

6. 寄生動物部

部長 久枝 一

概要

当部は、原虫及び蠕虫による感染症全般に係る基礎ならびに応用研究を行っている。疾患対象としては、赤痢アメーバ、ジアルジア、クリプトスポリジウム、ミクロスポリジアなどの腸管寄生性の原虫、アcantアメーバ等自由生活性アメーバ等原虫、トキソプラズマ、マラリア原虫などのアピコンプレクサ類原虫を含む単細胞真核生物である原生生物(原虫)による感染症と、アニサキス、トキソカラ、肺吸虫、条虫など多細胞真核生物である蠕虫による感染症が挙げられる。これら寄生虫感染症の検査・診断法の開発・評価、治療法の創成に繋がる基盤的な研究や国内外の現況把握のために、疫学・分子疫学調査を継続的に行った。また、これらの寄生虫症に関する依頼検査、レファレンス業務、研修、国際協力活動を行った。

第一室では、腸管原虫症、特に赤痢アメーバ症・ジアルジア症・クリプトスポリジウム症・サルコシスチス症の診断法開発や疫学・分子疫学研究を行った。また赤痢アメーバの病原性・オルガネラ・代謝に関する研究を展開した。また、トキソプラズマの感染機構や植物様代謝経路の解明を行った。同時に、原虫特異的代謝経路を標的とした創薬研究を行った。また、自由生活性アメーバの起こす角膜炎ならびにこれに媒介される細菌感染症に関する疫学・分子疫学・病因学的な研究を行った。

第二室においては、食品由来寄生蠕虫症(アニサキス症、顎口虫症、肺吸虫症、横川吸虫症、異形吸虫症、裂頭条虫症、テニア症、マンソン孤虫症など)、ならびに動物由来寄生蠕虫症(エキノコックス症など)を対象とし、遺伝子診断法や血清診断法開発のための基礎的研究、ならびに疫学的研究を行った。アニサキス症に関しては、感染源となる海産魚類に寄生するアニサキス種の地理的分布を調査した。肺吸虫症に関しては、国内外の症例に係わる感染源の解析・調査を進めた。野生鳥獣肉(ジビエ)を汚染する病原体(寄生虫・細菌)の検査法の構築とその方法による汚染実態の調査に取り組んだ。さらに、国内外の医療研究機関から送付された臨床検体(病理組織標本を含む)については、血清検査なら

びに遺伝子検査などを行い、検査・診断のサポートを行った。

第三室では、国際的に重要な寄生虫症、マラリア、シャーガス病などを主な研究対象としている。マラリアやシャーガス病は、現在日本ではもっぱら輸入感染症として問題になっているが、マラリアに関しては国内にもベクターとなるがハマダラカが生息しており、また近年は輸血を介する感染の危険性も報告されており、今後、再興感染症となる可能性を否定できない。そこで、これらの寄生虫症浸淫地との国際交流や気候・環境変化に伴う、国内での感染拡大の可能性を検討し、効果的防御法に関する研究を行った。特に、対象とする病原体の国内侵入と蔓延を阻止するうえで利用可能な検査・診断法の研究を重点的に進めているが、研究成果の一部は、実際に検疫業務や途上国での寄生虫症対策にも応用されている。さらに、原虫の細胞内侵入や病原性と関連する膜輸送に関する研究や原虫の増殖と休眠を規定する分子メカニズムの解析などの基礎研究を、赤痢アメーバ原虫・マラリア原虫・クルーズトリパノソーマなどを対象として進めた。

研究費としては厚生労働科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会二国間交流事業費、日本予防医学協会委託事業費等を取得した。

人事面では、野崎智義部長の退職に伴い10月に新部長として久枝 一が着任した。再任用職員として山崎 浩、杉山 広、客員研究員として川中正憲、大前比呂志、武田正倫、荒木 潤、高宮信三郎、熊澤秀雄、記野秀人、松田 肇、千種雄一、亀井喜世子、協力研究員として下川周子、渡辺恒二、柳川泰昭、川原史也、下河原理江子、黒木俊郎、岡本憲明、荒川京子、梅原梓里、坪川大悟、佐藤大竹マルセロ、二瓶 浩一、流動研究員として Ghulam Jeelani, Avik Mukherjee, Koushik Das、研究生・実習生として花館有希、丸茂このみ、渡辺菜月、Arif Nurkanto、福本準平、川野哲郎、鈴木桜織、Ratna Wahyuni、Rahel Wacker、高津正子、Yulia Anita、Sanjib Kumar Sardar が在籍し、研究等に従事した。更にインドネシアバイオテックセンター、BPPT からアイルランガ大学から Dwi Peni Kartikasari が共同研究員としてに

約2ヶ月間共同研究に従事した。非常勤職員として、是澤千鶴子、岡村登喜子、梅木優子、臨時研究補助員として松崎素道、今田美穂子、中曽根英子、荒木球沙、賀川千里、原将子、長谷川早悠里が在籍し、研究等に従事した。

業績

調査・研究

I. 検査法・診断法・不活性化法の開発

1. 原虫症診断法・検出法・不活性化法の開発

(1) 抗赤痢アメーバポリクロナル抗体の開発

赤痢アメーバ細胞表面抗原を認識するポリクロナル抗体を製作しその性能を評価した。免疫染色ではアメーバ栄養体の細胞周囲の良染が認められ、糞便試料中での検出が容易であった。さらにブロットイングまた ELISA 法などの免疫学的検出法にも利用可能であった。一方シストは無反応であった。タンパク質濃度として 500 アメーバ細胞相当/ml の検出感度が得られ、ジアルジア、クリプトスポリジウム抗原との交差は極めて低く、イムノクロマトへの応用も可能であることが示唆された。有用なポリクロナル抗体ではあるが、糖タンパク質を含む多様な抗原を認識するため実検体(糞便や肝膿瘍液)においては感度、特異性を確保するのは難しいことが予想され、抗体のモノクロ化が重要と考えられた。

[八木田健司、柳川泰昭(国立国際医療研究センターACC)]

2. 蠕虫症診断法・検出法の開発

(1) 実用化に向けた幼虫移行症複合検査キットの評価

幼虫移行症として重要なトキソカラ症、孤虫症、および顎口虫症の3疾患を同時に鑑別診断するため、抗体検査を目的としてイムノクロマト法を用いた複合型診断キットを作成しその評価を行った。キットに用いた抗原は、トキソカラ症と顎口虫症には recombinant 抗原を、孤虫症には生化学的に精製した native 抗原をそれぞれ用いた。また、抗体検出系は酵素系から金コロイド系に改良し、両者を比較した。その結果、いずれの幼虫移行症とも感度、ならびに特異性は酵素系のもので同等の結果が得られた。さらに、国内では希少感染症である肝蛭症の血清検査のために、肝蛭の recombinant 抗原を用いた診断キットの試作も行った。

[山崎 浩, Wanchai Maleewong, Pewpan I. Maleewong (タイ・コンケン大・医・寄生虫), 小林 薫, 高山勝好, 小林行治 (アドテック株式会社)]

(2) 寄生蠕虫の遺伝子検査

寄生蠕虫症における原因種の正確な鑑別や同定は、確定診断の根拠を与え、適切な治療を行うためにきわめて重要である。しかし、形態学的鑑別は、形態が類似した寄生虫の鑑別に高度な専門知識が要求される。さらに虫体の変性、あるいは石灰化した場合には、寄生虫の形態的特徴が失われ、同定・鑑別は一層困難となる。そこで、遺伝子解析に基づき寄生虫種を同定・鑑別する方法が最も正確であるために、臨床検体を研究材料として、網羅的な遺伝子鑑別法の確立も目的として実施してきた。今年度標的遺伝子として選択したのは、cytochrome c oxidase subunit 1 遺伝子 (cox1)、cytochrome b (cob)、NADH dehydrogenase subunit 2 (nad2) などミトコンドリアゲノムにコードされた領域などで、塩基配列に関する基礎的な情報を蓄積した。研究材料は当該部に依頼検査目的で国内外に由来する臨床検体(虫体や病理組織標本)を用いた。さらに、ホルマリン固定病理組織標本中に検出される寄生虫の鑑別法についても、寄生虫の種類ごとにプライマーの設定を含めた PCR 条件を詳細に検討した。解析した寄生虫の詳細はレファレンスの項に記載した。

[森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩]

(3) 紫外線ブラックライトを発する懐中電灯型装置を用いたアニサキス幼虫簡易検出に関する検討(続報)

アニサキスの幼虫に紫外線ブラックライトを照射すると、虫体の外被が自家蛍光を発するために、その検出が容易になることが知られている。懐中電灯のような小型照射装置も低価格で販売されており、これを用いても、魚の内臓や筋肉などの表面に付着するアニサキス幼虫が、効率的に検出された。ただ、筋肉内の虫体は蛍光を発せず、虫体は検出されなかった。そこで筋肉を包丁で細切し(3~5mm程度)、各細切片をガラスで挟んで蛍光を照射すると、アニサキス虫体が発光することを観察した。カツオのような筋肉が褐色の魚種でも発光を認めた。検査材料の調整に工夫を加える事で、紫外線ブラックライトによるアニサキスの検査が実施できる可能性が示された。

[杉山 広, 森嶋康之]

II. 疫学・型別・分子疫学的研究

1. 原虫症等の寄生虫症の分子疫学的研究・調査

(1) 水道水質の評価及び管理に関する総合研究－微生物分科会－

従属栄養細菌数の応用として、旧簡易水道配水池の従属栄養細菌数を測定した。配水池内部の水面上と下の内壁面より従属栄養細菌数を測定した結果、水面下の水道水が触れている部分は少なく、水面より上の触れていない部分の方が多数であった。残留塩素は有効と改めて認識した。消毒効果を低下させないように、適切な清掃と、塩素濃度の管理を徹底しなければならないと考えられた。トウガラシ微斑ウイルスの凝集沈殿-砂ろ過による除去率は各種水系感染症ウイルスと同程度であり、水道におけるウイルス指標としての活用が期待されている。大容量の試料水に対応可能な、ナノセラム陽電荷膜とタンジェンタルフローUF 膜を併用したウイルス濃縮法を構築した。浄水場Aにおいて、トウガラシ微斑ウイルスは、凝集沈殿-砂ろ過処理により 1.6-Log 減少し、塩素消毒により 0.2-Log (PCR 法評価) 減少した。この結果は、水系感染症ウイルスの 1.6-Log の減少と、4.7-Log 以上の不活化に相当し、合計で 6.3-Log 以上の処理性があつたと推察された。クリプトスポリジウム対策を目的とした、濁度 0.1 度以下の管理に否定的な意見が聞かれることがあり、現状を確認した。水道水質データベースによれば、浄水場出口の最高値濁度で 0.1 度の超過がわずかに認められた (3.9%、24 系統/611)。9 割以上は目標を達成できており、問題のある系統を丁寧に対応すべきと考えられた。高感度粒子計を用いたリアルタイムな処理工程の把握と、後 PAC を用いたいわゆる二段凝集の実施例について検討した。実際に小雀浄水場ではきめ細やかな制御を行い、清明な浄水の供給を達成していた。二段凝集と高感度粒子計の活用は、他の浄水場にも提案できる方法と考えられた。

[泉山信司、松下拓(北海道大学大学院工学研究院)、秋葉道宏(国立保健医療科学院)、春日 郁朗(東京大学大学院工学研究科)]

(2) 旧簡易水道配水池内の従属栄養細菌数の調査

水道事業体の管理する配水池は、一万トンを超える大規模なものから数十トンに留まるものまであり、中山間地域は小容量が多数の傾向にある。それら配水池の維持管理は指針等により示されているが、実際の運用は自治体ごとの判断によるのが現状である。本研究では、相当年数経過した配水池内部の従属栄養細菌数を検討した。残留塩素による細菌に

対する抑止は有効であり、維持管理の徹底が必要と改めて認識した。外見上では茶色の膜が付着し汚れているように見えても、水道水が触れている壁面からの検出はとでも少なく、触れていない部分の方が多かった。残留塩素による滅菌効果を考慮した水位の設定と、利用量に見合うダウンサイジングや、単に水を入れ替える清掃ではなく、沈殿物や内壁面の膜の除去が望ましいと考えられた。

[中嶋健二(浜松市上下水道部)、泉山信司]

(3) 配管内に付着した従属栄養細菌数の測定

水道の配水管は、地点によっては残留塩素が低い状態であることも考えられる。相当年数経過した配水管内部がどのような状態なのか、新築の引き込み工事にて採取される穿孔片から、従属栄養細菌数を指標として調査を行なってきた。配水管内は経年の如何に関わらず、適度な水流が確保され、遊離残留塩素の有効な水道水が存在していれば、従属栄養細菌の検出は少ないと判明した。経年劣化に伴い配水管に多少の形状の変化や、茶色の鉄錆のようなものの付着物が認められていたとしても、細菌の増殖する可能性はかなり低いと考えられた。

