

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02722

研究課題名（和文）内臓型リーシュマニア症の免疫病態

研究課題名（英文）Immunopathology of visceral leishmaniasis

研究代表者

後藤 康之（Goto, Yasuyuki）

東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・教授

研究者番号：50553434

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：内臓型リーシュマニア症（VL）はリーシュマニア原虫の感染により引き起こされる人獣共通感染症である。本研究では、ヒトVL患者と同様に貧血や肝脾腫を引き起こすマウス感染モデルを用いて、これら病態に影響する免疫応答を明らかにすることを目的とした。貧血については、原虫の感染がマクロファージの抑制性因子SIRPの切断を誘導し、血球貪食を誘導することが明らかとなった。また、この血球貪食に関わる因子として新たにATP6VOD2を同定した。このように、リーシュマニア感染が病態形成につながる分子機構について、大きな前進が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

VLはヒトやイヌに重篤な症状をもたらす、年間20-40万人の患者と2万人もの死者を出している。本症の化学療法は効果、副作用、治療期間、価格、薬剤耐性株の出現などの問題点を抱えるため、新規の治療法が望まれている。本研究では、本来は我々の体をまもる免疫が症状の原因となる「免疫病態」の解明を目指し、宿主因子であるSIRP、ATP6VOD2、BAFFの関与を明らかにしてきた。このように、原虫の生存や病態に関わる免疫機構を明らかにしたことは、それを標的とした免疫療法の確立につながることを期待できる。

研究成果の概要（英文）：Visceral leishmaniasis (VL) is a zoonosis caused by infection with the protozoan Leishmania species. In this study, we used a mouse model that reproduce symptoms in human VL patients including anemia and hepatosplenomegaly, to clarify the immune responses that affect these conditions. For anemia, we found that Leishmania infection induce cleavage of SIRP on macrophages resulting in hemophagocytosis. We also identified the important roles of ATP6VOD2 in this hemophagocytosis. Thus, we have made substantial progress in understanding the molecular pathogenesis of VL.

研究分野：免疫寄生虫学

キーワード：リーシュマニア 免疫病態 貧血 脾腫 血球貪食 SIRP ATP6VOD2

1. 研究開始当初の背景

内臓型リーシュマニア症 (VL) はリーシュマニア原虫の感染により引き起こされる人獣共通感染症で、ヒトやイヌに重篤な症状をもたらし、年間 20-40 万人の患者と 2 万人もの死者を出している。本症の化学療法は、効果、副作用、治療期間、価格、薬剤耐性株の出現などの問題点を抱える。免疫療法は、宿主免疫を適切に調節することで効果を発揮するため、薬剤耐性などの問題もなく、新たな VL の治療法として期待される。一方、発熱、貧血、肝脾腫といった VL の症状が免疫応答に起因することから、不適切な免疫刺激が逆効果をもたらすことも予想される。つまり、VL に対する効果的な免疫療法の確立にはその感染・発症機序をとらえる必要がある。

我々は実験動物モデルの確立を通して、VL の免疫病態に関する研究を行っている。例えば、VL における貧血は中度～重度の貧血に分類され (Goto et al., Parasitol Res, 2017) VL 患者に頻繁にみられる倦怠感や蒼白、食欲減退やそれに伴う消瘦など様々な症状の原因となっている。VL における貧血の原因はこれまで症例報告からの推察に頼っていたが (図 1) 我々は世界で初めて貧血を呈するマウス VL モデルの開発に成功した (Morimoto et al., PLoS NTDs, 2016) ｡ これらマウスの脾臓では、原虫に感染したマクロファージ (Mφ) による赤血球貪食が観察され、貧血の主たる原因であると推察された。

