD

Name: Masahito Asada

Position: Associate Professor

4. Research period (in mm/dd/yyyy, and total number of years)

04/01/2025 – 03/31/2026, one year

5. Purposes and objectives

The purpose of this study is to investigate the prevalence, and distribution of tick-borne pathogens (TBPs), with particular emphasis on *Babesia* and *Theileria* species, among cattle reared at different altitudinal in central part of Nepal. Tick-borne diseases represent a major challenge to livestock production and animal health, especially in rural and resource limited farming communities where access to veterinary services, diagnostic facilities, and disease control measures is often inadequate. These pathogens can cause significant economic losses through reduced milk production, weight loss, anemia, and increased mortality in affected cattle. The study aims to assess the epidemiological status of TBPs across varying ecological and climatic conditions associated with altitude. Both microscopic examination and molecular method were employed to detect, identify, and characterize the TBPs in cattle populations. Furthermore, this research generated baseline epidemiological data on the distribution of *Babesia* and *Theileria* infections in central Nepal, where information regarding TBPs remains limited.

6. Outline of research process

The study was conducted in three districts of central Nepal, Chitwan, Kaski, and Mustang District, representing low, mid, and high altitude. The study area covered an altitudinal range of approximately 200 to 4,000 meters above sea level. This study provides the first molecular evidence of TBPs in cattle across different altitude in Nepal. Approximately 3 mL of blood was drawn from the jugular vein of each cattle using sterile syringes and placed in EDTA vials. Thin blood smears were prepared immediately after sample collection, fixed with methanol, and stained with Giemsa stain for microscopic examination. The stained smears were observed under a light microscope for the detection of TBPs. For molecular analysis, genomic DNA was extracted from selected blood sample from commercially available DNA extraction kit. The extracted DNA was then subjected to PCR assays to detect the presence of specific TBPs, particularly *Babesia* and *Theileria* species. PCR-positive samples were further subjected to sequencing analysis to confirm pathogen identity.

7. Outline of research achievements

Cattle blood samples were collected from both the lowland Terai region of Chitwan and the hilly region of Kaski, while sample collection from the Mustang, mountain region is still in progress. In Chitwan, a total of 50 blood samples were collected, including 18 samples from Jersey and 32 samples from Holstein cattle. Among these, 7 samples were found positive through microscopic examination. These positive samples were further subjected to PCR analysis, and all were confirmed positive for piroplasma infection. Similarly, 191 cattle blood samples were collected from Kaski district. At present, samples from both study areas are undergoing microscopic examination and molecular analysis to detect TBPs. Similarly, hematological parameters were collected and it will also be analyzed and compared between TBPs-positive cattle and healthy cattle to determine the correlation between TBPs infection and changes in hematological profiles.

Besides the above study, microscopy and molecular analyses were also performed in the Terai region near Chitwan, particularly in Nawalparasi West, a district located in Lumbini Province. It lies at an altitude ranging from 100 to 1,491 meters above sea level. The cattle selected for the study were reared under confined management systems. A total of 100 samples were collected from 10 selected farms in different wards of Bardaghat Municipality of Nawalparasi West. Microscopic examination revealed 7% (7/100) positivity for TBPs. Fifty samples were DNA extracted and PCR analysis was performed. PCR analysis identified 50% (25/50) samples as positive TBPs from Bardaghat Municipality.

The manuscript from our previous year's research work has already been submitted to a journal and is currently under revision. Similarly, a manuscript based on the current study will also be prepared and will be submitted in the near future. In addition, the author has ongoing research

collaboration with Dr. Asada on other parasitic diseases, and recently a research paper on toxoplasmosis was successfully published.

8. Publication of research achievements

Thapa M, Gombo TR, Sugi T, **Asada M**, Arima H, **Pandey K** (2025). Seroprevalence and associated behavioral factors of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Pokhara Valley, Nepal. Tropical Medicine and Health. 53(1): 128. doi:10.1186/s41182-025-00803-8

Attach reference materials as necessary.

➤ Trop Med Health. 2025 Sep 30;53(1):128. doi: 10.1186/s41182-025-00803-8.

Seroprevalence and associated behavioral factors of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Pokhara Valley, Nepal

Mamata Thapa ¹, Tulsi Ram Gombo ^{2 3}, Tatsuki Sugi ⁴, Masahito Asada ⁵, Hiroaki Arima ⁶, Kishor Pandey ⁷

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 41029759 PMCID: PMC12486815 DOI: 10.1186/s41182-025-00803-8 [✉](#)

T

Abstract

Background: *Toxoplasma gondii* is a protozoan parasite that can cause congenital infections with serious health implications. In pregnant women, *T. gondii* infection poses significant risks, including miscarriage, stillbirth, and congenital abnormalities in the fetus. The burden of toxoplasmosis is often underrecognized in many developing countries, including Nepal, where awareness and routine screening are limited. This study was aimed at determining the prevalence of *T. gondii* infection among pregnant women in Pokhara Valley, Nepal, and to identify behavioral risk factors associated with the transmission of this parasite.