[中嶋健二(浜松市上下水道部)、泉山信司]

(4) アルミニウムとアルツハイマー病の関係、濁度 0.1 度管理の実態、クリプトスポリジウム対策を目的とした二段凝集と高感度粒子計活用の提案

クリプトスポリジウムは塩素消毒に抵抗性があることから、水道を介して大規模な集団感染を引き起こすことが問題となる。汚染の恐れが高い施設では、ろ過池またはろ過膜の出口の濁度を 0.1 度以下に維持することが可能なる過設備(急速ろ過、緩速ろ過、膜ろ過等)を整備し、濁度を常に 0.1 度以下に維持することが求められている。しかし藻類や凝集不良といった、クリプトスポリジウム以外の原因で 0.1 度が達成できないことがあり、濁度の対策に対して否定的な意見が出されることがある。かつて凝集剤由来のアルミニウム摂取が原因でアルツハイマー病を発症するとの仮説もあつたが、現在は否定的で、水道以外からの摂取が多いと考えられた。紫外線処理もあるが、配水系の汚れを防ぐ意味で、濁質の除去は重要と考えられた。濁度管理には、濁度計に加えて、より高感度な粒子計が利用可能である。処理の悪化を早期に見つける方法として、小雀浄水場の粒子計の活用例を検討した。

粒子数が増加傾向になると、ろ過濁度上昇時の対応と同様に、処理としては前 PAC 増量(通常の凝集沈殿処理におけるポリ塩化アルミニウムの増量)、後 PAC 注入(いわゆる急速ろ過前の二段凝集)、pH 調整、前塩素処理の強化等々を行い、濁度 0.00 度の良好な処理が維持されていた。

[泉山信司、浅野峰子(横浜市水道局小雀浄水場)]

(5)二種の抗クリプトスポリジウムモノクローナル抗体によるオーシスト二重染色

顕微鏡観察によるクリプトスポリジウムの判別の精度向上と判別作業の簡易化を目指し、抗原認識部位の異なる二種類の抗クリプトスポリジウム抗体を用いて、クリプトスポリジウムオーシストの二重染色を試みた。本年度は、二重染色に用いる抗体の選定と二重染色時の染色性の確認を行った。評価した3種の抗体のうち、二種(B2 および D8)が染色性に優れていた。両者を用いて二重染色を行ったところ、D8の蛍光強度が低かったものの、オーシストが両抗体に染色され、蛍光像が観察された。今後、染色条件のより詳細な検討、特異性の確認、実試料への適用と従来試験法との比較を行い、微分干渉像観察によらない、簡易な判別法としての確立を目指す。

[橋本温(県立広島大学)、泉山信司]

(6)pH10の温泉におけるモノクロラミン消毒

pH が高い温泉では遊離塩素消毒に困難をきたしており、代替方法として、結合塩素(モノクロラミン)による消毒に期待が寄せられている。これまで、pH8 ないし 9 の浴場施設では消毒効果が確認されているが、さらに高 pH における効果は未確認である。本研究では、pH10 程度の温泉施設において、モノクロラミン消毒の実証試験を行った。試験期間は6週間とした。試験前に1回、期間中は1週間に1回、営業終了後に浴槽水の採水および配管のふきとりを行い、レジオネラ属菌は検出されなかった。レジオネラ属菌増殖の温床となる自由生活性アメーバ、衛生指標菌である大腸菌群も不検出であった。一般細菌数と従属栄養細菌数は、モノクロラミン導入後に、いずれも減少した。モノクロラミン消毒は、pH10 程度の高 pH であっても効果があり、良好な衛生状態を維持することができた。

[柳本恵太、堀内雅人、山上隆也、植松香星、久田美子(山梨県衛生環境研究所)、森康則(三重県保健環境研究所)、長岡宏美(静岡県環境衛生科学研究所)、杉山寛治、田中

慶郎(株式会社マルマ)、市村祐二(ケイ・アイ化成株式会社)、泉山信司]

(7)赤痢アメーバ抗体検査試薬生産中止による派生動向への影響

2017年11月、間接蛍光抗体法「アメーバスポット IF」(シメックス・ビオメリュー、仏)製造中止により、国内で保険適用可能な赤痢アメーバ抗体検査が不可能となっている。IDWR によれば、第1週から第13週まで(およそ3月末まで)の赤痢アメーバ症(腸管と腸管外)届出数を年次で比較すると、2018年度の累積届出数は190、これは2015-2017までの同時期における累積届出数より25-40%少ない。特に腸管外アメーバ症に限ってみると2018年度届出数は7で、2015-2017の同時期より65-78%少ない。赤痢アメーバ症(腸管と腸管外)届出数は2017年度まで増加傾向にあり、2018年度の状況は赤痢アメーバ抗体検査数が大幅に減少した結果、抗体検査が確定診断に結びつく肝膿瘍などの腸管外アメーバ症が診断されず、それに伴い届出数も減少したものと考えられる。赤痢アメーバが原因でありながら診断されず原因不明となる症例の増加、また赤痢アメーバ症全体の neglect 化が懸念される。

[八木田健司]

(8)シカ肉サルコ污染の定量

ジビエとして利用が進むシカ肉が関与するサルコシスティスによる有症事例が近年報告されている。これまでの2つの有症事例のシカ肉について、少なくとも2種類の Sarcocystis が検出されている。そこで今回定量 PCR 系を開発し、それらの汚染量を定量的に評価した。その結果、筋肉内では多量に認められる小型シストを形成するタイプ(S.pilosa) は有症事例において 10^5 ブラディゾイト/筋肉gであり、これに近い汚染は野生シカにも認められた。一方、大型シスト形成タイプは小型タイプのおよそ1/100の存在量が示された。野生シカの Sarcocystis 汚染の評価に定量 PCR 系は有用と考えられ、ヒトの健康被害が特定の種、あるいはブラディゾイトの総量に関係するのか、今後の課題と思われた。

[八木田健司、青木佳代(滋賀県衛生科学センター食品細菌)]

(9)日本におけるトキソプラズマの分子疫学

ア. 沖縄由来高病原性クローンの解析

従来トキソプラズマには基本的に3つのクローン(タイプI-III)しか存在せず、またこれらのクローンはクローンごとにそれぞれ病原性や分離場所が異なっていることが報告され、トキソプラズマにおける分子タイピングの重要性の根拠となっていた。しかし最近南米を始め世界各地の分離株を用いた解析から、トキソプラズマは今まで考えられていたよりもう少し多様性が高いことが明らかになるなど、トキソプラズマの分子タイピング研究は新たなステージを迎えている。一方で、南北米および欧州以外の地域、特に日本を含むアジア地域のトキソプラズマの分子タイピングはほとんど解析されておらず、数少ない報告も古典的な3タイプを区別できるレベルに留まっており、十分なものとはいえない。我々は日本分離株の収集、遺伝子タイピング、全ゲノムの決定を順次進めているが、まず手始めとして非常に興味深い表現型を持つ沖縄分離株について先行して解析を行った。この株は、従来のタイピングによると弱病原性であるはずのタイプIIに近縁な日本独自ハプログループ(HG)であるにもかかわらず、マウスへの病原性は高病原性HGであるタイプIと同等であるという興味深いフェノタイプを持っていた。この株の既知の病原因子であるROP5, 16, 18について解析した結果、いずれの遺伝子も高病原型と一致しており、この株の高病原性の原因の一つである可能性が示唆された。またこの株はマウス同様ブタに非常に強い病原性を示した。通常、成長したブタはトキソプラズマに感染しても無症状の場合が多いが、本株を性成熟したブタに接種したところ重度の間質性肺炎を呈してへい死した。ブタにおけるトキソプラズマ症は本州では近年ほとんど報告されておらず、その発生はほぼ沖縄に限られる。この株だけでなく、本州では見られない食肉家畜に強い病原性を示す株が、他にも沖縄には分布している可能性がある。

[福本隼平、高島康弘(岐阜大学)、喜屋武向子(沖縄県衛生環境研究所)、永宗喜三郎]

イ. 本州由来高病原性クローンの解析

さらに我々は本州のネコから分離されたある株にも着目した。この株は、その遺伝子型が非病原性とされる TypeIII 株に極めて近かった。にもかかわらずシストをマウスに経口感染させたところ非常に強い病原性を示し、若齢のニワトリに感染させた場合も一部がへい死した。一方、1か月齢以上のニワトリやブタに感染させた場合は病原性を示さなかった。しかしいず

れも長期間にわたって抗トキソプラズマ抗体の産生がみられた。特にブタでは感染後6週間以上たってから抗体価の上昇が見られており、不顕性感染が成立していることがほぼ確実である。人への病原性は現時点ではっきりしないが、本株のように潜在的に強い病原性を持つ株が、ニワトリやブタといった食肉家畜に無症状のまま長期間持続感染するという事実は、食の安全上非常に大きな問題である。なおこの株は既知の病原性に関与する遺伝子がいずれも非病原型であった。このため、未知の病原性既定遺伝子を有しているものと思われる。現在、病原性規定遺伝子を探索中である。

[福本隼平、高島康弘(岐阜大学)、松崎素道、永宗喜三郎]

ウ. 日本由来トキソプラズマのゲノムワイドSNPs解析

今回新たに上述の2株を含む、北海道から沖縄まで日本各地から分離された6株のトキソプラズマについてゲノム情報を取得し、すでに報告されている世界各地の61株のゲノム情報と合わせて全ゲノムSNP解析を行った。1,847,338箇所所のSNPを用いた集団構造解析により、1株は系統Cに属するHG3の原虫株とほぼ同一であり、3株は系統Dに属するHG2の中で日本特異的な集団を形成していることが示された。残り2株はそれぞれ系統Aと系統Dとの類縁性が示されたが、既知HGとは一致せず、複数の系統間の交雑により成立した株だと推定された。そこで染色体を既知HGへの近縁性で塗り分けるChromosome Paintingを行ったところ、この沖縄由来の2株は既知HG間の交雑のみでは説明できず、7番目の未知系統との交雑により成立した株だと推定された。HG3近縁株は上述の通り既知のHG3株とほぼ同一の遺伝型であり、わずか1,806箇所の一塩基変異のみが認められた。しかしこの株はHG3株とは異なりマウスに対しシスト特異的な病原性を示すことから、未知の病原性因子の関与が疑われる。そこで一塩基変異に限らず、アミノ酸配列が変化する遺伝子を列挙したところおよそ100遺伝子に絞り込むことができた。今後、発現変動解析によって候補をさらに絞り込んだ後に機能解析を行うことで、食肉由来トキソプラズマ症に関わるであろう病原性因子の同定につながるものと期待される。沖縄県は人獣ともにトキソプラズマ症の発症数が多いが、その一因としてそもそも沖縄に分布するトキソプラズマの病原性が高いという可能性が考えられる。今回沖縄に未知系統との交雑に由来する原虫が分布していることが明らかになったが、この未知系統原虫そのものの素性は全く明らかでない。今後

はこの未知系統原虫およびそれに由来する交雑原虫をさらに探索し、それらの病原性の検討を行っていきたい。

[福本隼平、松崎素道、永宗喜三郎]

2. 蠕虫症等の寄生虫症の分子疫学的研究・調査

(1) 我が国のアニサキス症に関連する疫学調査

ア. ニシンにおけるアニサキス幼虫の寄生状況調査

2017年2および3月に都内の魚介類販売店3箇所で購入したニシン11尾を対象に、アニサキス幼虫の寄生状況を調べた。その結果、検査した11尾総てから合計166隻のアニサキス幼虫が検出された。1尾あたりの寄生数は2～50隻(平均15.1隻)で、このうちの4隻(4尾に由来)は筋肉から検出された。また刺身として販売されていたニシンも検査したが(約120切)、これらは総てアニサキス幼虫が陰性であった。筋肉からアニサキス幼虫が検出された個体もあることから、ニシンの生食にあたっては、事前に冷凍するなどの注意が必要と考えられた。

[杉山 広、森嶋康之]

イ. 回転寿司店のシメサバ寿司におけるアニサキス幼虫の寄生状況調査

2016年4～12月に都内の回転寿司店3箇所で購入したシメサバ寿司72検体を対象に、アニサキス幼虫の寄生状況を調べた。その結果、自家製のシメサバを使用する店舗では、購入して検査した40検体の内、7検体から合計14隻のアニサキス幼虫が検出された。1検体あたりの寄生数は1～3隻(平均2隻)で、このうちの3隻は生存しており、運動性があった(検出虫体はいずれも*A. simplex sensu stricto*)。一方で加工品のシメサバを用いた寿司を販売する店舗では、32検体を購入して検査したが、いずれもアニサキス陰性であった。