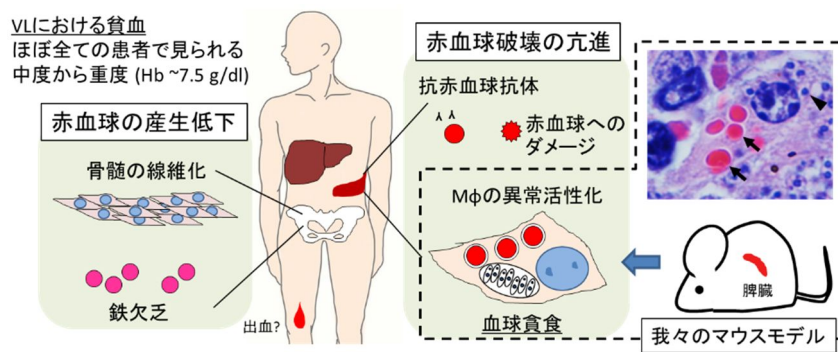


図 1. ヒト VL の病態機序解明におけるマウスモデルの貢献

VL の貧血の機序として、骨髄線維化や鉄欠乏による赤血球産生低下、自己抗体などによる赤血球破壊亢進、Mφによる血球貪食などが提唱されている。我々が開発したマウスモデルでは、ヒト患者と同程度の貧血を呈するが、血球貪食のみが見られ、これが貧血の主たる原因だと推察される。

ヒトで見られる病態をマウスで再現できたことは、発生病学的アプローチを含め様々な実験手法を用いた免疫病態解析が可能になることを意味する。我々は、VL 患者血中において IgG 濃度の顕著な上昇と B 細胞活性化に関わる B-cell activating factor (BAFF) の濃度上昇を明らかにしており (Goto et al., AJTMH, 2014) VL 患者における BAFF 依存的な B 細胞過剰活性化の存在を示してきた。感染マウスにおいても、腫大した脾臓では B 細胞の割合が増加することや、血中 IgG 濃度が大きく上昇することから、B 細胞活性化が脾腫に関与すると考えられた。そこで、「BAFF を介した B 細胞活性化が脾腫を引き起こす」という仮説を立て、BAFF-KO マウスを製作して感染を行ったところ、KO マウスでは脾腫が有意に抑えられ、組織内では B 細胞の増加が著しく抑えられていることが明らかとなった (Omachi et al., BBRC, 2017) ｡ 感染 BAFF-KO マウスでは脾腫が緩和されるのに対して、肝腫や貧血は野生型 (WT) と同等であり、脾肝腫や貧血がそれぞれ異なる機序で起きることも明らかになった。また、我々はマラリアにおける肝障害の悪化に関する宿主因子として MRP14 の存在を報告してきたが (Mizobuchi et al., PLoS ONE, 2018) 今回 MRP14 が VL においても脾腫や貧血の悪化に関与することを明らかにした (Ishizuka et al., PLoS NTDs, 2020) ｡ 興味深いことに、BAFF-KO、MRP14-KO マウスの両者において、脾腫の改善がみられる一方、脾臓の原虫数は WT と比較して差が見られなかった。このことは、これら 2 つの因子が VL において「病原体への効果と独立して宿主への負担となる」ことを示唆している。原虫感染における免疫応答を「より防御にかかわる免疫」と「より病態にかかわる免疫」に切り分けることができれば、殺原虫能にこだわらない新たな疾患マネジメントの確立にもつながる。ただし、VL の諸症状にかかわる免疫は病態ごとに違うことが予想されるので、臓器ごと、症状ごとに細やかな免疫学的解析を行うことが重要となる。

2. 研究の目的

本研究では、VL において「『感染』がどうやって『症状』を引き起こすのか」という疑問に対して、分子生物学や発生病学の技術を駆使して病態形成機序を免疫学的に解明することを目的とする。VL を引き起こすリーシュマニア原虫だが、感染後に発症するのは数%であり、大多数を占める不顕性感染者は将来の VL に対して抵抗性になる。つまり、原虫を排除すべき敵とみなすのではなく、症状の原因となる宿主免疫を適度に修正することで共生状態を生み出す免疫療法の確立は、現在の化学療法が抱える薬剤耐性や副作用などの問題を軽減しつつ、早期の QOL 改善に資すると期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、VL において抗原虫防御免疫と独立して宿主に悪影響を及ぼす病態因子の同定を

介して、症状の改善を促す免疫療法を開発することを目指している。本研究では in vitro でのマクロファージ感染実験と、マウスを用いた in vivo 感染実験の両方を行っている。In vivo 実験では特定の症状だけを解析することはなく、常に全ての症状を並行して解析したが、以下の各研究項目では焦点が分かりやすいよう解析の中心となる病態についてのみ記載してある。