Methods: A cross-sectional study was conducted at Gandaki Medical College Teaching Hospital, Pokhara Valley, Nepal, from October 2024 to January 2025. A total of 257 serum samples were collected, 91 of which were randomly selected and tested for anti-*T. gondii* IgG/IgM antibodies using a rapid diagnostic test (RDT) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Sociodemographic

NRCPD-OUAVM Joint Research Report

Date: 2026.5.29

Project no: 2025-joint-14

1. Principal investigator

Name: Iromy Dhananjani Amarasiri

Position: Veterinary Research Officer

Affiliation: Veterinary Research Institute, Peradeniya, Sri Lanka

2. Project title:

Identification of tick vectors transmitting *Theileria* sp. Yokoyama to cattle

3. Collaborating research group members at NRCPD

Name: Naoaki Yokoyama

Position: Professor

4. Research period

4/1/2025 – 3/31/2026, One year

5. Purposes and objectives

Bovine theileriosis is an economically significant disease of cattle. A previous study conducted by NRCPD discovered a novel *Theileria* species in cattle and designated it as *Theileria* sp. Yokoyama. Subsequently, our recent study conducted in collaboration with NRCPD demonstrated that *Theileria* sp. Yokoyama causes anemia in cattle (Amarasiri et al., 2024). Despite these developments, control of *Theileria* sp. Yokoyama is currently not possible, as its tick vectors remain unknown. The objective of this study is therefore to identify potential tick vectors of *Theileria* sp. Yokoyama.

6. Outline of research process

Questing ticks were collected from five districts in Sri Lanka, including Nuwara Eliya, Galle, Matara, Monaragala, and Kurunegala. These districts represent different climatic zones, including the up-country wet zone, low-country wet zone, and dry zone. In each district, questing ticks were collected in and around cattle farms using the flagging method. The collected ticks were preserved

in ethanol and are currently being identified to the species level using morphological keys. Subsequently, DNA samples will be prepared from individual ticks and screened using the *Theileria* sp. Yokoyama-specific PCR assay that we developed previously.

7. Outline of research achievements

- A total of 650 questing ticks were collected from the five surveyed districts, including 90 from Nuwara Eliya, 100 from Galle, 150 from Matara, 180 from Monaragala, and 130 from Kurunegala.
- Morphological identification of the collected tick species is currently in progress.
- Researchers at the Veterinary Research Institute, Sri Lanka, were trained in the collection and species identification of questing ticks.
- Collaboration with NRCPD was enhanced by the exchange of technical expertise and research experience.

8. Publication of research achievements

None

NRCPD-OUAVM Joint Research Report

Date: 2026.5.27

Project no: 2025-joint-16

1. Principal investigator NRCPD Joint Research Fellow

Name: María Cecilia Venturini.

Institution: Faculty of Veterinary Sciences/La Plata National University – (FCV-UNLP)

Position: Head Professor (period 2025/ February 2026)

2. Project title:

Comparison study of the whole genome sequencing of Toxoplasma gondii strains isolated from Argentina and Japan

3. Collaborating research group members at NRCPD

PI: principal investigador

First name: Juan Manuel. Family Name: Unzaga

Position: Professor

Affiliation: Faculty of Veterinary Sciences, La Plata National University. Argentina

Co-I

First name: Lais Luján. Family name: Pardini

Position: Associate Professor. Researcher CONICET

Co-I

First name: Mariana. Family name: Bernstein

Position: Researcher CONICET

Counterpart investigator at NRCPD Yoshifumi Nishikawa

4. Research period

April 1, 2025, ~ March 31, 2026. Total: 2025-2027

5. Purposes and objectives

Toxoplasmosis is a worldwide zoonotic disease caused by the parasite *Toxoplasma gondii*, which can induce different types of lesions depending on the host species and the immune response. A wide diversity of non-clonal genotypes has been identified in South America. Whole genome sequencing (WGS) analysis may provide further information on Argentine strains and allow comparative analyses

with Japanese strains contributing to a better understanding of the phylogeny, epidemiology, and genetic markers associated with parasite virulence. This project established an initial collaboration with Dr. Nishikawa's laboratory through a three-year collaborative study focused on:

- the evaluation of the virulence of non-clonal Argentine isolates obtained from different geographic areas, and
- the development of affordable diagnostic kits for toxoplasmosis

6. Outline of research process

Isolates were obtained and genetically characterized using a multilocus nPCR-RFLP approach based on 10 standardized genetic markers. Samples were collected from different Argentine provinces (Buenos Aires, Misiones, Entre Ríos, and San Luis) and included:

- Free-range chickens (environmental sentinels)
- Cats, pigs, goats, and other domestic animals
- Wildlife and zoo animals
- Human cases, including congenital infections

During this initial year (April 2025 – March 2026), the most relevant *Toxoplasma gondii* isolates were selected. DNA samples were extracted at LAINPA and subsequently sent to the National Research Center for Protozoan Diseases (NRCPD) for WGS analysis.

Approximately 5 µg of DNA from each strain were obtained from VERO cell cultures under standard conditions. Tachyzoites (10^8) were purified by filtration, and DNA was extracted using a commercial kit (InbioHighway). DNA samples were stored at 4 °C until shipment.

DNA from the isolates TgHm17-1Arg (ToxoDB #14) and TgHm12-1Arg (ToxoDB #285), obtained from cases of congenital human toxoplasmosis in Buenos Aires Province, as well as TgCk11-9Arg (ToxoDB #19) from a chicken in Misiones Province and TgMy1Arg (ToxoDB #163) from a squirrel monkey in Buenos Aires Province, was sent to Dr. Nishikawa's laboratory.