[常盤俊大、池 和憲(日獣大)、杉山 広、森嶋康之]

ウ. マアジにおけるアニサキス幼虫の寄生状況調査

日本海・東シナ海で漁獲され長崎港に陸揚げされたマアジを2016年1～12月に東京の鮮魚店で各月10尾ずつ購入し、検査の対象とした。その結果、陽性個体は65尾(54.2%)と予想外に多く、しかも陽性魚1尾あたりの寄生数も平均7.0隻(1～94隻)であった。幼虫はほとんどが内臓に寄生していたが、1尾の筋肉から幼虫が1隻検出された。検出虫体はすべて*A. pegreffii*と同定された(筋肉寄生の1隻も*A. pegreffii*)。

[常盤俊大、池 和憲(日獣大)、杉山 広、森嶋康之]

エ. アニサキス感染リスクに対する魚販売者の対応に関する調査・続報

鮮魚や加工品を取り扱う現場では、アニサキス幼虫をどのように検出・摘出し、アニサキス食中毒のリスクを軽減しているのか、自治体の担当者に尋ね(衛生研究所・保健所)、さらにウェブサイトからも情報の検索・収集を継続した。アニサキス幼虫を検出するためには、魚のフィレや切り身を肉眼で観察する「直接観察法」が適用されていた。紫外線ブラックライト照射するアニサキス検査装置(上述)を導入する店舗もあった。新鮮なうちに魚介類の内臓を摘出し、アニサキスの幼虫が魚の内臓から筋肉に移行することを防ぐという方法も採用されていた。内臓に接する部分の筋肉(ハラミ)をアニサキスの好寄生部位としてとらえ、切り取って捨てることも行われていた。さらに刺身・寿司には切り目を入れて、アニサキス幼虫を切断して提供するとの工夫を凝らす店舗も見掛けた。消費者に対しては、「アニサキス症にならないために十分な加熱と-20℃で48時間以上の冷凍が必要」との掲示を行う店舗があった。このような表示に反応して、冷凍品を選択して購入する消費者も見られた。

[杉山 広、森嶋康之]

(2) 愛知県におけるエキノコックス流行調査

2014年3月、愛知県阿久比町において捕獲されたイヌ1頭からエキノコックス(多包条虫)虫卵が検出され、北海道以外の都府県からは第二例目となる「犬のエキノコックス症」として届出がなされた。当該犬は知多半島において野生化したイヌの1頭であり、これらの個体群におけるエキノコックスの浸淫状況を知る目的で2015年度より流行調査を実施している。2017年度は3市町由来の4検体から陽性例が検出され、知多半島の一定の範囲においてエキノコックスがすでに定着したものと考えられた。

[森嶋康之、杉山 広、山崎 浩、八木欣平(北海道立衛生研究所)]

(3) 米国に分布する肝臓寄生の吸虫 *Amphimerus elongatus* に関する検討

アメリカ大陸にも後傘吸虫科 *Opisthorchiidae* に属する肝臓寄生の吸虫は分布する。本属の模式種は *A. ovalis* Barker, 1911 で、米国のミシシッピ川に生息するスベスッポンに由来

する。また米国には獣医学上の重要種として、ネコなどの哺乳動物から *A. pseudofelineus* (Ward, 1901)が検出され、さらに鳥類には *A. elongatus* Gower, 1939 が寄生することも知られている。そこでアメリカ大陸における *Amphimerus* 属吸虫の比較分類学的な検討を進めることを目的に、米国ウィスコンシン州のオークレア地区でブルーギルを採集し、*A. elongatus* のメタセルカリア検出に取り組んだ。得られたメタセルカリアを用いて各種動物への感染試験を行ったところ、本虫はニワトリだけでなく、ハムスターなどの哺乳類にも感染し、成虫にまで発育することを初めて確認した(既報ではマウス、ラットおよびネコが使用され感染は不成立)。現在、後輩吸虫科における本虫の分子系統関係の解析を進めている。

[杉山 広, 森嶋康之, 高木秀和(愛知医大), 板垣 匡(岩手大)]

(4)2016年に発生した旋毛虫集団食中毒事例において原因食品の保存・加熱等が発症率へ与えた影響の評価

一昨年末に茨城県で発生した旋毛虫症食中毒は、我が国で第4例目となる集団発生事例である。これまで国内で発生した本症集団事例はいずれもクマ肉を原因とするが、肉が生あるいは冷凍保管品の非加熱状態で提供された過去の3事例と異なり、本事例は原因肉に1回または2回の加熱処理が行われていたことが茨城県の調査で明らかになった。すなわち、2016年11月24~26日提供品は患者調理品、同11月29以降提供品は患者調理品を小分け冷凍保管し、提供の都度、解冻再加熱を行ったものである。そこでこれらの影響を評価するため、処理前後の発症率を検証した。

[森嶋康之, 杉山広, 山崎浩, 海野友梨(茨城県衛生研究所)]

III. 分類・同定・臨床

1. 皮膚病変を伴う Balamuthia 感染事例

アメーバ性脳炎の疑い症例(80歳男性)につき、遺伝子検査ならびに免疫組織学的検査を行い、Balamuthia 感染を確認した。本症例では皮膚組織の病変が確認されており、症例の医療機関では生検例を含めて5回病理検査を行ったが原因特定に至らなかった。感染研での検査では生検皮膚組織中に Balamuthia を確認しており、Balamuthia 感染では重要な外部所見とされる皮膚病変を伴う Balamuthia 感染として、本症例は貴重なケースとなった。本症例では肺のアメーバ感染も

確認され、中枢を含め播種性のアメーバ感染であったことが明らかとなった。また患者血清の Anti-Balamuthia IgG を ELISA で測定し、陽性であることも確認された。

[八木田健司]

2. 国内単離原虫株の薬剤感受性試験

(1) 赤痢アメーバのメロニダゾール感受性試験

国立国際医療研究センターを受診した赤痢アメーバ患者のうち、肝膿瘍患者、大腸炎患者、無症候性患者の膿瘍あるいは糞便から赤痢アメーバの無菌培養株を立ち上げた。臨床単離株の *in vitro* メロニダゾール感受性試験を行ったところ、これまで実験室株の HM1:IMSS cl6 より耐性を示す株は得られていない。

[柳川 泰昭(国立国際医療研究センター)、津久井 久美子、八木田 健司、小林 正規(慶応大学)、野崎 智義(東京大学)、中野 由美子]

(2) ジアルジアのメロニダゾール感受性試験

国立国際医療研究センターを受診したジアルジア症患者の糞便からシストを回収し、無菌培養の作製に成功した。臨床単離株の *in vitro* メロニダゾール感受性試験を行ったところ、実験室株の WB 株と同レベルの IC50 値を示した。

[柳川 泰昭(国立国際医療研究センター)、泉山 信司、中野 由美子]

IV. 生理・生化学・分子生物学

1. 原虫症の病原機構・生物学にかかる研究

(1) 原虫ゲノム情報の整備に関する研究

赤痢アメーバゲノムは 1,500 弱のコンティグに分割された状態で比較しづらいことから、その整備を優先して行った。PacBio で取得したゲノム配列の数百コンティグに対して、Chromatin conformation capture sequencing (Hi-C)の方法を適用した所、35 染色体相当(推定)にまで配列をつなぐことができた。すなわちアセンブリは劇的な向上を果たした。Companion を用いて遺伝情報のアノテーション(注釈)を進めた所、複数の遺伝子を含む領域単位が別の場所にも重複して存在する Segmental duplication が複数認められた。この領域単位の重複が、これまで配列のアセンブリが困難だった理由と考えられた。PBJelly を用いて配列のギャップ数十程度を埋めたが、まだ 100 程度は解消されず、今後の課題として

残った。多コピーの遺伝子の問題等の理解が可能となり、現時点で最も信頼性のある基準配列を得ることができた。赤痢アメーバの純培養 (axenic) は困難であり、国内分離株の収集の律速段階となっていたが、細菌との混合培養 (monoxenic) からの配列取得であっても有用であることが判明し、臨床分離株の配列取得も進めた。

[泉山信司、山崎浩 (寄生動物部)、川野哲郎、Dwi Peni Kartikasari、野崎智義 (東京大学大学院医学系研究科)]

(2) ハウスダストより検出された AAMs (アメーバ共生微生物) の遺伝子解析

日常的に暴露しているハウスダストの中には自由生活性アメーバが生残し、かつその中に共生体 AAMs をもつものが検出される。今回、その AAMs に関して 16SrRNA 遺伝子解析による同定を試みた。検出した AAMs は細菌あるいはリケッチャに属し、クラミジアは見られなかった。ハウスダスト AAMs には既知の AAMs および他の共生微生物との近縁関係が認められた。既知の病原微生物との近縁関係は見られなかったが、*Stenotrophomonas maltophilia* (ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、院内感染、菌血症、薬剤耐性) と高い相同性 (99%) を示すものもみられ、ハウスダスト AAMs にはヒトの健康に関連する可能性のある微生物との近似性が見られた

[八木田健司]

(3) レジオネラ属菌のアメーバ内生残性促進物質

難培養性のレジオネラ属菌を用いて、菌のアメーバ内生残および分裂増殖におけるファゴソーム形成およびライゾソーム融合の阻害剤効果を調べた。ファゴソーム内活性酸素産生を阻害するアポシニン、およびライゾソームの内部 pH を中性化しその加水分解酵素作用を阻害する塩基性アミンのクロロキンならびに塩化アンモニウムは、いずれもアメーバ感染率を増加させる効果が認められた。アポシニンと塩化アンモニウムによる同時暴露実験では、アメーバ感染率増加に明確な相乗効果は認められなかった。一方ヘパリンにこれらの物質との相乗効果の可能性が示された。難培養性レジオネラ属菌のアメーバ内増殖促進までは至らなかったが、その生残性を高めることが可能であることが示された。

[八木田健司、泉山信司]

(4) トキソプラズマの病原機構・生物学・代謝学にかかる研究

ア. トキソプラズマのカルシウム放出受容体様機能分子の探索

トキソプラズマの複雑な生活環のうち、滑走運動、侵入、そして宿主細胞からの脱出において Ca^{2+} 依存的な分子制御機構は極めて重要な位置を占めている。哺乳動物細胞において、 Ca^{2+} は主に ER に貯蔵され、ER から細胞質への Ca^{2+} 流出は inositol triphosphate receptor (IP₃R) と ryanodine receptor (RyR) が担っている。トキソプラズマにおいても生化学的な解析から IP₃R と RyR の存在が示唆されているが、ゲノム上にこれらのタンパク質のオルソログは見出されない。我々は IP₃R 阻害薬である 2-APB 耐性原虫を確立し、全ゲノム配列を決定することにより責任遺伝子候補を同定することができた。この遺伝子をノックアウトした原虫を作製したところ、原虫の増殖能、 Ca^{2+} 依存性タンパク質分泌能、および宿主細胞への侵入能、マウスへの病原性のいずれの形質も明らかに低下していた。また、運動性についても明らかな変化が認められた。現在細胞質内カルシウム濃度をモニタリングすることによってこの遺伝子の機能と細胞内カルシウム恒常性との関係を解析中である。

[松崎素道、松原立真 (筑波大学)、佐倉孝哉、永宗喜三郎]

イ. トキソプラズマのミトコンドリア・リクルート因子同定の試み
トキソプラズマは宿主細胞に侵入した後、宿主細胞機能を様々に修飾することが知られている。中でも特に形態学的に顕著な変化として、宿主のミトコンドリアや ER を原虫が増殖している寄生胞近辺に引き寄せる (リクルートする) という現象が昔からよく知られている。本研究では原虫由来のどのタンパク質が宿主オルガネラのリクルートに関わっているのかを解明するために、定量可能な質量分析法である iTRAQ を用いて宿主ミトコンドリアに特異的に結合するトキソプラズマ由来タンパク質の網羅的な同定を行った。さらにこれらのタンパク質が実際に宿主ミトコンドリアと共局在していることを免疫染色法により確認した。このようにして同定したリクルート因子候補遺伝子を実際にトキソプラズマにおいて強制発現させ、リクルート能力が亢進した遺伝子として 3 種類を同定することができた。これらの遺伝子のうち、先行して 1 つの遺伝子についてノックアウトを行ったところ、野生株に比べて明らかにリクルート能力が低下していた。現在既報のリクルート因子である MAF1 のノックアウト株も作成し、それぞれの異同について検討中である。

[福本隼平(筑波大学)、佐倉孝哉、永宗喜三郎]