【貧血】赤血球貪食関連因子 SIRP α の発現制御機序の解明

我々は感染マウス脾臓での赤血球貪食亢進を報告してきたが (Morimoto et al., PLoS NTDs, 2016)、その機序として原虫の感染が M ϕ による赤血球貪食を直接的に誘導すること、赤血球貪食を負に制御する因子 SIRP α の発現が原虫感染により M ϕ で低下すること、原虫感染 M ϕ による赤血球貪食は原虫の生存に有利に働くことを明らかにした (Morimoto et al., PLoS NTDs, 2019)。また、SIRP α の発現低下は mRNA の発現低下によるものではないという結果も得られている。

そこで、本研究では原虫感染により M ϕ の細胞膜上に発現する SIRP α が切断される機序を明らかにすることを目的とした。まず、非感染マウスおよび感染マウスの血清中における soluble SIRP α の存在について ELISA により試験した。次に、in vitro で M ϕ に原虫を感染させ、培養上清に切断型 SIRP α が現れるかどうか、ウエスタンブロッティング (WB) ならびに ELISA により試験した。また、感染 M ϕ の細胞膜上の SIRP α を WB により解析して、SIRP α の切断がどの部位でおきるのか試験した。あわせて、各種プロテアーゼ阻害剤を用いて、特異抗体を用いた免疫沈降により回収し、エドマン分解により切断部位の特定を行う。合わせて、SIRP- α の切断に関わる宿主酵素の同定を行う。先行研究では、LPS 刺激 M ϕ において SIRP α 切断への影響を解析した。

【脾腫】BAFF 産生亢進の機序解明

感染マウスにおける主な BAFF 産生組織は脾臓であったため、脾臓における BAFF 産生細胞の同定を目指した。BAFF 産生細胞として、M ϕ や T 細胞が知られており、BAFF 発現細胞における CD11b、F4/80 や CD3 の発現を解析した。次に、BAFF 産生を誘導する原虫因子の同定を目指した。M ϕ による BAFF の分泌を促進する因子として、LPS やペプチドグリカンといった病原体分子の報告がある。そこで、in vitro で M ϕ や樹状細胞に原虫を加えて、培養上清中の BAFF 濃度を測定することとした。

【全病態】病態因子ヒートマップの作成ならびに新規病態関連宿主因子の同定・評価

マウスを用いた予備実験により、感染肝臓では血管炎や浮腫などの炎症応答や代謝異常が確認されているが、これらは脾臓にはない所見である。つまり、各臓器での症状は臓器特異的な免疫によると考えられた。そこで、各臓器のトランスクリプトーム比較解析をすることにより、各病態に特異的な因子を特定し、病態因子ヒートマップとして整理した。加えて、感染によって臓器特異的に発現が変動する遺伝子に着目して、各症状に寄与する新たな宿主病態因子の同定を目指した。

4. 研究成果

3 年間の研究において、VL の病態メカニズムに関する新たな知見が得られた。とくに新規病態関連因子として ATP6V0D2 の関与が明らかになったほか、BAFF の発現制御メカニズムや SIRP α の切断に関して進展がみられた。以下に、これらの分子ごとに成果を記載する。

【SIRP α 】

L. donovani 感染マウスの脾臓では、感染 M ϕ における SIRP α 発現低下が観察された。そこで、感染により M ϕ 細胞膜上の SIRP α が切断され、フリーの soluble SIRP α が生成されると仮定して、感染マウス血清中の soluble SIRP α を測定した。その結果、感染 12 週ですでに血清中 soluble SIRP α が増加しており、また薬剤により治療を行うと soluble SIRP α の増加が解消することが明らかとなった (図 2: Hirai et al., Pathogens, 2023)。この結果から、in vivo において原虫感染が M ϕ 細胞膜上の SIRP α の切断を促進することが示唆された。そこで、次に in vitro で M ϕ 細胞株である RAW264.7 にリーシュマニア原虫を感染させ、培養上清に切断型 SIRP α が現れるかどうか、WB ならびに ELISA により試験した。その結果、in vitro においても同様に原虫感染が M ϕ 細胞膜上の SIRP α の切断を促進すること、また、培養上清中の soluble SIRP α 量はこれまでに切断誘導するという報告がある LPS 刺激時よりも高い値を示すことが明らかとなった (図 3A)。興味深いことに、LPS 刺激時は M ϕ 細胞膜上の SIRP α の量が低下するのに対して、原虫感染時にはそのような現象はみられなかった (図 3B)。実際、LPS 刺激時には *Sirpa* mRNA の発現低下がみられる一方、原虫感染時には発現低下がみられなかった。