DNA concentration was measured using Qubit dsDNA BR (Thermo Fisher). Libraries were prepared with the Illumina DNA Prep kit using a minimum of 100 ng of DNA, and sequencing was performed on the Illumina NextSeq 1000 platform using SBS chemistry. Preliminary results are currently under analysis.

Future analyses will include the isolates TgCkC24Arg (#123), TgCkP22Arg (clonal type II), TgWb1Arg (#14), TgCk13-5Arg (#116), TgCk14-5Arg, TgCk14-6Arg (#283), and TgCk14-7Arg (#283). The inclusion of these strains will expand the available genomic information on Argentine isolates and further support the molecular characterization of relevant genetic variants and SNPs potentially associated with differences in the biological behavior and pathogenicity of the parasite.

To this end, DNA shipment to Japan is planned in two batches during 2026. DNA samples will be prepared as previously described.

7. Outline of research achievements

This collaborative project has strengthened scientific cooperation in toxoplasmosis research between Argentine and Japanese research groups.

Between March 9 and March 23, 2026, the principal investigator of the research group, Dr. Juan Manuel Unzaga visited NRCPD, where he delivered two lectures on March 13 and 17, presenting recent studies conducted by the LAINPA research group, Faculty of Veterinary Sciences, National University of La Plata (FCV, UNLP), La Plata, Argentina.

The lectures presented were:

- **Advances in Toxoplasmosis Research at LAINPA–Argentina:**

Genetic diversity and population structure of Toxoplasma gondii in animal and human isolates in a South American context

- **LAINPA–Argentina: Integrality and Co-Creation in Territorial Intervention and Science Communication**

In addition, Dr. Unzaga's visit provided an opportunity to meet the research team and become familiar with the research facilities and working environment of the NRCPD. This experience highlighted the importance of continuing the exchange of LAINPA researchers during the next two years of the collaborative project.

As part of this collaboration sequencing and preliminary bioinformatic analyses were performed in Dr. Nishikawa's laboratory, generating approximately 24 Gb of sequencing data, including two reference strains, using the Illumina NextSeq 1000 platform. Future analyses will include ancestry inference and population structure analysis based on SNP and CNV polymorphisms using the POPSICLE software. In addition, principal component analysis (PCA) and phylogenetic network analyses will be performed to investigate evolutionary relationships and identify shared genomic regions and variants.

8. Publication of research achievements

The achievements derived from this collaborative project will be presented at scientific meetings and conferences, and the related works are currently under preparation.

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

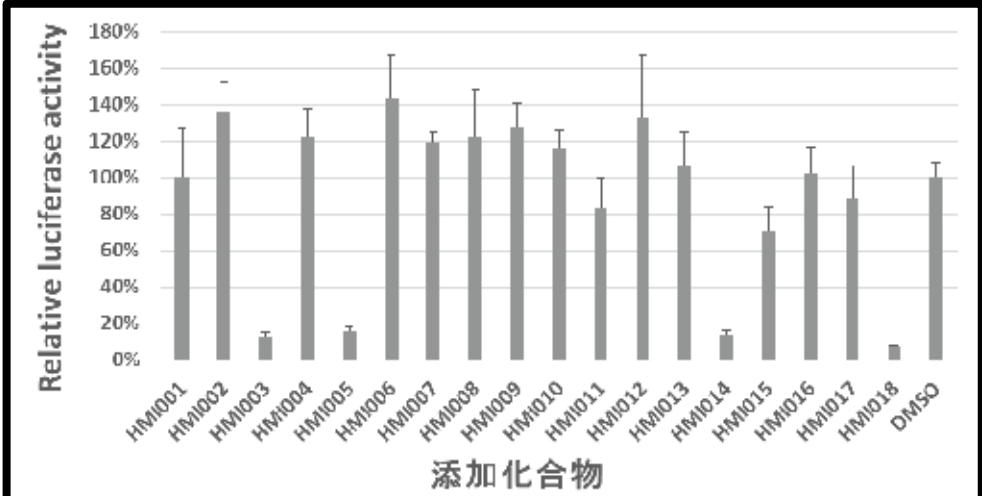
2026 年 5 月 29 日

採択番号	2025 共同-17		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	岡島 美鈴
研究課題名	組織透明化とライトシート顕微鏡を利用したマダニ体内の原虫動態の可視化		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	ないとう きよただ 内藤 清惟	鹿児島大学共同獣医学部・准教授	
研究分担者	おかじま みすず 岡島 美鈴	帯広畜産大学原虫病研究センター・助教	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	近年、組織を透明にすることで、三次元構造を破壊することなく、内部構造が見える化する技術が目覚ましい発展を遂げている。さらに、組織透明化とライトシート顕微鏡を組み合わせることで、サンプルの全ての細胞について、短時間で位置情報や構造および三次元的な配置を特定できる。本研究では、この技術の獣医領域への応用・発展を目指し、マダニ体内における原虫の動態が見える化することで、原虫伝播の仕組みの解明に取り組む。		
研究経過の 概要	共同研究の開始にあたり、研究代表者および共同研究者間による打合せを実施し、組織透明化とライトシート顕微鏡に関する技術情報および研究遂行に必要な各種資料の共有を行った。また、共同研究者間から提供されたサンプルを用いて、マダニの透明化手法の最適化の検討を開始した。		
研究成果の 概要	マダニの透明化に関しては、哺乳類組織の様に脂質の除去だけでは実施することが困難であり、マダニに最適化した透明化手法を確立する必要があることが確認された。		
研究成果の 発表	なし		