(5) 赤痢アメーバの病原機構・生物学・代謝学にかかる研究
ア. マイトソーム分裂を制御するダイナミン関連タンパク質の
同定

赤痢アメーバは嫌気環境へ適応した進化により、ミトコンドリアが縮退し、ATP 産生能力を失った痕跡オルガネラ・マイトソームを持つ。このユニークなオルガネラの形成・維持機構を知るためオルガネラ分裂に関与すると考えられたダイナミン関連タンパク質 (dynamamin-related protein; DRP) の解析を行った。赤痢アメーバゲノムにコードされる 4 種類の DRP の局在を検討したところ、2 種類が細胞質、2 種類が核に局在した。細胞質に局在した DRP(DrpA, DrpB) についてマイトソーム分裂との関連を解析した結果、DrpA, B 共にマイトソーム分裂に関与すること、ヘテロダイマーを形成して機能することが示された。赤痢アメーバマイトソームの形成機構の一端を明らかにした。

[牧内貴志(東海大学)、Herbert Santos, 橋裕司(東海大学)
野崎智義(東京大学)]

イ. トロゴサイトーシス特異的 AGC キナーゼの同定

赤痢アメーバは生きた細胞をちぎり切りながら取り込み(トロゴサイトーシス)、死んだ細胞は丸呑みする(ファゴサイトーシス)。これらの過程を分ける分子機構はこれまで明らかでなかった。我々はフォスファチジルイノシトール 3-リン酸(PIP3) 分子の探索により見いだした AGC キナーゼの一つがトロゴサイトーシス特異的に機能することを見いだした。トロゴサイトーシスは免疫細胞でも報告されている。真核生物に根源的に重要な分子過程の制御に新しい知見を与えた。

[Somlata(Jawaharlal Nehru 大学・Jamia Millia Islamia 大学)、
津久井久美子、野崎智義(東京大学)]

ウ. 赤痢アメーバにおけるフォスファチジルイノシトール 3-リン酸(PI3P)エフェクターの同定、解析

赤痢アメーバにおいて貪食胞の成熟過程に PI3P の関与が示されている。しかし既知のエフェクタータンパク質は保存されていない。我々は赤痢アメーバ内因性の PI3P エフェクターとして sorting nexin (SNX)2 分子を同定した。これらは PXドメインのみで構成され、PI3P に特異的に結合した。GFP 融合タンパク質として発現させ、ライブイメージングを行ったところ、

生きた CHO 細胞貪食時、SNX1, SNX2 の順で貪食胞へ動員されるようであった。今後定量的な解析が必要である。さらに SNX1, 2 の遺伝子発現抑制株の樹立に成功した。これを用いて SNX が制御する細胞機能を明らかにしたい。

[渡辺菜月(筑波大学)、野崎智義(東京大学)、津久井久美子]

エ. 赤痢アメーバリソソーム酵素輸送受容体の機能解析

我々が同定した赤痢アメーバにユニークなリソソーム酵素輸送受容体 cysteine protease binding protein family (CPBF) について、病原性との関与を明らかにする目的で各遺伝子発現抑制株のマトリゲル侵入効率を評価した。ここから CPBF2 遺伝子発現抑制株で有意な侵入効率の低下が認められた。CPBF2 は α -amylase の一つを特異的にリガンドとする。よって amylase と赤痢アメーバの組織侵入に関連がある事が予想された。しかし CPBF2 遺伝子発現抑制株での総アミラーゼ活性はコントロール株に比べて変化しなかった。赤痢アメーバの代表的な α -amylase 3 遺伝子について遺伝子発現抑制株を作成し、マトリゲルへの侵入能力を評価したが、変化が見られなかった。以上よりマトリゲル侵入能力はアミラーゼ活性と独立した現象と考えられた。そこで CPBF2 遺伝子発現抑制株のトランスクリプトーム解析を行い、侵入能力変化の原因を明らかにしていく。また、CPBF のリガンド特異性を制御する分子機構を明らかにするため、小麦胚芽無細系を用いてレセプター、リガンドの同時発現による結合特異性を検討している。

[丸茂このみ(筑波大学)、高島英造(愛媛大学)、坪井敬文(愛媛大学)、志波智生(京都工芸繊維大学)、原田繁春(京都工芸繊維大学)、富井健太郎(産業技術総合研究所)、野崎智義(東京大学)、津久井久美子]

オ. 赤痢アメーバレトロマー複合体構成分子 Vps29 の金属配位による機能変化

レトロマー複合体の構成分子である Vps29 はメタロフォスファターゼ構造を取ることが知られている。そこで赤痢アメーバ Vps29 の構造解析から配位金属とアミノ酸を同定した。X 線構造解析と等温滴定型カロリメトリー (ITC) により、赤痢アメーバ Vps29 は亜鉛結合タンパク質であることが示された。また、金属結合ポケットの構造は他種生物のそれと異なることが示された。さらに亜鉛に配位するアミノ酸をアラニン置換した変

異体では金属配位の阻害が見られた。しかし亜鉛配位変異体でも他のレトロマー複合体構成分子、Vps26, Vps35との結合やシステインプロテアーゼ(CP)の分泌量に変化はなかった。一方で Vps29, Vps29mutant の発現は細胞内 CP 量を低下させた。以上から、Vps29 は他種生物同様金属タンパク質であるが、その配位はレトロマー複合体形成や CP 輸送に関与しない。しかし Vps29 の発現は CP 活性に影響を与えることから、レトロマーのシステインプロテアーゼ輸送に於ける役割が再度示された。

[Sunando Datta (インド科学教育研究所 IISERB)、渡辺菜月 (筑波大学)、野崎智義 (東京大学)、津久井久美子]

カ. 赤痢アメーバ新規薬剤開発に関する研究

新規赤痢アメーバ薬の薬剤ターゲットとしてコエンザイム A 合成系の解析を行った。CoA 合成に必要な pantothenate kinase (PanK), bifunctional phosphopantothenate-cysteine ligase/decarboxylase (PPCS-PPCDC), phosphopantetheine adenylyltransferase (PPAT), dephospho-CoA kinase (DPCK) を同定した。さらに PanK について解析を行い、生化学的特徴を明らかにし、系統解析を行った。また、PanK 遺伝子発現抑制株は増殖が著しく阻害されたことから、この酵素に対する阻害剤は抗赤痢アメーバ薬として有効であると考えられた。北里大学の天然物ライブラリー由来の 244 の構造既知化合物から PnaK 阻害剤をスクリーニングしたところ一つの化合物が PnaK への阻害活性を持ちながらヒト正常細胞(MRC-5)へは、低い毒性を示し、有効なリード化合物を得ることができた。

[Arif Nurkanto(東京大学)、Ghulam Jeelani(東京大学)、野崎智義(東京大学)]

キ. 赤痢アメーバ含硫アミノ酸代謝の解析

L-システインの新規合成経路は増殖、酸化ストレス防御等に重要な分子過程である。この経路に重要な不達の酵素、serine acetyltransferase (SAT)と cysteine synthase (CS)は哺乳動物に存在しない酵素であることから、重要な薬剤標的と考えられていた。赤痢アメーバにおける CS, SAT のアイソフォームの機能を明らかにすることを目的に実験を行った。CS1, 2, 3, SAT1, 2, 3 について遺伝子発現抑制株を作成したところ、CS は全ての遺伝子が同時に発現抑制され、SAT は特異的抑制株が作成された。CS, SAT3 発現抑制株はシステイン

除去培地で増殖抑制が観察されたが SAT1, 2 発現抑制株では増殖に変化は無かった。トランスクリプトーム解析、メタボローム解析より、CS と SAT3 は S-methylcysteine/cysteine 合成に関与する事が示された。さらにCSとSAT3の発現抑制は鉄硫黄クラスタータンパク質の発現上昇につながっていた。以上より、CS, SAT3 が有用な薬剤標的となることが示された。

[Ghulam Jeelani(東京大学)、佐藤暖(京都工芸繊維大学)、曾我朋義(慶応大学)、野崎智義(東京大学)]

ク. 赤痢アメーバオートファジーの解析

Atg5-12/16 複合体の赤痢アメーバにユニークな特徴

オートファジーは真核生物に広く保存する細胞内大規模分解機構の一つである。我々は赤痢アメーバの嚢子と栄養体のステージ変化においてオートファジーの関与を想定し、分子機構の解明を行っている。オートファジーのマーカー分子である Atg8 の脂質修飾に関与する Atg5/12-16 複合体を同定した。各分子は低いながら他種生物の Atg5, 12, 16 と相同性を示したが、このほかに Entamoeba ユニークな分子の存在が明らかとなった。さらに Atg5-12/16 複合体の構成分子の高発現や遺伝子発現抑制により一般に検出されない Atg5-8 conjugate の存在が示された。この複合体は Atg16 との結合したが Entamoeba ユニークな分子とは結合できなかった。よって Entamoeba ユニークな分子は Atg12 を介して複合体に結合していることが示唆された。

[宮本絵梨(筑波大学)、野崎智義(東京大学)、橋本哲男(筑波大学)、津久井久美子]

ケ. 赤痢アメーバ脂質輸送タンパク質の解析

真核生物の生存に必須な生体膜の成分である脂質は小胞体で合成され、各オルガネラに脂質輸送タンパク質により輸送されることが知られている。赤痢アメーバゲノムから同定された輸送タンパク質のうち、転写解析で発現のあった 11 のなかから 4 種類について高発現株、遺伝子発現抑制株を作成したところ、NLS を持つ一つのタンパク質は主に核局在を示した。この核局在はグルコース枯渇、低浸透圧条件下で 12 時間培養すると核から細胞質へ変化した。さらに組換え体を作成し、脂質への結合特異性を検討したところ、PI(4,5)P、PI4P、PI(3,4,5)P3、さらに phosphatidic acid, phosphatidyl serine への結合が観察された。以上より赤痢アメーバの核内

に脂質代謝が重要な役割を持つこと、飢餓ストレスへの応答が脂質結合性のタンパク質により制御される可能性を示唆した。

[Koushik Das, Ghulam Jeelani, 野崎智義]

コ. 赤痢アメーバ病原性に関与する AIG1 ファミリータンパク質の同定

赤痢アメーバ症の症状は多様であり、感染者の90%は無症候、9%が腸アメーバ症、1%がアメーバ性肝膿瘍を主とする腸管外アメーバ症を呈する。しかしどのようなメカニズムで発症、臓器特異性が規定されるかは明らかでない。そこで日本で分離された無症候性、腸アメーバ症の臨床分離株の比較ゲノム解析を行い、無症候性株で欠損している ORF を同定した。これを高発現させると細胞接着性が増強し、細胞表面に突起形成が促された。よって細胞骨格に関わる過程を制御していると考えられた。日本、台湾から収集した臨床検体の DNA から PCR 検査を行ったところ、無症候性キャリア由来の検体で有意にこの遺伝子の欠損が多く検出された。この遺伝子がコードする AIG1 ファミリータンパク質は GTPase であり、哺乳動物では GTPase of the immunity-associated protein (GIMAP)として知られ、免疫細胞の生死に関わるシグナル伝達に関与する。よって、赤痢アメーバにおいてもシグナル伝達に関与して病原性制御に関与すると考えられた。

[津久井久美子、関塚剛(ゲノムセンター)、海老根映美、Aleyla Escueta De Cadzi(フィリピン大学)、Dar-der Ji(陽明大学)、富井健太郎(産総研)、橋裕司(東海大学)、小林正規(慶応大学)、黒田誠(ゲノムセンター)、野崎智義(東京大学)]

サ. 赤痢アメーバの膜輸送: 小胞体からの輸送における EhRab8A の解析と EhRab8A 結合タンパク質 Cdc50 の同定
EhRab8A は赤痢アメーバの食食に必要な細胞表面タンパク質の輸送に関与している。小胞体に局在する EhRab8A の機能を解析するために、免疫沈降法を用いて EhRab8A の結合タンパク質の同定を行ったところ、リン脂質フリッパーゼの beta subunit である Cdc50 ホモログを同定した。定常状態では Cdc50 は赤痢アメーバの細胞表面に局在し、Cdc50 を大量発現させると Cdc50 は小胞体に局在した。さらに Cdc50 大量発現株はフォスフォコリンアナログのミルテフォシンに対する耐性を獲得したことから、EhRab8A は Cdc50 と小胞体で結合

することで積み荷タンパク質 P4-ATPase の選別に関わっていることが示唆された

[花館有希(筑波大学)、津久井久美子、野崎智義、中野由美子]

