

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03121

研究課題名(和文)ベクター蚊におけるフィラリア媒介能獲得機構の遺伝学的分子基盤の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the Genetic and Molecular Basis of Filariasis Vector Competence  
In Aedes mosquitoes

研究代表者

福本 晋也 (Fukumoto, Shinya)

帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授

研究者番号：50376422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では犬糸状虫の感染に対して抵抗性表現型を示すネッタイシマカと反対に高い感受性を示すネッタイシマカの2系統を用いて、犬糸状虫の媒介メカニズムを分子生物学的・遺伝学的に解析した。その結果、ネッタイシマカの犬糸状虫に対するエフェクター分子の一つを同定することに成功した。また、感染抵抗性表現型が雌性随伴的に遺伝することの証明に成功した。この結果はフィラリアを媒介しない蚊を将来的に作出可能であることの実験的証明であった。以上、予防薬に依存しているフィラリア症の制御に対し新たな視点として、病原体を媒介しない蚊によるフィラリアの制御につながる重要な成果を本研究により得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

犬糸状虫症、所謂イヌフィラリア症は伴侶動物で最も重要な致死性寄生虫感染症である。予防薬があるが耐性フィラリアの出現および、予防薬のみでは本症の根絶には理論上不可能との問題がある。したがって、対犬糸状虫には抜本的対策が必要と考えられる。

本研究では病原体を媒介しない蚊による犬糸状虫症の制御に繋げるための基盤的研究を展開した。その結果、蚊の抗犬糸状虫免疫応答で重要な分子を同定した。また、ネッタイシマカの犬糸状虫耐性表現型が雌性随伴性遺伝することを確認し、またフィールド由来蚊から犬糸状虫抵抗性の蚊を遺伝学的に分離する方法を見いだした。本研究の更なる進展により犬糸状虫症の制圧に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used two strains of tropical mosquitoes, one that exhibits a resistant phenotype to dog heartworm infection and another that exhibits high susceptibility, to analyze the transmission mechanism of dog heartworms at the molecular and genetic level. As a result, we successfully identified one of the effector molecules in the tropical mosquito that acts against the dog heartworm. We also succeeded in demonstrating that the resistance phenotype to infection is inherited in a sex-linked manner. This result served as experimental proof that it may be possible to produce mosquitoes that do not transmit filarial worms in the future. Thus, this study has successfully achieved important results that could lead to the control of filariasis by mosquitoes that do not transmit the pathogen, providing a new perspective on the control of filariasis, which is currently dependent on preventative medicine.

研究分野：獣医学

キーワード：犬糸状虫 ヤブカ フィラリア

## 1. 研究開始当初の背景

生物はその進化過程において多様な遺伝学的変異を享受してきた。ベクター媒介性感染症の成立過程において、昆虫は病原体を許容し、病原体は昆虫体内での生活環を構築するべく、各々が幾重もの遺伝学的変異を受け容れてきた。結果として、フィラリアやマラリア原虫などの蚊により媒介される寄生生物はベクター媒介性病原体としての地位を獲得した。このように、ベクター媒介性病原体の顕著な特性が哺乳動物・昆虫との生物学的に全く異なる種間を渡り歩く多宿主性である。多宿主性の最大のメリットは病原体自己拡散の効率化にある。一例として、一人の感染者に起因する新たな罹患者の数(基本再生算数)は、ヒトからヒトへと直接感染するインフルエンザで3程度であるが、マラリアの場合は100を超え、時に3,000にも至る。これは、ベクターの介在により病原体の伝播効率が飛躍的に高まることを示している。すなわち、何らかの形で媒介昆虫からの感染を断ち切ることがベクター媒介性感染症制御には最重要である。