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 31 日

採択番号	2025 共同-18		
研究部門	国際連携協力部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	河津 信一郎
研究課題名	ヒストン制御機構に着目したマラリア原虫のガメトサイト転換・発育機構の解明		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	あらき たまさ 荒木 球沙	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 寄生動物部/安全管理研究センター・主任研究員	
研究分担者	せきざわ しゅうと 関澤 秀斗	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 寄生動物部・研究補助者	
	あんのうら たけし 案浦 健	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 寄生動物部・室長	
	かわず しんいちろう 河津 信一郎	帯広畜産大学原虫病研究センター・教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	本研究では、マラリア原虫のガメトサイトへの転換・発育メカニズムの詳細な解明を通して、新規マラリア伝播阻止法の開発に発展する基盤研究を行うことを目的とした。マラリア原虫は、ヒト体内において一部の虫体のみが伝播ステージである生殖母体(ガメトサイト)に移行して、ハマダラカにより媒介される。したがって、マラリア原虫のガメトサイトは、マラリア伝播阻止の標的として非常に重要なステージであるが、赤内期からの転換や、発育を制御する分子機構の詳細に関しては不明な点が多い。しかし、近年の複数の研究により、マラリア原虫のガメトサイト転換や発育には、ヒストン修飾などのエピジェネティック制御が関与していることが明らかとなってきた。そこで本研究では、ヒストン修飾酵素(HME)阻害剤をツールとして用い、これらがマラリア原虫のガメトサイトに引き起こす各種表現系を解析することにより、「化合物を利用して原虫を理解する」ケミカルバイオロジーの観点から、マラリア原虫のガメトサイト転換と発育に関わる分子基盤の解明を目的とした。		
研究経過の概要	本研究では、独自に調製した HME 阻害剤ライブラリー(18 化合物)を用いて、熱帯熱マラリア原虫(<i>Plasmodium falciparum</i>;以下 Pf)ガメトサイトに対する <i>in vitro</i> 殺原虫効果のスクリーニングを行った。本スクリーニングにおいては、ガメトサイト期にルシフェラーゼを発現する Pf 株を使用し、ガメトサイト誘導開始後、10 日目の原虫をアッセイに用いた。アッセイの方法としては、当 Pf 株のガメトサイトに HME 阻害剤(終濃度:1 μM)を添加後、48 時間培養した後に、ルシフェラーゼアッセイを用いて、ガメトサイトの生存率を測定した。スクリーニングにより検出した殺ガメトサイト効果を有する化合物について、ヒト細胞における標的酵素や、マラリア原虫の他発育ステージに対する効果などの情報を統合し、ガメトサイト期におけるヒストン制御機構の基盤情報の整備を試みた。		

研究成果の概要	スクリーニングの結果、HMI003、HMI005、HMI014、HMI018 の合計 4 化合物において、Pf ガメトサイトに対する殺原虫効果を検出した(図 1)。また、本結果を、申請者らが既に実施済みの Pf 赤内期におけるスクリーニング結果と比較したところ、HMI003,014,018 は赤内期とガメトサイト期の双方において殺原虫効果を示す化合物であったが、HMI005 は、赤内期では殺原虫効果を示さず、ガメトサイト期特異的に効果を有する化合物であった。一方で、HMI017 については、ガメトサイト期においては殺原虫効果を示さなかったが、赤内期原虫に対しては殺原虫効果を示す化合物であった。本研究結果を総合すると、Pf ガメトサイトの発育には、ヒストン修飾が大きく関与し、それらの制御機構の一部は、赤内期と異なる可能性が示唆された。今後、上記 4 化合物の Pf における標的酵素の同定や作用機序の調査などを実施し、マラリア原虫のガメトサイト発育に関わるより詳細な分子基盤の解明を試みる。  図1 HME阻害剤のPfガメトサイトに対する殺原虫効果
研究成果の発表	1) 関澤 秀斗、荒木 球沙、梅木 優子、立石 祐樹、長谷川 早悠里、中野 由美子、川合 覚、久枝 一、案浦 健、「マラリア原虫のガメトサイト期特異的な分子動態の解明:ヒストン修飾阻害剤を用いた基盤解析」第 95 回日本寄生虫学会大会、相模原市、2026 年 3 月 2) 荒木 球沙、角田 宗一郎、川合 覚、小林 宏尚、梅木 優子、立石 祐樹、関澤 秀斗、中野 由美子、岡本 宗裕、保富 康宏、久枝 一、案浦 健、「マラリア原虫における増殖制御メカニズムの解明」2025 年度医科学研究所・大気海洋研究所合同奄美シンポジウム、奄美市、2025 年 11 月 3) 関澤 秀斗、荒木 球沙、梅木 優子、立石 祐樹、長谷川 早悠里、中野 由美子、久枝 一、案浦 健、「マラリア原虫種および発育ステージ特異的な分子動態の解明:ヒストン修飾酵素阻害剤ライブラリーを用いた基盤解析」2025 年度医科学研究所・大気海洋研究所合同奄美シンポジウム、奄美市、2025 年 11 月