シ. 薬剤耐性赤痢アメーバの迅速単離法の開発

既存の薬剤耐性株に効果を示す新規薬剤開発の基盤的研究の一環として、DNA 複製酵素の校正機能を欠損させた変異型 DNA 複製酵素を発現させる形質転換赤痢アメーバを作製し、赤痢アメーバのミューテーター化を行った。このミューテーター赤痢アメーバからミルテフォシンに対する耐性原虫を薬剤選択したところ、短期間で高い IC50 を示すミルテフォシン耐性アメーバを単離することに成功した。ミルテフォシン耐性メカニズムはリーシュマニア原虫で詳細に解析が進められているが、赤痢アメーバの耐性メカニズムはリーシュマニア原虫とは異なり、酸化ストレス応答の獲得であることが分かった。

[中野 由美子、平井 誠(順天堂大)、Ghulam Jeelani(東京大学)、泉山 信司、川野 哲郎(東京大学)、花館 有希、Sandipan Ganguly(インド NICED)、野崎 智義(東京大学)]

ス. 新規糸状菌代謝産物 ovalicin の赤痢アメーバ肝膿瘍に対する治療効果

アメーバ赤痢の治療はメロニダゾール剤に依存しているため、薬剤耐性を持つ赤痢アメーバが出現する可能性がある。将来的な新薬の開発のために約7,000種の微生物培養液から、ヒト細胞に対する毒性が低く、かつ強力な殺赤痢アメーバ活性を示すものを探した結果、糸状菌の代謝産物 ovalicin を見出した。Ovalicin を赤痢アメーバ症肝膿瘍モデルハムスターに皮下投与するとメロニダゾールの1/10量の投与量で治療効果を示し、毒性もみられず、有効性を確認することができた。メチオニンアミノペプチダーゼが ovalicin のターゲットである可能性を形質転換赤痢アメーバの感受性によって示した。

[森 美穂子(北里大)、中野 由美子、柘植 聡志(北里大)、大村 智(北里大)、塩見 和朗(北里大)、野崎 智義]

セ. 天然物由来成分による抗原虫薬の開発

世界各地の寄生虫の流行地では、その地域社会で伝統的に使用されている薬草がある。赤痢アメーバとジアルジア原

虫の流行地に位置するインド国立下痢症研究所との共同研究により、下痢症に有効な薬草 *Nyctanthes arbor-trstis* から赤痢アメーバとジアルジア原虫の殺滅活性を示すウルソール酸を単離した。*in vitro* の感受性試験では、ウルソール酸はメトロニダゾールと同等の薬効を示した。ジアルジア原虫を感染させた動物モデルでは、一時的な治療効果が認められたものの、完治には至らなかった。現在、ウルソール酸の組織での効果を高めるために高分子ミセルへの胞埋を検討している。

[中野由美子、泉山 信司、Sandipan Ganguly (インド、NICED)、案浦 健、梅木 優子、川野哲郎、花館有希、野崎智義、赤池 敏広(再生医工学バイオマテリアル研)、後藤光昭(再生医工学バイオマテリアル研)]

(6) マラリア原虫の肝内型・赤内型寄生病原学に係る解析
ア. 寄生胞膜(PVM)を中心とした肝内型マラリア原虫-宿主間相互作用の解明

ハマダラカの吸血と共に注入されるマラリア原虫が最初に感染する肝細胞は、様々な排除応答が可能であるため原虫には巧妙な回避機構などが必要であると考えられるが、その詳細は未だほとんど明らかとなっていない。そこで原虫と宿主を隔てるインターフェイスである寄生胞膜(PVM)に着目し、この PVM を中心とした原虫-宿主間相互作用の解明を試みた。これまでに我々は、宿主オートファジーのマーカー分子 LC3 が肝内型マラリア原虫の感染初期に特異的に蓄積するが、原虫は分解されず生存することを見出した。そこで各種培養細胞を用いて、宿主細胞のオートファジー経路の活性化に必要な遺伝子欠損株の作製を行い、マラリア原虫を感染させ宿主 LC3 の蓄積を観察した。その結果、肝内型マラリア原虫への宿主 LC3 の蓄積は、宿主 Atg5 には依存的であるが、宿主 FIP200 には非依存的であることが明らかとなり、LC3 単体で原虫 PVM に蓄積する可能性が明らかとなった。今後、PVM に局在する原虫側分子の同定などを試みることで、詳細な分子メカニズムの解明を試みる。

[案浦健、荒木球沙、長谷川早悠里、川上泰(麻布大学)]

イ. 肝内型マラリア原虫の生存に重要な原虫特異的分子メカニズムの解明

宿主肝細胞内で増殖する肝内型マラリア原虫は、生存するために様々な特異的分子が必要であると考えられ

るが、その詳細はほとんど明らかとなっていない。我々は、Loss-of-function スクリーニング解析から、肝内型原虫に特異的な新規機能分子 NG2 を見出した。また NG2 の機能を明らかにするため、今井・富井ら(産総研)と共に推定構造解析を行ったところ、NG2 はトランスポーターである可能性が示された。NG2 の機能解析を行うため、培養細胞を用いてテトラサイクリン依存的に発現を誘導することができる NG2 過剰発現株の作製を試みた。NG2 発現ベクターの構築を行い、複数の培養細胞を用いて遺伝子導入を試みた。その結果、培養細胞により遺伝子導入効率ならびにテトラサイクリンによる発現誘導効率に大きな差があることが認められた。今後、これらの条件の最適化を行い、NG2 の原虫細胞内局在性や輸送基質の同定を試みることで、肝内型原虫の宿主内生存に果たす NG2 の役割を明確にする。

[案浦健、荒木球沙、長谷川早悠里、今井賢一郎(産業技術総合研究所)、富井健太郎(産業技術総合研究所)]

ウ. 肝内型マラリア原虫の増殖分子メカニズムの解明

マラリア原虫の増殖は、一細胞内に多数の核を有する「多核体形成」を行った後に、細胞分裂を行うユニークな増殖様式を行う。特に肝内型マラリア原虫は、短時間で最大数万もの原虫に増殖することから、その制御機構は極めて興味深い。分子メカニズムは未だほとんど明らかとなっていない。一般的な真核生物の増殖には様々な制御機構が報告されているが、ヒストンのエピジェネティックなコントロールによる制御が多く、真核生物で認められており、細胞の分化・多様性などの局面で重要な役割を担うことが知られている。マラリア原虫におけるヒストンのエピジェネティックな制御に関しては、メチル化阻害剤を用いた研究から発育ステージ間により異なる制御を担う可能性が示唆されているが、分子メカニズムに関してはほとんど明らかとなっていない。これまでに我々が詳細な *in silico* 解析を実施したところ、ヒストンメチル化を担う可能性のある新たな酵素遺伝子が検出された。そこで、この新規推定ヒストンメチル酵素遺伝子の機能を明らかにするため、遺伝子破壊株の作製と、発育ステージ特異的に強制発現を行う株の作製を試みた。その結果、全ての遺伝子改変株はいずれも野生型とは増殖速度などが明確に異なり、本新規酵素遺伝子は、マラリア原虫にとって重要な機能を持つことが

示唆された。今後、本酵素遺伝子の細胞内局在性の確認や、発育ステージ間での差を明確にすることでマラリア原虫におけるヒストンメチル化修飾が果たす役割を明らかにする。

[案浦健、荒木球沙]

エ. 休眠期マラリア原虫の解析にむけた新たな感染実験系の作出

ヒトのマラリアでは、原虫種により肝臓内に休眠体を形成することが知られており、根治しない限り再発を繰り返すため問題となっている。休眠期を生じる三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)は、感染できる宿主が極めて限定的であるため感染モデルが限られており、新たな研究開発を行う上で大きな障害となっている。そこで本研究では、*P. vivax* と様々な点で類似するサルマラリア原虫 *P. cynomolgi* (ゲノムの相同性が90%以上と系統的に最も近縁の原虫種で、肝内休眠体の形成や赤内期増殖サイクルなど生物学的性状も極めて類似)を用いて、霊長類を用いた新たなマラリア感染 *in vivo* と *in vitro* モデル作出(特にハマダラカからの感染モデルの作出)を、霊長類医科学研究センターと連携することで実施した。その結果、*P. cynomolgi* がハマダラカ体内で高効率に増殖できる実験系の作出に成功し、肝内期・休眠期の解析に必須である大量のスポロゾイトの産生系に成功した。現在、これらのスポロゾイトを用いて、実験用ニホンザルを用いた感染実験と各種肝細胞を用いた感染実験を行っている。今後、これらから得られる材料を用いて、電子顕微鏡などを用いた研究へと発展させることで詳細な解析を行い、新薬開発・ワクチン開発の発展に付与する分子基盤を明らかにする。

[案浦健、荒木球沙、長谷川早悠里、川合覚(独協医大)、保富康宏(医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター)]

オ. 赤内型マラリア原虫の感染赤血球経への輸送機構の解析

赤血球の中に寄生するマラリア原虫は、感染赤血球に多くの抗原タンパク質を輸送するが、感染赤血球への抗原タンパク質の輸送機構は十分に解明されていない。真核生物の膜輸送の分子スイッチとして Rab GTPase が挙げられ、マラリア原虫を含むアピコンプレキサ門原虫には、N 末端側がアシル化された特殊な Rab5b GTPase が存在する。PfRab5b は寄生細胞の感染赤血球側に輸送されることから、PfRab5b に制御される特殊な輸送経路の同定を目指し、共免疫沈降法による結

合タンパク質の網羅的探索を試みた。その結果、ゴルジ体に局在するタンパク質 Sec7, Arf1, Rab1 GTPase の他、寄生細胞に局在す膜タンパク質の ETRAMP10.2, Pfs16 のを同定した。中でも、Arf1, Rab1 GTPase は Rab5b と細胞内局在が一致し、マラリア原虫の小胞体—ゴルジ体間輸送に関わる因子が、Rab5b 依存的経路にも関与していることが示された。

[北園和泉(筑波大学)、平井智浩(筑波大学)、永宗喜三郎、野崎智義、中野由美子]

2. 蠕虫症の病原機構・生物学にかかる研究

(1) 蠕虫ゲノム情報の整備に関する研究

Dibothriocephalus 属条虫類はヒトに寄生する重要な種を含むグループであり、その代表種である日本海裂頭条虫 (*Dibothriocephalus nihonkaiensis*, syn. *Diphyllobothrium nihonkaiense*) は日本で発見された種であるにもかかわらず、本種に関するゲノム情報は乏しい。そこで、患者から得られた日本海裂頭条虫を材料にゲノム解析を行った。ゲノム DNA から 450 bp と 650 bp の 2 種のライブラリーを調製し、Illumina HiSeq X を用いてシーケンシングを行った。アセンブルの結果、ゲノムサイズは 640 Mb (68,000 コンティグ) に達し、近縁種である広節裂頭条虫 (*Dibothriocephalus latus*, syn: *Diphyllobothrium latum*) のゲノムサイズ 531Mb よりわずかに大きかった。

[山崎 浩、泉山信司、野崎智義(東京大学大学院医学系研究科)]

V. 免疫学的検討

1. 病原アメーバ排除に関わる腸管免疫の解析

腸アメーバ症は下痢症の主要原因であるが、適切な動物モデルがないことから宿主とアメーバ間の相互作用の研究は進んでいない。我々が樹立した腸アメーバ症のマウスモデルを使って、赤痢アメーバだけでなく近縁のモシユコフスキアメーバの病原性を発揮することを明らかにした。病原性の異なる両者のアメーバを用いて、防御応答の解明を試みた。CBA/J マウスに赤痢アメーバを感染させると、症状は示すことなく慢性感染を生じる。一方でモシユコフスキアメーバは体重減少や下痢を伴うが、感染後10日目には排除される。組織学的に腸管上皮細胞のアポトーシスが顕著な組織傷害も見られる。これらのマウスでは、NKG2D を発現する腸管上皮間 Tリンパ球が、またパイエル板には IFN- γ を産生する CD4+

T 細胞が増加していた。IFN- γ 欠損マウスでは、モシユコフスキーマーバが感染しても、激しい症状は見られなかった。また、腸管組織の傷害やアマーバの排除も起こらなかった。以上の結果から、IFN- γ がモシユコフスキーマーバによる症状の発現とアマーバの排除に必須であることが明らかとなった。さらに、IFN- γ 欠損では NKG2D の増加も見られなかったこと、通常のマウスで NKG2D を阻害することで腸組織傷害もアマーバの排除も見られなくなることから、IFN- γ の作用は NKG2D の発現を介することも分かった。このように、IFN- γ による新たなアマーバ排除のメカニズムを明らかにできた。

[下川周子(群馬大学)、久枝 一]