近年のトレンドとなっているのが「病原体を媒介しない蚊」による感染症制御法である。遺伝子組換え技術や共生細菌により病原体媒介能を改変した蚊を作出し自然界に放逐、さらには優勢種化を目指す試みである。現在、デング熱に代表される医学領域の感染症では、オーストラリア・アメリカ・ブラジルなど10カ国以上で大規模な社会実装実験がすでに開始されている。そこで我々は、ベクターによる病原体媒介機構の遺伝学的背景の理解を通じて、獣医学領域で重要な感染症に対しても病原体を媒介しない蚊による新規感染症制御法の確立に繋がられないかと考えた。

我々は、1)ベクター側の逆遺伝学的手法が比較的簡便であること、2)獣医学上、世界的に重要な感染症であること、3)顧みられない熱帯病としてヒトで重要なフィラリア症のモデルとなること、以上の理由からネッタイシマカ-イヌフィラリア(*Aedes aegypti-Dirofilaria immitis*)媒介系を実験モデルとして選定した。宿主応答と感染表現型の異なる同一種・同系統のヤブカを比較解析することで、なぜ蚊がフィラリアを媒介するに至ったのか、その遺伝学的背景の解明解明を試みることにした。

まず、過去の文献的報告に基づきマイクロフィラリア感染イヌ血液を餌としたネッタイシマカ Liver-pool 系統の数世代に渡る実験室内継代飼育を行った。その結果、フィラリア媒介能が極めて高いネッタイシマカ株の樹立に成功した。次にネッタイシマカ Liverpool 系統のラボ株を世界各地より入手し、生存率とイヌ感染性ステージである L3 感染期幼虫数を指標とした感染表現型スクリーニングを行った。その結果、高生存率を示す抵抗性株と高死亡率を示す感受性株が存在することが明らかとなった。また L3 感染期幼虫数解析の結果、L3 感染期幼虫を全く持たない抵抗性株を同定することができた。すなわち同一種・同系統の蚊でイヌフィラリア媒介能が全く異なる株が存在することを明らかにした。

これらの結果は、異なる生育環境での数十年の飼育によって蚊の遺伝学的背景が変異し、その結果としてイヌフィラリア媒介能の改変が起きたと考えられる。すなわち、宿主-病原体間の遺伝学的関係の操作により、イヌフィラリアを媒介しない蚊を作出可能なことを示す実験的結果であった。

## 2. 研究の目的

近年、ゲノム編集技術の発展により、病原体を媒介しない蚊による感染症制御法が注目されてきている。ヒトで重要なデング熱・ジカ熱などに代表されるウイルス感染症については特に積極的な研究が進められている。一方、獣医学領域および開発途上国のみで問題となる「顧みられない熱帯病」に代表される寄生虫疾病については研究の難しさから、その状況は芳しくない。予防薬や駆虫薬と呼ばれる抗寄生虫薬は存在するものの、抜本的対策がないことからこれらの病原体は淘汰されることなく、今も多くの感染を産み出している。そこで本申請では、イヌフィラリアをモデルとして、どのような遺伝学的背景に基づいて蚊は病原体媒介ベクターとなり得たのか、分子レベルで明らかにすることを目的とすることにした。また、本研究による知見を、フィラリアリスク予測マーカーと、病原体を媒介しない蚊によるフィラリア症制御法の確立へと繋げ、獣医療および顧みられない熱帯病の制圧に資することを最終目標として研究を展開することとした。

## 3. 研究の方法

申請者は現在までの研究において、遺伝学的背景が極めて近い同一種・同系統にも関わらず、病原体媒介能が全く異なるネッタイシマカ株の存在を見出した。そこで我々はこの知見を基盤とし、生物学的共進化の過程でどのような分子基盤に基づき蚊がフィラリアを許容し、その媒介者となり得たのか、以下に示す項目によって明らかにすることを目指した。また、得られた基礎的知見を、フィラリア対策のための応用研究としてフィードバックすることを目指した。