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 31 日

採択番号	2025 共同-19		
研究部門	国際連携協力部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	麻田 正仁
研究課題名	ウシバベシア原虫細胞内超微細構造を解明するための 反復拡大顕微鏡法(iU-ExM)の確立		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	いしざき たかひろ 石崎 隆弘	酪農学園大学・獣医学群・獣医寄生虫学ユニット・講師	
研究分担者	あさだ まさひと 麻田 正仁	帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	近年、分子間の距離を 4 倍にすることができる拡大顕微鏡法(U-ExM)の確立により、広視野顕微鏡や共焦点顕微鏡で 70 nm オーダーの解像度を得ることができるようになった。獣医学領域でその制圧が課題となっているウシバベシア原虫は 1-2.5μm のサイズであり、原虫先端部において侵入関連分子分泌制御を司るコノイド構造や、感染赤血球内部を再構造化することで原虫由来タンパク質を赤血球表面へと輸送する分子が存在すると考えられている。しかしながら、従来の共焦点顕微鏡の解像度では細胞内超微細構造構成分子の詳細な解析に限界があった。この問題を克服するために申請者は本共同研究で<u>ウシバベシア原虫における反復膨張顕微鏡法(iU-ExM)の確立を目的</u>とする。本手法は従来の U-ExM 法における膨張と標識の過程を繰り返す手法であり、13-21 倍のサンプル拡大により電子顕微鏡と遜色のない解像度を示すことが期待できる。確立した手法を用いて原虫先端部のオルガネラ構造、原虫間における ER-Goldi ネットワーク、原虫のタンパク質輸送機序といった従来のイメージング技術で微細解析が困難であった分子機序の解明に挑戦する。		
研究経過の 概要	本課題は 2024 年度からの継続課題であり、前年度は非感染赤血球を用いた iU-ExM の予備実験と並行して原虫の移管と培養順化を実施した。2025 年度は原虫感染赤血球を用いた U-ExM 法と iU-ExM 法の手法を検討した。U-ExM 法を用いて原虫の細胞核と赤血球膜を染色し、細胞核の面積及び赤血球膜の周囲の長さの画像解析を実施した。U-ExM 法では観察対象の拡大及び蛍光シグナルが観察された。一方で、iU-ExM 法により明視野条件下で原虫感染赤血球を膨張させることには成功したものの、十分な蛍光シグナルの検出には至らなかった。今後は抗体の反応濃度、反応タイミング等の検討を行い、iU-ExM 法が実用可能な実験系であるかを精査していく。		
研究成果の 概要	今年度は原虫感染赤血球を用いた U-ExM 法と iU-ExM 法の手法を検討した。U-ExM 法を用いて原虫の細胞核と赤血球膜を核染色試薬と細胞膜染色試薬を用いて染色し、細胞核の面積及び赤血球膜の周囲の長さを ImageJ を用いた画像解析を実施した。U-ExM 法により得られた結果は、拡大処理を行っていない対照群と比較して、細胞核の面積にして約 4 倍、赤血球膜周囲の全長は約 3 倍となった。さらに、iU-ExM 法により明視野条		

	件下で原虫感染赤血球が約 12 倍に膨張することは確認できたものの、十分な蛍光シグナルの検出には至らなかった。今後は蛍光プローブ・抗体の反応濃度、反応タイミング等の検討を行い、実用可能な実験系としての確立を目指す。
研究成果の 発表	本共同研究で得られた研究手法を用いた局在解析結果を今後国際誌へ投稿予定である。

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 4 月 17 日

採択番号	2025 共同・20		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	菅沼 啓輔
研究課題名	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 分析方法の応用		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	むらた としひろ 村田 敏拓	東北医科薬科大学薬学部・准教授	
研究分担者	あぼし たかこ 網干 貴子	山形大学農学研究科・准教授	
	なりた こういち 成田 紘一	東北医科薬科大学薬学部・講師	
	こんの たいすけ 金野 太亮	東北医科薬科大学薬学部・助教	
	くろさわ ななみ 黒澤 七海	東北医科薬科大学薬学部・博士課程大学院生	
	すがぬま けいすけ 菅沼 啓輔	帯広畜産大学原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	現在展開中の諸外国との国際共同研究で、多様な天然・合成抗トリパノソーマ活性物質を見出し、構造活性相関を検討した実績を基盤に当課題を進める。従来の共同研究で有力視している抗トリパノソーマ活性物質の 2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole をはじめ、原虫病対策に資するアルカロイドやテルペノイド類の動物生体内動態解析と安全性評価の方法の確立を目標とする。対象物質の溶解性など物理・化学的性質の検討から、LC や GC/MS 等での、対象物質や代謝物質の分析方法(前処理法や検出法など)について 2024 年度から継続的に研究を進める。分析効率化と技術継承を期して博士課程大学院生も従事する。		
研究経過の 概要	当課題を進めるにあたり、対象化合物に適した動物実験計画、液体・ガスクロマトグラフィー (LC・GC) 分析用前処理方法や分析条件の再検討をチーム内で行った。特に経皮吸収を評価するにあたり、実験マウスへの基剤を用いた塗布方法について検討が重ねられた。次に各担当者の専門に応じて次の手順で各種実験を行った。 ① 東北医薬大で対象化合物(オキサゾールアルカロイド: 2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole 並びに細胞毒性を減弱させたメチル化体の 2 種類の化合物が合成され提供された。 ② 上記 2 種類の化合物について、緩衝液や実験動物への負荷が少ない有機溶媒への溶解性が検討された。結果、メチル化体の方は今回の実験で選択し得る有機溶媒で		