2. 腸管寄生性線虫に対する新規防御メカニズムの解明

肥満細胞は腸管寄生虫の排除に重要な役割を果たすことが知られているが、その防御メカニズムの詳細はよく分かってなかった。我々は、遺伝的に肥満細胞が増えているマウスでは腸管寄生虫線虫 *Heligmosomoides polygyrus* (Hp) に対して強い抵抗性を持つこと、感染時に 2 型自然免疫リンパ球(ILC2)が増加していることを見出した。ILC2 は感染早期の寄生虫感染に対する防御を担う自然免疫系の細胞として同定され、その活性化にはインターロイキン 33 (IL-33) が必須である。この抵抗性のマウスでは、肥満細胞が IL-33 を産生することで ILC2 を活性化することが明らかになった。肥満細胞は Hp の感染直後に生じる腸管上皮細胞の損傷に伴い放出された ATP に反応し IL-33 を産生する。これらの結果から、これまで知られていなかった肥満細胞の新たな機能として、「腸管寄生虫に対する自然免疫の発動」が明らかになった。

[下川周子(群馬大学)、久枝 一]

レファレンス業務

I. 衛生微生物技術協議会・レファレンスセンター会議
第 38 回衛生微生物技術協議会研究会において寄生虫に関するレファレンスセンター関連会議を行った。[津久井久美子、永宗喜三郎、森嶋康之、杉山広]

II. 原虫類のリファレンス活動

感染研および外部共同研究機関(医療機関、地方衛生研究所等)の行う調査研究から得られる材料をもとに各種原虫類の分離株の収集を行っている。具体的には分離株の遺伝子

型を調べ、その結果を共同研究者側に還元するとともに、固定標本、DNA あるいは培養可能な場合は病原体として保存を行っている。[八木田健司、泉山信司、津久井久美子、永宗喜三郎]

台湾 CDC・陽明大学との共同研究により赤痢アマーバの疫学、分子疫学研究を継続して行った。台湾 CDC より供与された無症候性シストキャリアの検体由来の赤痢アマーバ株 2 株のゲノムデータの解析を進めた。

[津久井久美子、泉山信司、川野哲朗(筑波大学)、野崎智義(東京大学)、Dar-der Ji (陽明大学)]

マラリアについては、外部の医療機関からマラリア原虫の種同定の検査依頼と診断についての相談を3件受け入れ、形態検査の再確認と遺伝子検査を併用して同定した。

[案浦健、中野由美子]

III. 蠕虫類のレファレンス活動

平成 29 年度には計 60 件の寄生虫症依頼検査があり、うち 37 件が寄生虫症と確定診断された。

(1) 免疫学的方法による寄生虫症検査

線虫 8 種(ドロレス顎口虫、犬回虫、犬鉤虫、アニサキス、豚回虫、犬糸状虫、広東住血線虫、旋尾線虫 Type X)、条虫 4 種(有鉤囊虫、マンソン弧虫、多包虫、単包虫)、吸虫 6 種(ウェステルマン肺吸虫、宮崎肺吸虫、肝蛭、肝吸虫、日本住血吸虫、マンソン住血吸虫)の抗原を用いた抗体検査が可能であるが、エキノコックス症と有鉤囊虫症については、それぞれ市販のウェスタンブロット法によるキットを用いた。トキソカラ症、肺吸虫症、およびマンソン孤虫症に関しては、当部で開発したイムノクロマト迅速血清検査キットを用いた。免疫学的検査依頼件数 27 検体のうち、エキノコックス症と旋尾線虫幼虫移行症で各 3 検体、有鉤囊虫症とトキソカラ症で各 1 検体に特異抗体が検出された。

[森嶋康之、杉山 広、山崎 浩]

(2) 遺伝子解析等による寄生虫症検査

各種臨床検体中に見出された虫体(様物)の同定依頼数は 33 件あり、遺伝子の塩基解析結果もしくは形態学的観察に基づいて種の同定を行った。その結果 29 例が寄生虫で、遺伝子解析では、条虫症:日本海裂頭条虫(12)、無鉤条虫

(7)、アジア条虫(2)、多包条虫(2)、有鉤条虫(2)、連節条虫(1)、線虫症:*Pseudoterranova decipiens* sensu lato(2)、形態学的観察では線虫症:豚腎虫(1)であった。

[森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩]

研修業務・審議会など

平成 29 年度水道クリプトスポリジウム試験法実習(国立保健医療科学院主催)にて、水道原水からのクリプトスポリジウム、ジアルジア検出の実習を行った(7 月)。[八木田健司、泉山信司]

「平成 29 年度食品衛生危機管理研修」、講義内容「寄生虫による食中毒」、国立保健医療科学院、平成 29 年 10 月 [杉山 広]

「平成 29 年度 FETP 初期研修」、国立感染症研究所 感染症疫学センター、講義内容「性感染症としてのアメーバ赤痢と輸入感染症としてのマラリア」場所国立感染症研究所戸山庁舎、平成 29 年 4 月 [中野由美子]

「平成 29 年度感染症検査技術研修会」、講義内容「マラリア概論と簡易検査キット」国立感染症研究所村山庁舎、平成 28 年 6 月 [案浦健、中野由美子]

国際協力関係業務

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 原著論文、総説(欧文)

Shimokawa C, Senba M, Kobayashi S, Kikuchi M, Obi S, Olia A, Hamano S, and Hisaeda H. Intestinal inflammation-mediated clearance of amebic parasites is dependent on IFN- γ . *J. Immunol.* 200 (3): 1101-1109, 2018. doi: 10.1049/jimmunol.1700806.

Nagayasu E, Aung MPPTH, Horitiwakul T. Hino A, Tanaka T, Higashiarakawa M, Olia A, Taniguchi T, Win SMT, Ohashi I, Odongo-Aginya EI, Aye KM, Mon M, Win KK, Ota K, Torisu Y, Panthuwog S, Kimura E, Palacpac NMQ, Kikuchi T, Hirata T, Torisu S, Hisaeda H, Horii T, Fujita J, Htike WW,

and Maruyama H. A possible origin population of pathogenic intestinal nematodes, *Strongyloides stercoralis*, unveiled by molecular phylogeny. *Sci. Rep.* 7(1):4844. doi: 10.1038/s41598-017-05049-x.

Shimokawa C, Kanaya T, Hachisuka M, Ishiwata K, Hisaeda H, Kurashima Y, Kiyono H, Yoshimoto T, Kaisho T, and Ohno H. Mast cells are crucial for induction of group 2 innate lymphoid cells and clearance of helminthic infections. *Immunity* 46(5): 863-874.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.017.

Matsui T, Maeda T, Kusakabe S, Arita H, Yagita K, Morii E, Kanakura Y. A case report of granulomatous amoebic encephalitis by Group 1 *Acanthamoeba* genotype T18 diagnosed by the combination of morphological examination and genetic analysis. *Diagn Pathol.*;13(1):27. 2018

Takei K, Toyoshima M, Nakamura M, Sato M, Shimizu H, Inoue C, Shimizu Y, Yagita K. An Acute Case of Granulomatous Amoebic Encephalitis-Balamuthia mandrillaris Infection. *Intern Med.*;57(9):1313-1316, 2018

Andrab, S.B.A., Tahara, M., Matsubara, R., Toyama, T., Aonuma, H., Sakakibara, H., Suematsu, M., Tanabe, K., Nozaki, T., Nagamune, K. "Plant hormone cytokinins control cell cycle progression and plastid replication in apicomplexan parasites." *Parasitol. Int.* 2017, 67 (1), 47-58

Shuralev, E.A., Shamaev, N.D., Mukminov, M.N., Nagamune, K., Taniguchi, Y., Saito, T., Kitoh, K., Arleevskaya, M., Fedotova, A.Y., Abdulmanova, D.R., Aleksandrova, N.M., Efimova, M.A., Yarullin, A.I., Valeeva, A.R., Khaertynov, K.S., Takashima, Y. "Toxoplasma gondii seroprevalence in goats, cats and humans in Russia." *Parasitol. Int.* 2018, 67 (2), 112-114

Takemae, H., Kobayashi, K., Sugi, T., Han, Y., Gong, H., Ishiwa, A., Recuenco, F. C., Murakoshi, F., Takano, R., Murata, Y., Nagamune, K., Horimoto, T., Akashi, H., Kato, K.

- “*Toxoplasma gondii* RON4 binds to heparan sulfate on the host cell surface.” *Parasitol. Int.* 2018, 67 (2), 123-130
- Kamikawa, R., Yazaki, E., Tahara, M., Sakura, T., Matsuo, E., Nagamune, K., Hashimoto, T., Inagaki, Y. “Fates of Evolutionarily Distinct, Plastid- type Glyceraldehyde 3-phosphate Dehydrogenase Genes in Kareniacean Dinoflagellates.” *J. Eukaryot. Microbiol.* 2018 *in press*
- Nakada-Tsukui K., Sekizuka T, Sato-Ebine E, Escueta-de Cadiz A, Ji DD, Tomii K, Kuroda M, Nozaki T. AIG1 affects in vitro and in vivo virulence in clinical isolates of *Entamoeba histolytica*. *PLoS Pathog.* 14:e1006882.(2018)
- Srivastava VK, Yadav R, Watanabe N, Tomar P, Mukherjee M, Gourinath S, Nakada-Tsukui K., Nozaki T., Datta S. Structural and thermodynamic characterization of metal binding in Vps29 from *Entamoeba histolytica*: implication in retromer function. *Mol Microbiol.*106:562-581.(2017)
- Somlata, Nakada-Tsukui K., Nozaki T. AGC family kinase 1 participates in trogocytosis but not in phagocytosis in *Entamoeba histolytica*. *Nat Commun.* 8;101. (2017)
- Makiuchi T, Santos HJ., Tachibana H, Nozaki T. Hetero-oligomer of dynamin-related proteins participates in the fission of highly divergent mitochondria from *Entamoeba histolytica*. *Sci Rep.* 7:13439. (2017)
- Kawano T., Imada M, Chamavit P, Kobayashi S, Hashimoto T, Nozaki T. Genetic diversity of *Entamoeba*: Novel ribosomal lineages from cockroaches. *PLoS One.* 12:e0185233. (2017)
- Jeelani G, Sato D, Soga T, Nozaki T. Genetic, metabolomic and transcriptomic analyses of the de novo L-cysteine biosynthetic pathway in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Sci Rep.* 7:15649. (2017)
- Kudo T, Fujioka A, Korenaga M, Yamasaki H, Morishima Y, Sugiyama H, Nakajima H & Sano S. Molecular identification of intramuscular and subcutaneous *Spirometra erinaceieuropaei* sparganosis in a Japanese patient. *J Dermatol* 44, e138-e139, 2017.
- Fukumoto SI, Yamada S, Fushikida M, Toyada S, Nishikawa T, Higuchi H, Ueno H, Ueda H, Sugiyama H & Morishima Y. Natural larval *Echinococcus multilocularis* infection in a Norway rat, *Rattus norvegicus*, captured indoors in Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci* 79, 1857-1860, 2017.
- Ikuno H, Akao S, Yamasaki H. Epidemiology of *Diphyllobothrium nihonkaiense* Diphyllbothriasis, Japan, 2001-2016. *Emerg Infect Dis* 24, 1428–1434, 2018.
- Tsuboi M, Hayakawa K, Yamasaki H, Katanami Y, Yamamoto K, Kutsuna S, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N, Kato Y. Clinical characteristics and epidemiology of intestinal tapeworm infections over the last decade in Tokyo, Japan: A retrospective review. *PLoS Negl Trop Dis.* 12; e0006297, 2018.
- Yamasaki H, Izumiyama S, Nozaki T. Complete sequence and characterization of the mitochondrial genome of *Diphyllobothrium stemmacephalum*, the type species of genus *Diphyllobothrium* (Cestoda: Diphyllbothriidae), using next generation sequencing. *Parasitol Int.* 66; 573-578, 2017
- Cai YC, Chen SH, Yamasaki H, Chen JX, Lu Y, Zhang YN, Li H, Ai L, Chen HN. Four human Cases of *Diphyllobothrium nihonkaiense* (Eucestoda: Diphyllbothriidae) in China with a brief review of Chinese cases. *Korean J Parasitol*, 55; 319-325, 2017.
- Tokiwa T, Kobayashi Y, Ike K, Morishima M, Sugiyama H. Detection of anisakid larvae in marinated mackerel sushi in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis* 71, 88-89, 2018.
- Singh TS, Zaman FA, Sugiyama H. Epidemiology and laboratory diagnosis of paragonimiasis. *Inter J Current Med Applied Sci* 16, 17-27, 2017