#### ネッタイシマカ株間におけるイヌフィラリア排除・分化抑制ポイントの時空間的解析

申請者が現在までに同定した、イヌフィラリア媒介能が異なるネッタイシマカ株を用いて、感染表現型差異の発現について、その詳細を時空間的に解析した。ミクロフィラリアを人工膜吸血法により蚊に感染後、特に分化ステージと虫体数について比較解析を行うことで、非媒介性株におけるフィラリアの排除および分化抑制ポイントを検索した。解析項目は、(1)蚊への取込の指標となる中腸内ミクロフィラリア(mf)数、(2)マルピーギ管内 mf 数および第一期幼虫(L1)数、(3)マルピーギ管内第二期幼虫(L2)および感染期幼虫(L3)、(4)頭部 L3 数、これらの項目について顕微形態学的観察により時空間的に比較解析した。以上の流れで、感染後いつ、どこで、どのステージで、どのように、フィラリアが分化抑制または排除されているのか、その詳細を明らかにすることを試みた

#### 転写量解析と Loss-of-function スクリーニングによる病原体媒介能責任遺伝子の推定

RNA-Seq 解析および上記 で推定される時空間ポイントに焦点をあて、どの遺伝子が感染表現型の違いに責任を持つのか解析する。RNA-Seq 解析の結果、自然免疫および代謝経路関連分子などが表現型に相関した遺伝子応答として見出されている。qPCR を用いた個別遺伝子解析により株間で有意に差を持つ遺伝子群の特定を行った。この遺伝子群を RNAi 法による Loss-of-function スクリーニングに供する。dsRNA を合成、ネッタイシマカにインジェクション、人工膜吸血法により mf を感染後、生存率および、L3 数を指標として表現型解析を行った。非媒介株の媒介能保持化、高媒介株の低媒介能化、低死亡率株の高死亡率化などを指標とし、どのような遺伝子がフィラリア媒介能に責任を担うのか推定を試みた。

#### CRISPR/Cas9 システムによる組換え蚊の作製と病原体媒介能責任遺伝子の同定

上記 で推定された遺伝子について、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術を用いて、当該遺伝子の機能欠損型・増強型ネッタイシマカを作製した。ネッタイシマカ胚にリコンビナント Cas9 タンパクおよび gRNA 発現ベクターをインジェクションし得られた組換え蚊(GM 蚊)の株化を行った。これらの GM 蚊群について上記 と同様にフィラリアの感染実験および表現型の解析を行い、フィラリア媒介能に対する責任遺伝子群の同定を試みた。またターゲット遺伝子 KO 蚊について次世代シーケンサーを用いた RNA-seq 解析を行いどのような遺伝子がフィラリア媒介能に重要となるのか更なる解析を行った。

#### ネッタイシマカ遺伝学的ネットワークの汎フィラリア性の検証

本研究においてイヌフィラリア *D. immitis* で見出された現象が、他のイヌフィラリアにも普遍性を持つのか明らかにすることを試みた。フィールドより分離した犬糸状虫を人工吸血法により感受性株と抵抗性株に感染させ、L3 数等を指標にして感染表現型の解析を試みた。沖縄県の自然感染犬より分離したミクロフィラリアを感染実験に供し感染感受性・抵抗性表現型の解析を行った。

#### 犬糸状虫抵抗性株および感受性株の表現型遺伝の解析

本研究で得られた感受性株および抵抗性株の表現型が遺伝的形質によるのか、遺伝子発現調節によるものなのかを明らかにするため、各表現型の雌雄をそれぞれの雌雄と交配させその F1 世代についてイヌフィラリアの感染表現型を解析した。また交配により F2 世代を得る。F2 世代についてイヌフィラリアの感染表現型を解析した。以上の流れにより、犬糸状虫抵抗性株および感受性株の表現型遺伝の解析を行った。