	は十分に溶解させることができず、代謝実験には 2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole を使用することとなった。またテルペノイド含有エキスを(特定の精油混合物)を調整した。 ③ 調整した試験用サンプルのオキサゾール (2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole) 及びテルペノイド(特定の精油混合物)について、マウスに経皮投与、経口投与、腹腔内投与でそれぞれ与え、経時的に採血しサンプルを得た。 (「動物実験等に関する規程」に従い、帯畜大「動物実験委員会」の承認済) ④ 血液サンプル中の対象化合物と代謝化合物をターゲットに東北医薬大で HPLC/PDA を、また山形大で GC/MS を使用して検出条件や分析方法を検討した。
研究成果の概要	<実験用化合物の合成> 今回の一連の実験に供するためのオキサゾールアルカロイド 2 種類を化学合成により確保しており、投与用に準備した。 <投与・採血・試料化> マウスに各化合物群別【オキサゾール (2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole) 及びテルペノイド(特定の精油混合物)】に経皮・経口・腹腔内で投与し、投与前・30 分・60 分・2 時間・4 時間・1 日・2 日・3 日後に Dry Blood Spot (DBS) 法により採血。試料保存した。 <HPLC 分析・GC/MS 分析> ・オキサゾールアルカロイド: HPLC/PDA 分析を行った。 今回の群では、腹腔内・経口・経皮いずれもマウス血中成分と考えられる全てに共通する成分ピークはやや良好に認められたものの、投与後に特徴的で固有なピークは認められなかった。すなわち、投与試料(オキサゾールアルカロイド)由来のピークは認められなかったことになり、昨年の結果と合わせて考えるに、対象物質は極めて吸収されにくい、代謝が速やかに行われることが示唆された。なおいずれの投与群でもマウスの生存に影響を及ぼさなかった。 ・テルペノイド: GC/MS により分析を行った。 経皮投与→4 時間後血清サンプルから成分 A を検出、他サンプルは検出無し。 腹腔内投与→試料のテルペノイド(特定の精油混合物)由来成分は検出無し。 経口投与→投与数時間後の血清からのみ、成分 A 検出。なお、分析したサンプルによっては、成分 A 以外のテルペンは検出されず。 なお、いずれの投与群でもマウスの生存に影響を及ぼさなかった。 <考察> 今回、血清サンプル中の存在が検出されたテルペノイド(特定の精油混合物)類に議論を絞る。 ・経皮投与は、誤ってマウスが舐めてしまった可能性を検討する余地がある。腹腔内投与では関連物質が検出できなかったため動態不明である。経口投与では数時間で血清に移動し、代謝(分解?)または排泄されることが示唆された。 今回、テルペノイド(特定の精油混合物)がどの程度体内に移行し、毒性など安全性に影響するかを調べるのが、課題の一つであった。経口投与では血中に移行しているが、実験マウスの状態に問題は感じられなかった。また経皮では移行性が少ないことが確認でき、局所的な影響はあるかもしれないが、安全性検討の材料にはなると考えられた。 <今後の展開> 活性化合物のうち溶解性が乏しいものは、分子間相互作用を利用した包摂実験に従事

	する研究者(東北医薬大博士課程修了・学位取得)と行い、オキサゾール類の可溶化を試みる予定である。 HPLC・GC 分析に関しては、各種ピークの化合物同定と、より効果的な分析方法の確立が引き続きの課題である。 テルペノイド(特定の精油混合物)は、その揮発性から媒介者の忌避作用などへの応用性も期待される。経皮・経口での吸収の実際の一端をつかむことができれば、塗布時の安全性についても議論できると考える。
研究成果の 発表	ACS Omega 2025 , 10, 19665–19674

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 4 月 17 日

採択番号	2025 共同-21		
研究部門	診断治療研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	白藤 梨可
研究課題名	人工感染マダニを用いた病原微生物伝播メカニズムの解析		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	まつの けいた 松野 啓太	北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所・准教授	
研究分担者	おはり ゆうま 尾針 由真	北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所・助教	
	みずま けいた 水間 奎太	北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所・博士研究員	
	いとう めぶき 伊藤 萌林	北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所・博士課程 大学院生	
	しらふじ りか 白藤 梨可	帯広畜産大学原虫病研究センター・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	マダニは吸血に乗じて多種多様な病原微生物を伝播する。特に、北海道に多く分布するシュルツェマダニ (<i>Ixodes persulcatus</i>) はヒトを好んで刺咬することから、公衆衛生上重要なベクターである。近年、シュルツェマダニがベクターと考えられる新興ウイルスが原因のエゾウイルス感染症が発生しているが、そのベクター能力は証明されていない。そこで本研究では、共同研究担当教員・白藤が樹立し、累代飼育しているシュルツェマダニを用いて、エゾウイルスのマダニ媒介性を実験的に証明する。		
研究経過の 概要	実験開始前に、提供されたシュルツェマダニの幼ダニを用いて、エゾウイルス・ペイジナイロウイルス・ボレリア属細菌を検出するリアルタイム PCR をそれぞれ実施し、コロニーが病原体に汚染されていないことを確認した。 次にシュルツェマダニの成ダニにマイクロインジェクションによってエゾウイルス培養液を直接接種し、マダニ体内でエゾウイルスが感染性を保ったまま保持される、あるいは増殖するかを確認した。ウイルス接種成ダニを AG129 マウス(エゾウイルス感染症のモデルマウス)に刺咬させたところ、AG129 マウスは体重減少を示し、肝臓でウイルスが増殖していることが確認された。次に、同じコロニー由来の若ダニを、エゾウイルス感染マウスから吸血させ飽血させた。この若ダニが脱皮し、成ダニとなることを確認した。現在、成ダニとなったウイルス感染シュルツェマダニ体内にウイルスが残存しているかを確認している。		
研究成果の 概要	シュルツェマダニおよびヤマトマダニ (<i>Ixodus ovatus</i>) にエゾウイルスを微量接種し、経時的に破碎してマダニ体内のウイルス RNA 量とウイルス力価を調べた結果、マダニ中でウイルスが増殖し、最低でも1ヶ月は保持されることが分かった。		