- Cevallos W, Fernandez-Soto P, Calvopina M, Fontecha-Cuenca C, **Sugiyama H**, Sato M, Lopez Aban J, Vicente B, Muro A. LAMPimerus: A novel LAMP assay for detecting *Amphimerus* sp. DNA in human stool samples. *PLoS Negl Trop Dis*, 19; 11(6):e0005672, 2017
- Calvopina M, Romero-Alvarez D, Macias R, **Sugiyama H**. Severe Pleuropulmonary paragonimiasis caused by *Paragonimus mexicanus* treated as tuberculosis in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 96, 97-99, 2017
- Sun MM, Liu GH, Ando K, Woo HC, Ma J, Sohn WM, **Sugiyama H**, Zhu XQ., Complete mitochondrial genomes of *Gnathostoma nipponicum* and *Gnathostoma* sp., and their comparison with other *Gnathostoma* species. *Infect Genet Evol* 48, 109-115, 2017
- Tomizawa R, **Sugiyama H**, Sato R, Ohnishi M, Koizumi N, Male-specific pulmonary hemorrhage and cytokine gene expression in golden hamster in early-phase *Leptospira interrogans* serovar Hebdomadis infection, *Microb Pathog* 111, 33-40, 2017
- Asakura H, Kawase J, Ikeda T, Honda M, Sasaki Y, Uema M, Kabeya H, **Sugiyama H**, Igimi S, Takai S, Microbiological Quality Assessment of Game Meats at Retail in Japan, *J Food Prot*, 80, 2119-2126, 2017
- Asakura H, Ikeda T, Yamamoto S, Kabeya H, **Sugiyama H**, Takai S. Draft genome sequence of five Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from wild deer in Japan. *Genome Announc*. 5(9). pii: e01455-16, 2017
- Wacker R, Eickel N, Schmuckli-Maurer J, **Annoura T**, Niklaus L, Khan SM, Guan JL, Heussler VT. LC3-association with the parasitophorous vacuole membrane of *Plasmodium berghei* liver stages follows a noncanonical autophagy pathway. *Cell Microbiol*. 19(10). e12754. 2017
- Dibyendu Raj, Punam Chowdhury, Rituparna Sarkar, Yumiko Saito-Nakano, Keinosuke Okamoto, Shanta Dutta, Tomoyoshi Nozaki, Sandipan Ganguly. Pyruvate Protects Giardia Trophozoites from Cysteine-Ascorbate Deprived Medium Induced Cytotoxicity. *Korean J Parasitol*. (2018) 56(1):1-9.
2. 原著論文、総説(和文)
- 橋本温、土岡宏彰、泉山信司、中野勲、遠藤卓郎、最確数法を用いた簡便なクリプトスポリジウム計数法の開発、環境技術、46 巻 (2017) 11 号 p. 601-608
- 永宗喜三郎** 「トキソプラズマ感染症診断法」小児内科 2017, 49:564-567
- 福本隼平、**永宗喜三郎** 「トキソプラズマが宿主細胞のオルガネラを引き寄せるメカニズム」医学と薬学 2017, 74: 1217-1220
- 津久井久美子、**野崎智義** 寄生性原虫におけるオートファジーの多様性 実験医学 35 (15), 2609-2618, 2017 10月号増刊
- 山崎 浩、森嶋康之. 日常検査で役立つ寄生虫・原虫検査法 5. 虫体鑑別. *メディカル・テクノロジー*45, 496-501, 2017.
- 山本徳栄, 近真里菜, 伊佐拓也, 根岸努, 森芳紀, 前野直弘, 小山雅也, 森嶋康之. 埼玉県内のイヌとネコにおける腸管寄生虫類の保有調査:2008-2016 年. *医学検査* 66, 493-499, 2017.
- 杉山 広, 森嶋康之, 山崎 浩. シロサケおよびサクラマスにおけるアニサキス幼虫の寄生状況調査. *Clin Parasitol* 28, 32-35, 2017.
- 森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩, 八木田健司, 深谷節子, 海野友梨, 綿引一裕, 佐藤要介, 武藤和弘, 板本陽. 茨城県において 2016 年末に発生した旋毛虫による集団食中毒事例. *Clin Parasitol* 28, 45-47, 2017.
- 馳 亮太, 鈴木啓之, 矢野勇大, 山崎 浩, 森嶋康之, 杉山 広. 国内感染によるアジア条虫症の 1 例. *Clin Parasitol*

28, 96-98, 2017.

山崎 浩, 森嶋康之, 杉山 広, 是永正敬, 巖 基善. わが国における孤虫症の原因種について. *Clin Parasitol* 28, 99-102, 2017.

山崎 浩, 森嶋康之, 杉山 広. わが国における条虫症の発生状況. *病原微生物検出情報* 38, 74-76, 2017.

杉山 広, 柴田勝優, 森嶋康之, 山崎 浩. わが国における肺吸虫症の発生現況 *病原微生物検出情報* 38, 76-77, 2017.

森嶋康之, 山崎 浩, 杉山 広. わが国における旋毛虫症病原微生物検出情報 38, 77-78, 2017.

森嶋康之. エキノコックス症--わが国における現状と課題. *感染症* 48, 8-10/14-18, 2018.

井上 智, 常盤俊大, 森嶋康之. 動物由来感染症(知っておきたい感染源動物等への侵淫と健康危害防止に必要な "One Health"). *愛知医報* 2061, 17-21, 2018.

福田桂子, 杉山 広, 熊澤秀雄, 多々良成紀, 金崎依津子. 動物園飼育マンドリルにおける宮崎肺吸虫寄生の 1 例. *野生動物医誌* 22, 21-24, 2017

杉山 広, アニサキスによる食中毒, *食と健康* 61(12), 53-58, 2017

杉山 広, アニサキス食中毒とその報道, *バムサジャーナル* 29(3), 51-52, 2017

高井伸二, 前田 健, 安藤匡子, 壁谷英則, 岡林佐知, 杉山 広, 朝倉 浩, y 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究 (2015-2017), *日本鹿研究* 8, 27-32, 2017

朝倉 宏, 田口眞澄, 杉山 広, 廣井豊子, 窪田邦弘, 春日文子, 非動物性の加工食品等における病原微生物の汚染実態に関する研究, *食品衛生研究*, 67(3), 7-23, 2017

3. 書籍(英文)

Shigehiro Enkai, Kimitoshi Sakamoto, Miho Kaneko, Hirokazu Kouguchi, Takao Irie, Kinpei Yagi, Yuka Ishida, Jun Matsumoto, Yuzaburo Oku, Ken Katakura, Osamu Fujita, Tomoyoshi Nozaki and Kiyoshi Kita. Medical Treatment of *Echinococcus multilocularis* and New Horizons for Drug Discovery: Characterization of Mitochondrial Complex II as a Potential Drug Target."Echinococcosis", edited by Tonay Inceboz, ISBN 978-953-51-3592-0, Print ISBN 978-953-51-3591-3, Published: November 15, 2017 under CC BY 3.0 license

Baird, F.J., Morishima, Y., Sugiyama H., *Anisakis*, Allergy and the Globalization of Food, *In: Food Allergy: Molecular and Clinical Practice*, Lopata, A. L. (ed.), 155-175, 2017, CRC Press, Boca Raton, FL, USA.

4. 書籍(和文)

杉山 広. 有害微生物の基礎(原虫・寄生虫)および微生物の活性・不活性(原虫・寄生虫). 有害微生物の制御と管理ー現場対応への実践的な取り組みー. pp.26ー29 および pp.90ー91, テクノシステム, 東京. 2016年11月.

5. 行政

厚生労働省事務連絡「死亡した妊婦の検体からオウム病病原体を同定した事例について (情報提供)」2017年3月

II. 学会発表

1. 国際学会

Nagamune, K., Fukumoto, J., Yamano, A., Tahara, M., Matsubara, R. "The molecular genotyping and dissection of Japanese *Toxoplasma gondii* reveals an unidentified strategy for successful survival of the parasite."14th The *Toxoplasma gondii* research community biennial meeting, Tomar, Portugal, May 2017

Natsuki Watanabe, Tomoyoshi Nozaki, Kumiko Nakada-Tsukui Functional analysis of PI3P effector candidate SNX in *Entamoeba histolytica* ASCB|EMBP 2017 meeting, Philadelphia USA, Dec 2-6, 2017 poster presentation

Somlata, Kumiko Nakada-Tsukui, Tomoyoshi Nozaki AGC family kinase 1 participates in trogocytosis but not in phagocytosis in *Entamoeba histolytica*. 4th Tiwan-Japan Symposium on Infectious diseases, Sep 5-6, 2017, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, oral presentation

Kumiko Nakada-Tsukui, Tsuyoshi Sekizuka, Emi Sato-Ebine, Aleyla Escueta-de Cadiz, Dar-der Ji, Makoto Kuroda, Tomoyoshi Nozaki, Identification of an AIG1 gene as a novel virulence-associated gene by comparative genomics of *Entamoeba histolytica* clinical isolates. Anaerobic protists: Integrating parasitology with mucosal microbiota and immunology 31 August – 03 September 2017 | Newcastle upon Tyne, United Kingdom (EMBO conference ICAP VI) ポスター発表、ベストポスター賞一位受賞

Kumiko Nakada-Tsukui, Eri Miyamoto, Natsuki Watanabe, Ratna Wahyuni, Yumiko Saito-Nakano, Kumiko Shibata, Tetsuo Hashimoto, and Tomoyoshi Nozaki Functional analysis of an autophagy-related protein Atg8 in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*, The 8th international symposium on autophagy, 2017.5.29-6.1 Nara, Japan ポスター発表

Mihoko Mori, Yumiko Saito-Nakano, Satoshi Tsuge, Satoshi Omura, Kazuro Shiomi, Tomoyoshi Nozaki. Ovalicin, a fungal metabolite, is effective against a hamster amebic liver abscess model. Ameeba meeting International Seminar on Amebiasis. April 24 - 28. 2018. Puebla de los Angeles, Mexico.

Yuki Hanadate, Kumiko Nakada-Tsukui, Tomoyoshi Nozaki, Yumiko Saito-Nakano. The ER-resident Rab8A GTPase is involved in the trafficking of surface proteins necessary for phagocytosis in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. US-Japan meeting 2018. Feb 16. Nagasaki.

2. 国内学会、シンポジウム、ワークショップ、市民公開講座など

Chikako Shimokawa, Hiroshi Ohno, Hajime Hisaeda. Suppression of type 1 diabetes in mice infected with an intestinal nematode. 第46回日本免疫学会. 2017年12月12-14日. 仙台.

下川周子、千馬正敬、小林正規、小尾誠司、Alex Olia、菊池三穂子、濱野真二郎、久枝 一. Intestinal inflammation-mediated clearance of amebic parasites is dependent on IFN- γ . 第87回日本寄生虫学会大会. 2017年3月17、18日、東京

谷口委代、鈴江一友、今井 孝、下川周子、Olia Alex、久枝 一. ネズミマラリア原虫感染における免疫応答への腸内細菌の影響. 第87回日本寄生虫学会大会. 2017年3月17、18日、東京

泉山信司、浅野峰子、クリプトスポリジウム対策を目的とした浄水場濁度管理への粒子計の活用、平成30年3月、東京

泉山信司、従属栄養細菌数の活用・途中配管や末端蛇口の汚染実態、東京大学水環境制御研究センター(RECWET)ワークショップ「水道給配水系における細菌管理の課題と最新の動向」、平成29年11月、東京

泉山信司、山崎浩、野崎智義、イルカ裂頭条虫のミトコンドリアゲノムの配列決定、日本寄生虫学会、2017年5月、札幌市

八木田健司、杉山 広、青木 佳代、有症事例を含めたシカ肉におけるサルコシスティス感染、第87回日本寄生虫学会大会、2018年3月、東京

八木田健司、寄生虫による食中毒-その新たな局面、平成29年度富山県臨床衛生検査研修会、2018年3月、富山

八木田健司、岡村登喜子、ハウスダスト中のアカントアメーバとその細胞内共生体、第50回原生生物学会大会、2017年11月、茨城

福本隼平、佐倉孝哉、松原立真、田原美智留、永宗喜三郎 “トキソプラズマにおける宿主ミトコンドリアリクルート機構の解

寄生動物部

明” 第 50 回日本原生生物学会、第 1 回日本共生生物学会
合同大会 2017 年 11 月、つくば市

福本隼平、山野安規徳、松原立真、竹内史比古、喜屋武向
子、正谷達膳、松尾智英、村上麻美、高島康弘、永宗喜三
郎 “日本におけるトキソプラズマのタイピングと病原性” 第
86 回日本寄生虫学会大会、2017 年 5 月、札幌

福本隼平、佐倉孝哉、松原立真、田原美智留、松崎素道、
永宗喜三郎 “トキソプラズマにおける宿主ミトコンドリアクル
ート機構の解明” 第 87 回日本寄生虫学会大会、2018 年 3
月、東京

松崎素道、福本隼平、喜屋武向子、正谷達膳、松尾智英、
村上麻美、高島康弘、西川義文、永宗喜三郎 “トキソプラズ
マ日本分離株のゲノムワイド SNP 解析” 第 87 回日本寄生
虫学会大会、2018 年 3 月、東京