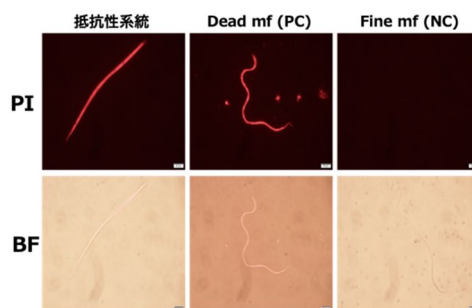
#### ネッタイシマカの犬糸状虫感染抵抗性表現型責任座位の解析

ネッタイシマカのイヌフィラリア感染抵抗性表現型に関連するネッタイシマカの遺伝子座位を明らかにするため、上記 に記載のとおり、F2 世代の分離を行った。また、F2 世代に対し人工吸血法によりイヌフィラリアミクロフィラリアの感染実験を行った。感染約 2 週間後に解剖し L3 数にもとづき感染表現型の解析を行った。感染表現型の解析を行った後に蚊組織を回収し DNA 抽出を行った。感染個体・非感染個体各数十個体から得られた DNA について次世代シーケンサーによる QTL-Seq 解析を行うことで抵抗性表現型に関連するネッタイシマカの遺伝子部位の推定を試みた。

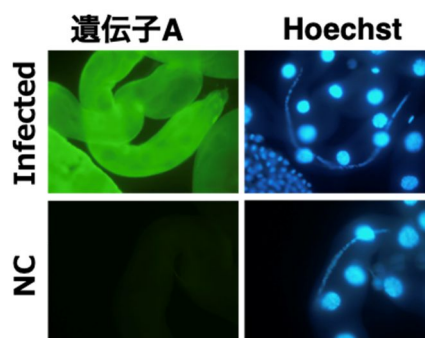
#### 他のヤブカ種における感染抵抗性表現型揺らぎの解析

本研究において得られたネッタイシマカのフィラリアに対する感染抵抗性・感受性の個体差がネッタイシマカ特異的な現象なのか、もしくはその他のヤブカにおいても観察される現象なのかを明らかにするため、フィールド由来のヤブカの解析を行った。ターゲットとして日本で主要なフィラリア媒介ヤブカ種であるヒトスジシマカを選定した。フィラリア発生数の多い沖縄県においてヒトスジシマカのサンプリングを行った。ヒトスジシマカを実験室内飼育に順化し、順化後、フィラリアを感染し、感染表現型が個体レベルで変化するのか、解析を行った。

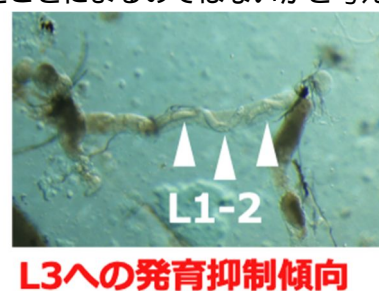
まず犬糸状虫感染感受性系統と抵抗性系統の感染表現型の比較解析を行った。その結果、犬糸状虫感受性ネッタイシマカにおいては感染後、ミクロフィラリア・第一期幼虫・第二期幼虫と発生が正常に進行するのに対し、抵抗性ネッタイシマカにおいては、第一期幼虫への発生が阻害されていることがわかった。具体的には、犬糸状虫感染感受性系統に感染したミクロフィラリアはおよそ感染3日以内に中腸からマルピーギ管内に移行し L1 幼虫へと分化するのに対し、抵抗性系統のネッタイシマカではこの分化が正常におこらず、ミクロフィラリアで分化が止まっていることが確認された。またこのミクロフィラリアは死細胞染色色素 PI 陽性をしめした。この結果から抵抗性ネッタイシマカ系統ではなんらかの免疫応答等によりミクロフィラリアが傷害を受け死亡し、L1 へと分化できないことが確認された。すなわち感染初期の3日間程度の期間における宿主応答によって、最終的な感染表現型が運命付けられていることが示唆された。