研究成果の 発表	なし。
-------------	-----

NRCPD-OUAVM Joint Research Report

Date: 2026.5.29

Project no: 2025-joint-22

1. Principal investigator

Name: Atambekova Zhyldyz

Position: Researcher

Affiliation: Kyrgyz Research Institute of Veterinary named after A. Duisheev, Kyrgyzstan

2. Project title:

Surveillance of clinical bovine babesiosis in Kyrgyzstan

3. Collaborating research group members at NRCPD

Name: Naoaki Yokoyama

Position: Professor

4. Research period

4/1/2025 – 3/31/2026, One year

5. Purposes and objectives

Bovine babesiosis is a severe disease in cattle caused by *Babesia* species. My recent survey conducted in collaboration with NRCPD detected *B. bovis*, *B. bigemina*, and *B. occultans* in cattle in Kyrgyzstan, indicating that clinical bovine babesiosis may be prevalent (Zhyldyz et al., 2023). In consistent with this assumption, local veterinarians often encounter cattle with clinical signs consistent with bovine babesiosis, such as fever, anemia, and hemoglobinuria. However, due to insufficient diagnostic knowledge, these cases often remain untreated, resulting in cattle deaths. To address this gap, the proposed study aimed to investigate clinical bovine babesiosis in collaboration with WOA Reference Laboratory for Bovine Babesiosis at NRCPD.

6. Outline of research process

The present study defined a case of bovine babesiosis as a cow with fever, anemia, and hemoglobinuria. Based on this definition, clinical examinations were conducted on 15 cattle from four provinces in Kyrgyzstan, including Chuy, Talas, Jalal-Abad, and Batken. Blood samples were collected, and DNAs were extracted. These DNA samples were transferred to NRCPD and screened for *B. bovis* and *B. bigemina*. In addition, the DNA samples were also screened using a newly developed *B. occultans*-specific PCR assay.

7. Outline of research achievements

- All 15 babesiosis-suspected cattle were infected with at least one *Babesia* species: six with *B. bovis*, six with *B. bigemina*, one with *B. occultans*, and two co-infected with *B. bovis* and *B. bigemina*.
- Sequencing analysis of PCR amplicons confirmed the PCR results.
- Bovine babesiosis was identified as a concern for cattle health in Kyrgyzstan.
- Researchers at the Kyrgyz Research Institute of Veterinary were trained on molecular diagnosis of bovine babesiosis.