荒木球沙、川合覚、小林宏尚、片岡紀代、角田宗一郎、永
宗喜三郎、野崎智義、久枝一、案浦健 “肝内型マラリア原
虫における核増殖メカニズムの解明” 第 87 回日本寄生虫学
会大会、2018 年 3 月、東京

永宗喜三郎、森嶋康之 “レセプト情報解析から見えてきた
日本におけるトキソプラズマ症の実態” 第 87 回日本寄生虫
学会大会、2018 年 3 月、東京

Somlata、津久井久美子、野崎智義 腸管寄生性原虫赤痢
アメーバの AGC ファミリーキナーゼ1はトロゴサイトーシスに
特異的に関与する第87回日本寄生虫学会大会 2018 年 3
月 17 日(土)～18 日(日)新宿区 口頭発表

宮本絵梨、野崎智義、津久井久美子 腸管寄生性原虫赤痢
アメーバオートファジー関連タンパク質 Atg8 による解糖系酵
素制御 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 第 40 回
日本分子生物学会年会・第 90 回日本生化学会大会 2017
年 12 月 6 日(水)から 9 日(土) 神戸市 ポスター発表

津久井久美子 腸管寄生性原虫赤痢アメーバにおけるオー
トファジー遺伝子 Atg8 の機能解明 第 5 回新学術領域研究

「オートファジー」班会議 2017 年 11 月 17 日(金)～18 日(土)
文京区 口頭発表

渡辺菜月、野崎智義、津久井久美子 腸管寄生性原虫
Entamoeba histolytica における PI3P のエフェクター候補タ
ンパク質の同定 第 69 回日本細胞生物学会大会 2017 年 6
月 13 日(火)から 15 日(木) 仙台市 ポスター発表

宮本絵梨、野崎智義、津久井久美子 腸管寄生性原虫赤痢
アメーバにおけるオートファジー関連タンパク質 Atg8 による
解糖系酵素の制御 (An autophagy related protein Atg8 is
involved in the regulation of glycolytic enzymes in enteric
protozoan parasite *Entamoeba histolytica*) 第 69 回日本細
胞生物学会大会 2017 年 6 月 13 日(火)から 15 日(木) 仙
台市 口頭発表、ポスター発表

丸茂このみ、野崎智義、津久井久美子 赤痢アメーバにおけ
る α -amylase 輸送タンパク質の解析 第 86 回日本寄生虫学
会大会 2017 年 5 月 28 日(日)から 29 日(月)札幌市 ポス
ター発表

宮本絵梨、野崎智義、津久井久美子 赤痢アメーバにおけ
るオートファジー関連タンパク質 Atg8 による解糖系酵素の制
御 第 86 回日本寄生虫学会大会 2017 年 5 月 28 日(日)
から 29 日(月)札幌市 口頭発表

山崎浩、森嶋康之、杉山広、是永正敬、Keeseon Eom.
Molecular evidence of two *Spirometra* species causing
sparganosis in human: *Spirometra erinaceieuropaei* and
Spirometra decipiens. 第 86 回日本寄生虫学会大会、札幌.
2017 年 5 月.

杉山広、柴田勝優、川上泰、森嶋康之、山崎浩、熊澤秀雄、
高木秀和、板垣匡、カルボピーニャ・マヌエル. 南米エクア
ドルで住民から検出された肝吸虫 *Amphimerus* sp.に関する
検討. 第 86 回日本寄生虫学会大会、札幌. 2017 年 5 月

森嶋康之、杉山広、山崎浩、八木田健司、佐藤要介、綿引
一裕、土井幹雄、板本陽、武藤和弘、本多めぐみ、海野
友梨、深谷節子、小林雅枝. 2016 年に発生した旋毛虫に

寄生動物部

- よる集団食中毒事例について. 第 86 回日本寄生虫学会大会, 札幌. 2017 年 5 月
- 杉山広, 森嶋康之, 山崎浩. シロザケおよびサクラマスにおけるアニサキス幼虫の寄生状況調査. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会, 東京. 2017 年 6 月.
- 森嶋康之, 杉山広, 山崎浩, 八木田健司, 深谷節子, 海野友梨, 綿引一裕, 佐藤要介, 武藤和弘, 板本陽. 茨城県において 2016 年末に発生した旋毛虫による集団食中毒事例. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会, 東京. 2017 年 6 月
- 馳亮太, 矢野勇大, 鈴木啓之, 山崎浩, 森嶋康之, 杉山広. 国内感染によるアジア条虫症の一例. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会, 東京. 2017 年 6 月.
- 山崎浩, 森嶋康之, 杉山広, 是永正敬, 巖基善. わが国におけるヒト孤虫症の原因種について. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会, 東京. 2017 年 6 月.
- 井上智, 常盤俊大, 森嶋康之. 知っておきたいヒトにもうつる動物の感染症. 平成 29 年度感染症及び結核講演会, 名古屋市. 2017 年 10 月.
- 森嶋康之, 杉山広, 山崎浩. レセプトデータに基づくわが国における蟻虫症の発生動向. 第 77 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 相模原. 2017 年 11 月.
- 杉山広, 森嶋康之, 高木秀和, 板垣匡, ティモシー・P・ヨシノ. 米国に分布する肝臓寄生の吸虫 *Amphimerus elongatus* に関する検討. 第 77 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 相模原. 2017 年 11 月.
- 山崎 浩. 条虫症の現状と今後の課題. 第 77 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 教育講演. 相模原. 2017 年 11 月.
- 森嶋康之, 永宗喜三郎, 杉山広, 山崎浩. ナショナルデータベース(NDB Japan)を用いた日本国内の寄生虫症発生動向の解析. 第 87 回日本寄生虫学会大会, 東京. 2018 年 3 月.
- 永宗喜三郎, 森嶋康之. レセプト情報解析から見てきた日本におけるトキソプラズマ症の実態. 第 87 回日本寄生虫学会大会, 東京. 2018 年 3 月.
- 杉山広, 森嶋康之, 山崎浩. レセプトデータを用いた肺吸虫症の発生実態解析. 第 87 回日本寄生虫学会大会, 東京. 2018 年 3 月.
- 山崎浩, 森嶋康之, 杉山広. レセプトデータに基づくわが国における裂頭条虫症の発生動向. 第 87 回日本寄生虫学会大会, 東京. 2018 年 3 月.
- 小林 由弥, 常盤 俊大, 杉山 広, 池 和憲. マアジおよびサバ加工品におけるアニサキスの寄生状況と分子同定. 第 86 回日本寄生虫学会大会, 札幌, 2017 年 5 月.
- 加山 英, 柴田勝優, 立野祐子, 山田茂夫, 杉山 広, 腹腔内から成虫が検出された犬の犬糸状虫感染例, 平成 29 年度日本獣医臨床寄生虫学研究会, 東京, 2017 年 12 月.
- 杉山 広, 寄生虫性食品由来感染症, 日本大学・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(グローバル化社会における動物由来感染症制御のための国際共同研究と若手研究者育成)シンポジウム「食の安全を守る- 食品由来感染症のリスクと制御 -わが国の人獣共通感染症研究の連携と推進」, 藤沢, 2017 年 12 月.
- 杉山 広, 最近話題の人獣共通寄生虫病: 肺吸虫症、トリヒナ症、アニサキス症を例にして. 平成 29 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 別府, 2018 年 2 月.
- 壁谷英則, 佐藤真伍, 黒田恵美, 杉山 広, 朝倉 宏, 丸山総一. 我が国の野生鳥獣食肉処理施設で処理された鹿肉と猪肉の衛生評価. 平成 29 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 別府, 2018 年 2 月.
- 笠原慎平, 尾針由真, マヌエル・カルボビーニャ, 高木秀和, 杉山 広, 板垣 匡. エクアドル産 *Fasciola* 属の分子学的解析. 第 87 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2018 年 3 月

案浦 健、荒木 球沙、川合 覚、小林 宏尚、片岡 紀代、Wacker R、Janse CJ、Khan SM、Heussler VT、野崎 智義. 第25回 分子寄生虫学ワークショップ/第15回 分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会 2017年8月27日-8月30日 帯広畜産大学・原虫病研究センター PKホール 「肝内型マラリア原虫の休眠・増殖分子メカニズムの解明」

荒木 球沙、川合 覚、野崎 智義、案浦 健. 第25回 分子寄生虫学ワークショップ/第15回 分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会 2017年8月27日-8月30日 帯広畜産大学・原虫病研究センター PKホール 「肝内型マラリア原虫における核増殖メカニズムの解明」

川合 覚、案浦 健、塩釜 ゆみ子、相馬 祥吾、荒木 球沙、金子 修、保富 康宏. 第25回 分子寄生虫学ワークショップ/第15回 分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会 2017年8月27日-8月30日 帯広畜産大学・原虫病研究センター PKホール 「サルマラリア原虫を用いた肝臓休眠体に関する新規実験系の開発」

案浦 健、荒木 球沙、川合 覚、小林 宏尚、片岡 紀代、Wacker R、Janse CJ、Khan SM、Heussler VT、野崎 智義. 第50回日本原生生物学会大会と第1回日本共生生物学会大会の合同大会にてシンポジストとして成果発表 2017年11月17日-19日 :筑波大学・筑波キャンパス中地区第2エリア 2B棟ほか 「肝内型マラリア原虫の休眠・増殖分子メカニズムの解明」

荒木 球沙、川合 覚、小林 宏尚、片岡 紀代、永宗 喜三郎、野崎 智義、案浦 健. 第50回日本原生生物学会大会と第1回日本共生生物学会大会の合同大会 2017年11月17日-19日 :筑波大学・筑波キャンパス中地区第2エリア 2B棟ほか 「肝内型マラリア原虫における核増殖メカニズムの解明」

案浦 健、荒木 球沙、川合 覚、Wacker R、Janse CJ、Khan SM、Heussler VT、野崎 智義. 2017年度生命科学系学

会合同年次大会 ConBio2017 にてシンポジウム指定演題として発表 2017年12月6日-9日 神戸ポートアイランド 「肝内型マラリア原虫の休眠・増殖分子メカニズムの解明; Molecular dissection of the hyperproliferation and dormancy machinery in Plasmodium liver-stage parasites」

荒木 球沙、川合 覚、野崎 智義、案浦 健. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 発表 2017年12月6日-9日 神戸ポートアイランド 「マラリア原虫における核増殖メカニズムの解明: 発育ステージ間によるヒストンメチル化の役割」

案浦 健、荒木 球沙、川合 覚、小林 宏尚、片岡 紀代、角田 宗一郎、Wacker R、Janse CJ、Khan SM、Heussler VT、野崎 智義、久枝 一. 87回 日本寄生虫学会大会 2018年3月17日-18日:国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 「肝内型マラリア原虫の休眠分子メカニズムの解明」

荒木 球沙、川合 覚、小林 宏尚、片岡 紀代、角田 宗一郎、永宗 喜三郎、野崎 智義、久枝 一、案浦 健. 第87回 日本寄生虫学会大会 2018年3月17日-18日:国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 「肝内型マラリア原虫における核増殖メカニズムの解明」

川合 覚、案浦 健、塩釜 ゆみ子、相馬 祥吾、荒木 球沙、金子 修、保富 康宏. 第87回 日本寄生虫学会大会 2018年3月17日-18日:国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 「肝臓内休眠体を標的としたサルマラリア疾患モデルの開発」

木下 彩希、相澤 悠太、新井 真衣、幡谷 浩史、案浦 健、中野 由美子、堀越裕歩. 熱帯熱マラリア・卵型マラリアの混合感染を来したギニア人女児の1例. 日本小児科学会東京都地方会講話会. 2017年12月9日. 東京.

川野哲郎、中野由美子、Gil M. Penuliar、野崎智義. 赤痢アメーバの病原因子システインプロテアー

ゼの輸送を制御する Rab11 の解析. 第 86 回日本寄生虫学会大会. 2017 年 5 月 28-29 日. 札幌.

北園 和泉, 平井 智浩, 永宗 喜三郎, 野崎 智義, 中野 由美子. 熱帯熱マラリア原虫の赤内期における新しい輸送経路の解析. 第 25 回分子寄生虫学ワークショップ/第 15 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 2017 年 8 月 27 日-30 日. 帯広.

中野 由美子, 平井 誠, Ghulam Jeelani, 泉山 信司, 川野 哲郎, 花館 有希, Sandipan Ganguly, 野崎 智義. 赤痢アメーバミューテーター: 薬剤耐性赤痢アメーバの迅速単離法の開発. 第 87 回日本寄生虫学会大会. 2018 年 3 月 17-18 日. 東京.