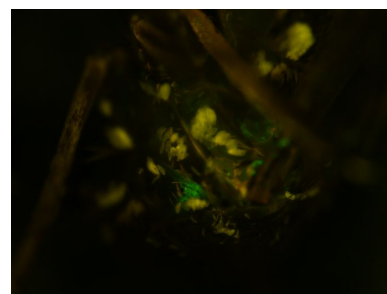
次に転写量解析と Loss-of-function スクリーニングによる病原体媒介能責任遺伝子の推定を試みた。感染初期の主要寄生部位である中腸及びマルピーギ管に焦点をあて、感染後2日目を中心とした RNA-Seq 解析を行った。この結果についてリアルタイム PCR 法によって再解析を行うと共に、約20遺伝子をターゲットにし、RNAi 法による Loss-of-function スクリーニングに供し、感染表現型の解析を行った。その結果、自然免疫エフェクターの一種と考えられる分子の同定に成功した。この同定した遺伝子 A についてノックダウン実験の結果、抵抗性系統での感染後生存率が有意に低下した。また感染5日後ミクロフィラリア数が増加したことから、抵抗性表現型の減弱が遺伝子 A のノックダウンによって誘導されていることが推測された。以上の結果からこの遺伝子はネッタイシマカにおいて犬糸状虫排除応答に関与するエフェクター分子の一つであることが示唆された。



そこで次により詳細に解析を行うため、犬糸状虫抵抗性に関与すると推定された免疫関連遺伝子 A のノックアウト蚊の作製を試みた。犬糸状虫抵抗性 および感受性表現型のネッタイシマカ両系統において CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集法によりノックアウト系統の作出に成功した。各系統において犬糸状虫感染 表現型の解析を行った。感受性株ではノックアウトにより感受性の増加が期待されたが、予想に反し抵抗性が高まる結果が得られた。この結果は遺伝子 A のノックアウトにより補完的に他の免疫関連遺伝子の発現が増強したことによるのではないかと考えられた。抵抗性系統において遺伝子 A をノックアウトした蚊を作製し、感染表現型を解析したところ、むしろ犬糸状虫の発育抑制が増加する結果が得られた。以上の結果から対象遺伝子は犬糸状虫に対する免疫において重要な働きを担うが、ノックアウトにより補完的に他の遺伝子の誘導が起こることが示唆された。すなわち正常な蚊の場合この遺伝子 A は感染防御の一端をになっており、この欠損は蚊において大きな問題を引き起こすため、結果として補完的に他の遺伝子の発現が誘導されるのではないかと考えられた。

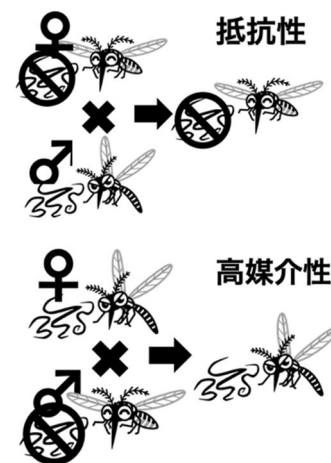


これらの遺伝子解析のなかで、RNAi によってトランジェントの機能減衰型の解析を行うことは可能だが、機能増強型の解析では多大な労力を払った上で遺伝子組換え蚊を作製する必要がある。したがって、簡便に機能増強型スクリーニングを実施不可能であるとの問題が浮上した。そこで簡便に外来遺伝子を一過性に発現可能な実験系の確立を試みた。昆虫細胞に感染性のあるバキュロウイルスのネッタイシマカ感染モデルを着想しその有用性を解析した。まず GFP をレポーターとしてバキュロウイルスによるトランジェント強制発現実験系の構築を試みた。各種のネッタイシマカ遺伝子のプロモーターをクローニングしレポーターアッセイを行ったところ、2 遺伝子のプロモーターの利用によりヤブカにおいて外来遺伝子を強制発現可能ことが確認された。バキュロウイルスはヤブカと比較し極めて簡便に組換え体を作製可能であり、有用なスクリーニング実験系として期待される結果であった。