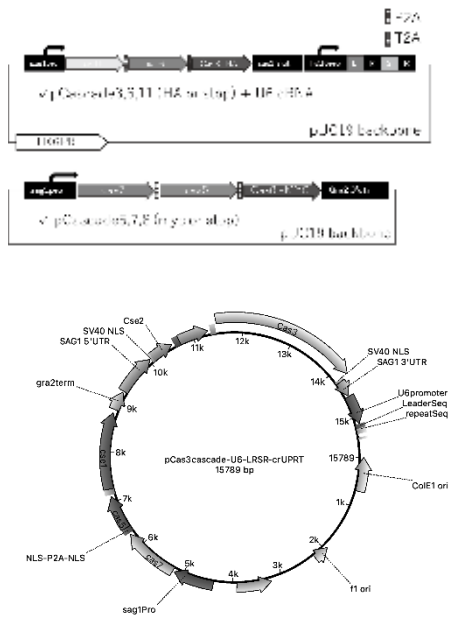
8. Publication of research achievements

None

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 5 月 26 日

採択番号	2025 共同-23		
研究部門	創薬研究部門	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	西川 義文
研究課題名	新規ゲノム編集 CRISPR/Cas3 系によるトキソプラズマの ゲノム"ごそつと"欠損方法の開発		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	すぎ たつき 杉 達紀	北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 国際協力教育部門・助教	
研究分担者	にしかわ よしふみ 西川 義文	帯広畜産大学原虫病研究センター・教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	トキソプラズマは人体、家畜において病状を引き起こす重要な病原原虫である。病原性の発露においては、原虫の様々な病原性因子が働く一方で、既知の病原性因子の多くは培養条件では必須ではない。すなわち、培養に必須でない遺伝子を次々に欠損していくことで高度に弱毒化された原虫の作出が可能である。病原性因子(および培養に必須でない遺伝子)はゲノム全体にちらばっており、時には非必須遺伝子の島を形成している。このような島を、一挙にまとめて欠損させることができれば、培養に不要な病原性領域を欠失した原虫を効率よく作出することが可能となる。 CRISPR/Cas3を用いたゲノム編集技術は、①標的配列を決定するガイド RNA が長く、特異性が確保しやすい、②標的位置の PAM 上流側において最大 100 kb 程度までの領域を欠損させることができる、という特徴を有する。本技術は哺乳類細胞での再構築およびゲノム編集利用が 2019 年に報告された新しいゲノム編集技術であり、原虫において導入された報告はこれまでにない。 本研究では、新しいゲノム編集技術である CRISPR/Cas3 をトキソプラズマに導入することを目的とする。また、本技術が原虫で導入された場合に、どの程度の割合・長さのゲノム欠損を誘導できるのかについて基礎的知見を蓄積する。さらに、「培養条件で不要なゲノム領域」について、Cas3 による一括欠損を試み、その応用可能性を検証する。		
研究経過の概要	R6 年度中に、Cas3 ゲノム編集に必要な構成因子を 2 つのプラスミドに分けてトキソプラズマにおいて発現させるシステムの構築を完了した。R7 年度は、すべての Cascade 複合体の発現カセットを単一プラスミド上に搭載した発現ベクターを新たに構築するとともに、遺伝子導入効率が高い RH 株をモデル株として用いることで、ゲノム編集効率を大幅に向上させた。実証試験では、ネガティブセレクションが可能な UPRT 領域をモデル領域として選択した。 具体的には、2 つの分割プラスミドシステムにおいて、ランダムな 1 kbp を超える欠損が誘導されることを確認したものの、10^6 個規模で遺伝子導入された原虫集団において観察された欠損イベントは、数クローン由来の限られたものとどまっていた。一方、すべての構成要素を単一プラスミド上に搭載した発現ベクターでは、プラスミド保有原虫を選択的		

	に濃縮することで、ゲノム編集を受けた原虫集団を 20–80%まで濃縮可能となった。 さらに、培養条件下で非必須遺伝子とされる SAG1 およびマルチコピー遺伝子である ROP5 群のゲノム領域について、Cas3 によるゲノム欠損を試み、その欠損様式について解析を進めている。
研究成果の概要	(1) CRISPR/Cas3 システム発現原虫の改良 R6 年度に構築した、2 つのプラスミドに 3 個ずつの Cascade 構成タンパク質を発現させるシステム（右図上段）を改良し、すべての構成要素を単一プラスミド上に搭載した発現ベクター（Cas3 All in one plasmid）を構築した（右図下段）。 この改変により、プラスミドが搭載する薬剤選択マーカーHXGPRT を利用して組換え原虫を選択することで、目的ゲノム領域に欠損を有する原虫を効率よく濃縮できるようになった。 UPRT ネガティブセレクションマーカー領域を標的とした試験では、HXGPRTを保有するMPA/XA 耐性原虫のうち、およそ 20–80%の原虫において FUDR 耐性原虫の出現を認めた（3 回の独立試行で検証）。 Cas9 を用いた場合には、ほぼ 100%の原虫でゲノム編集が成立することと比較すると編集効率は低い。しかしながら、標的遺伝子領域外の選択圧（プラスミド上の HXGPRT マーカーによる選択）のみで、標的ゲノム領域への欠損導入を十分な効率で達成可能である。 (2) in vitro 培養に非必須であるゲノム領域欠損の試み 上記システムでは、標的ゲノム領域の欠損導入がプラスミド側の選択マーカーのみで達成可能である。すなわち、標的ゲノム領域の性質にかかわらず、ゲノム編集原虫を濃縮できる可能性を示している。 そこで、培養条件下で非必須とされるモデル遺伝子として、SAG1 および ROP5 多重遺伝子島の 2 領域を選択し、guide RNA の設計およびそれを組み込んだ Cas3 All in one plasmidの構築を行った。これらのコンストラクトを導入した原虫について、プラスミドが搭載する HXGPRT マーカーを用いて薬剤選択を実施し、得られた耐性原虫ゲノムの解析を進めている。 その結果、薬剤選択後に長期間培養を行うと、ゲノム欠損を有する原虫の割合が減少することが明らかとなった。この結果は、ゲノム欠損そのもの、あるいは Cas3 コンプレックスの発現自体が原虫に対して負の選択圧となっている可能性を示唆している。そのため、ゲノム編集原虫を効率よく回収するための最適な培養期間および回収タイミングを決定することが、今後の課題として抽出された。 
研究成果の発表	国際学会 [1] Tatsuki SUGI, Kyoko HAYASHIDA, Junya YAMAGISHI, Yoshifumi NISHIKAWA Application of a CRISPR/Cas3 System for Kilobase-Scale Genomic Deletion in <i>Toxoplasma gondii</i>. Molecular Parasitology Meeting XXXVI, Sep 16, 2025(Poster)

令和 8 年 8 月 28 日 発行

帯広畜産大学 原虫病研究センター

〒080-8555 北海道帯広市稲田町西 2 線 13 番地

TEL (0155) 49-5642 (事務室)

FAX (0155) 49-5643



帯広畜産大学 原虫病研究センター

〒080-8555 帯広市稲田町西2線13番地
TEL: 0155-49-5642 FAX: 0155-49-5643
<https://www.obihiro.ac.jp/facility/protozoa/>