これら解析の中で本研究は我々が維持する特定の系統のフィラリア一種類のみを用いているため、本研究で見いだしている表現型が、特定のフィラリアに対して固有の現象であるのではないかと疑問点が浮上した。そこでフィールド由来のフィラリアからマイクロフィラリアを感染し、感染表現型の解析を行った。その結果、抵抗性系統・感受性系統ともに期待どおりの表現型をしめされた。すなわち我々が見いだした現象は犬糸状虫に対しては口バストな表現型であることが示唆された。本研究機関では行うことができなかったが、今後、犬糸状虫以外のヒトに感染性も持つマレー糸状虫などのフィラリアについても詳細な解析を行っていきたいと考えている。また、モンゴルにて犬及びラクダのフィラリアの感染状況を解析した。今後、ネッタイシマカとこれらのフィラリアの相互作用の解析が期待される。また、バキュロウイルス以外のトランジェント遺伝子産物誘導系としてネズミに感染するマラリア原虫を用いて昆虫由来遺伝子をデリバリーする手法の解析も行い、その有効性を示すことができた。これらのツールを用いた複合的解析により、今後ネッタイシマカでの分子生物学的解析の幅が広がることが期待される。

一方、我々が見いだしたネッタイシマカの犬糸状虫感染表現型が様々な遺伝子の発現動態の結果として導き出されているのか、もしくは遺伝的要因であるのかを解析するため、抵抗性系統と感受性系統のヤブカを交配し F1・F2 世代の犬糸状虫感染表現型の解析を行った。その結果、予想外に抵抗性表現型が雌性随伴的に遺伝することを発見した。この結果は本研究の成果として最も重要なものであった。この結果はすなわち、両表現型系統の蚊のネッタイシマカのゲノム比較解析により抵抗性メカニズムの解明が理論上可能であることを示す結果であった。すなわち抵抗性表現型責任ゲノム領域とそのメカニズムの解明により、今後、フィラリアを媒介しないネッタイシマカを分子生物学的手法を用いて人為的に作出可能であることを示す重要な成果であった。



我々が本研究で発見したフィラリア感染抵抗性表現型の遺伝が他のヤブカ種でも普遍的に保存されている現象なのかを明らかにするため、まず、沖縄でフィラリアのベクターとなるヒトスジシマカを対象とした解析に着手した。野生由来の蚊を実験室内環境に適合させコロニー化するのは一般的に大きな時間と労力がかかる場合が多い。沖縄でヒトスジシマカ幼虫のサンプリングを行い、種同定、生育を行い、ラボコロニー化を試みた。約 10 代の実験室内継代により初期状態と比較し、有意に安定的に生育するコロニー化することに成功した。そこでこのヒトスジシマカコロニーに対して犬糸状虫マイクロフィラリアを感染させ、個体ごとに感染表現型を確認したところ、個体間でその感染死には大きなばらつきが存在することを確認することに成功した。すなわち遺伝学的に媒介性・非媒介性の蚊を分離することが可能な遺伝学的素因がある可能性がヒトスジシマカにも存在する可能性が示唆された。今後ヒトスジシマカにおける抵抗性表現型遺伝の有無を証明していきたいと考えている。

以上、本研究では犬糸状虫の感染に対して抵抗性表現型を示すネッタイシマカと反対に高い感受性を示すネッタイシマカの 2 系統を基盤とした、犬糸状虫のネッタイシマカにおける媒介メカニズムを分子生物学的・遺伝学的に解析した。その結果、ネッタイシマカの犬糸状虫に対するエフェクター分子の一つを同定することに成功した。また、感染抵抗性表現型が雌性随伴的に遺伝することの証明に成功した。この結果はフィラリアを媒介しない蚊を将来的に作出可能であることの実験的証明であった。以上、予防薬に依存しているフィラリア症の制御に対し新たな視点である、病原体を媒介しない蚊によるフィラリアの制御につながる重要な成果を本研究により得ることができた。本研究の更なる発展により、犬糸状虫症に代表される各種フィラリア性疾患の制御に繋がることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shirozu Takahiro, Soga Akira, Fukumoto Shinya	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification and validation of a commercial cryopreservation medium for the practical preservation of <i>Dirofilaria immitis</i> microfilaria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasites & Vectors	6. 最初と最後の頁 383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13071-020-04257-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kaikuntod Manusvee, Arjkumpa Orapun, Kladkempetch Doolyawat, Fukumoto Shinya, Thongkorn Kriangkrai, Boonyapakorn Chavalit, Punyapornwithaya Veerasak, Tiwananthagorn Saruda	4. 巻 11
2. 論文標題 Geographic Spatial Distribution Patterns of <i>Dirofilaria immitis</i> and <i>Brugia pahangi</i> Infection in Community Dogs in Chiang Mai, Thailand	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 33～33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ani11010033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Jambaldorj Ankhbayar, Fukumoto Shinya, Tserendorj Munkhjargal	4. 巻 32
2. 論文標題 Surveillance of canine filarial infection in Ulaanbaatar city	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mongolian Journal of Agricultural Sciences	6. 最初と最後の頁 1～4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5564/mjas.v32i1.1593	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shirozu Takahiro, Seki Nobuaki, Soga Akira, Fukumoto Shinya	4. 巻 72
2. 論文標題 Evaluation of mosquitocidal efficacy of Scorpion Toxin Tf2 from <i>Tityus fasciolatus</i> against <i>Anopheles stephensi</i> mosquitoes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Entomology and Zoology	6. 最初と最後の頁 255～259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7601/mez.72.255	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bilegjargal Janchivsengee, Rzad Izabella, Fukumoto Shinya, Chinchuluun Boldbaatar, Lkhagvatseren Sukhbaatar, Gantuya Sambuu, Azjargal Gansukh, Batsukh Zayat, Munkhjargal Tserendorj	4. 巻 84
2. 論文標題 Microscopic and molecular detection of <i>Deraiphoronema evansi</i> (Lewis, 1882) in domestic Bactrian camels ( <i>Camelus bactrianus</i> ) of Mongolia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102404 ~ 102404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2021.102404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shinzawa Naoaki, Kashima Chisako, Aonuma Hiroka, Takahashi Kei, Shimojima Masayuki, Fukumoto Shinya, Saiki Erisha, Yamamoto Daisuke S., Yoshida Shigeto, Matsuoka Hiroyuki, Kawaoka Yoshihiro, Kanuka Hirotaka	4. 巻 3
2. 論文標題 Generation of Transgenic Mosquitoes Harboring a Replication-Restricted Virus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 850111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fitd.2022.850111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soga Akira, Shirozu Takahiro, Fukumoto Shinya	4. 巻 549
2. 論文標題 Glyoxalase pathway is required for normal liver-stage proliferation of <i>Plasmodium berghei</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 61 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.02.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 白水貴大、曾賀晃、瀧澤摩美、福本晋也
2. 発表標題 <i>Dirofilaria immitis</i> 高媒介および非媒介 <i>Aedes aegypti</i> 株の交雑後代における感染表現型解析
3. 学会等名 第72回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白水 貴大、福本 晋也
2. 発表標題 市販細胞凍結保存培地による犬糸状虫マイクロフィラリア凍結保存
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白水 貴大、佐久間 知佐子、瀧澤 摩美、嘉糠 洋陸、福本 晋也
2. 発表標題 自然免疫分子LRIM18の遺伝子欠損ネッタイシマカにおける犬糸状虫感染表現型の解析
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白水 貴大、佐久間 知佐子、瀧澤 摩美、嘉糠 洋陸、福本 晋也
2. 発表標題 LRIM18欠損ネッタイシマカにおける感染犬糸状虫の第三期幼虫への発育抑制
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白水貴大、関信彰、曾賀晃、森下雄貴、瀧澤摩美、福本晋也
2. 発表標題 RNAiスクリーニングによるヤブカにおけるイヌフィラリア感染阻害因子の同定
3. 学会等名 第71回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 白水貴大、暮地本宙己、大手学、嘉糠洋陸、福本晋也
2. 発表標題 ベクター共生細菌ボルバキア感染ネッタイシマカにおける犬糸状虫感染表現型の解析
3. 学会等名 第71回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Shirozu, Nobuaki Seki, Akira Soga, Yu-ki Morishita, Mami Ko-ketsu, Shinya Fukumoto
2. 発表標題 Molecular dissection of the genes regulates vectorial capacity for <i>Dirofilaria immitis</i> in <i>Aedes aegypti</i>
3. 学会等名 Eighth International Symposium on Molecular Insect Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Shirozu, Akira Soga, Hiroki Bochimoto, Shinya Fukumoto
2. 発表標題 Infection phenotype analysis of the <i>Dirofilaria immitis</i> in <i>Aedes aegypti</i> -infected with <i>Wolbachia pipientis</i>
3. 学会等名 Eighth International Symposium on Molecular Insect Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白水貴大、関信彰、曾賀晃、森下雄貴、纈纈摩美、福本晋也
2. 発表標題 <i>Dirofilaria immitis</i> 非媒介性 <i>Aedes aegypti</i> 株における感染阻害因子のスクリーニング
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福本晋也
2. 発表標題 ベクターステージにおける犬糸状虫伝播制御への試み
3. 学会等名 第75回日本寄生虫学会西日本支部大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白水貴大、関 信彰、曾賀 晃、森下雄貴、瀧藤摩美、福本晋也
2. 発表標題 ネッタイシマカにおける <i>Dirofilaria immitis</i> 寄生阻害因子の同定
3. 学会等名 第65回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会 北日本支部合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白水貴大、関 信彰、曾賀 晃、森下雄貴、瀧藤摩美、福本晋也
2. 発表標題 ネッタイシマカにおける遺伝的性決定随伴した <i>Dirofilaria immitis</i> 感染抵抗性表現型
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水関 実法子、池田 奈央、白水 貴大、福本 晋也
2. 発表標題 SCID マウスによる犬糸状虫マイクロフィラリア感染モデルの検証
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田 奈央、福本晋也
2. 発表標題 次世代シーケンサーによる犬糸状虫発育ステージ別の転写比較解析
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白水貴大、Manusvee Kaiduntod、Doolyawat Kladkempetch、Saruda Tiwananthagorn、福本晋也
2. 発表標題 タイ北部チェンマイ由来ネッタイシマカからの犬糸状虫感受性および抵抗性系統の作出
3. 学会等名 第73回日本衛生動物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福本晋也、白水貴大
2. 発表標題 病原体を媒介しない蚊による犬糸状虫症制御
3. 学会等名 第73回日本衛生動物学会大会 病害動物の生理分子生物談話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白水 貴大、Manusvee Kaikuntod、Doolyawat Kladkempetch、Saruda Tiwananthagorn、福本 晋也
2. 発表標題 フィールド由来ネッタイシマカからの犬糸状虫感受性・抵抗性系統の遺伝学的分離法の確立
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白水 貴大、福本 晋也
2. 発表標題 犬糸状虫感染ネッタイシマカマルピーギ管組織培養によるex vivo実験系の構築
3. 学会等名 日本寄生虫学会・日本衛生動物学会 第 67 回北日本支部合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水関 実法子、池田 奈央、白水 貴大、福本 晋也
2. 発表標題 重症複合型免疫不全マウスを用いた犬糸状虫マイクロフィラリア血症移植モデルの開発
3. 学会等名 日本寄生虫学会・日本衛生動物学会 第 67 回北日本支部合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白水貴大, 曾賀晃, 池田奈央, 水関実法子, 白藤梨可, 暮地本宙己, 大手学, 嘉糠洋陸, 福本晋也
2. 発表標題 ネッタイシマカにおける共生細菌ボルバキアと犬糸状虫の共感染時の表現型
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	茅野 光範  (Kayano Mitsuhiro)  (20590095)	帯広畜産大学・畜産学部・講師    (10105)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	相内 大吾  (Aiuchi Daigo)  (50552783)	帯広畜産大学・畜産学部・助教    (10105)	
研究分担者	白水 貴大  (Shirozu Takahiro)  (80804608)	帯広畜産大学・原虫病研究センター・特任研究員    (10105)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関