原虫感染によりマウス血清中や M ϕ 培養上清中に soluble SIRP α が増加したことは、感染により SIRP α の細胞外ドメインが切断されたことを示している。原虫感染が SIRP α の細胞内ドメインにも影響するのか明らかにするため、次に同じく感染 M ϕ の細胞膜上に発現する SIRP α について、細胞内ドメインを認識する抗体を用いて WB を行ったところ、感染により発現が低下することが確認された。これらのことは、SIRP α のプロセッシングは刺激の種類に応じて変化すること、原虫感染により M ϕ 細胞膜上の SIRP α は細胞内外の両方で切断されることを示唆している。

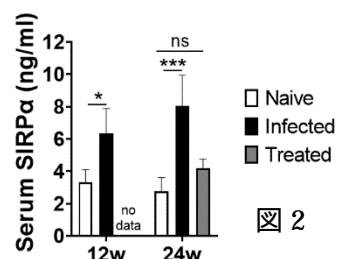


図 2

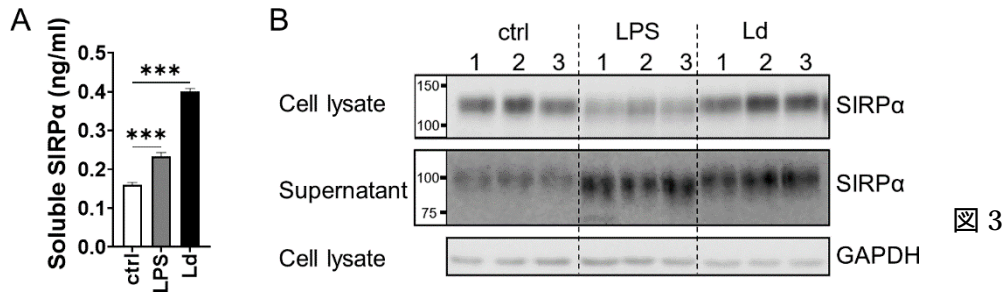


図 3

【BAFF】

感染マウスにおける主な BAFF 産生組織は脾臓であったため、脾臓における BAFF 産生細胞の同定を目指した。市販の抗体をフローサイトメトリー用に試したところ、非特異反応がみられたため、BAFF 産生細胞の解析には適していなかった。そのため、細胞マーカーに対する抗体を用いた MACS を行い、分離した細胞の BAFF 発現量を ELISA で解析することにより、BAFF 産生細胞を同定することとした。非感染および感染マウスより分離した脾細胞における BAFF 産生を解析したところ、細胞あたりの BAFF 産生量は感染マウス脾細胞のほうが有意に高かった (図 4A : Nagai et al., Pathogens, 2024)。前述の通り、BAFF 産生細胞として好中球、Mφ、T 細胞が知られていたため、抗 CD11b、F4/80、CD3 抗体を用いて細胞を分離して BAFF の発現を解析した結果、感染脾臓において CD11b 陽性細胞が主な BAFF 産生細胞であることが明らかとなった (図 4B)。この BAFF 産生 CD11b 陽性細胞は好中球とは形態が異なり Mφ の形態が見られた一方、F4/80 は発現していなかったことから、脾臓の常在性 Mφ とは異なる、炎症性 Mφ であることが考えられた。そこで、炎症性 Mφ のマーカーとして知られる MRP14 の発現を解析したところ、BAFF 産生 CD11b 陽性細胞での MRP14 発現が確認された。興味深いことに、感染脾臓において、この BAFF 産生 Mφ は原虫感染 Mφ とは異なることも明らかとなった。

感染脾臓において炎症性 Mφ の増加が観察されたが、この炎症性 Mφ は骨髄由来の単球に由来すると考えられている。実際に骨髄細胞で高い BAFF 発現がみられるか確認したところ、感染脾臓でみられた BAFF 産生細胞と同様に高い BAFF 発現が確認された。よって、感染したマウスの脾臓で高い BAFF 発現がみられるのは、BAFF 産生能の高い骨髄細胞由来の炎症性 Mφ が増加することに起因することが示唆された。

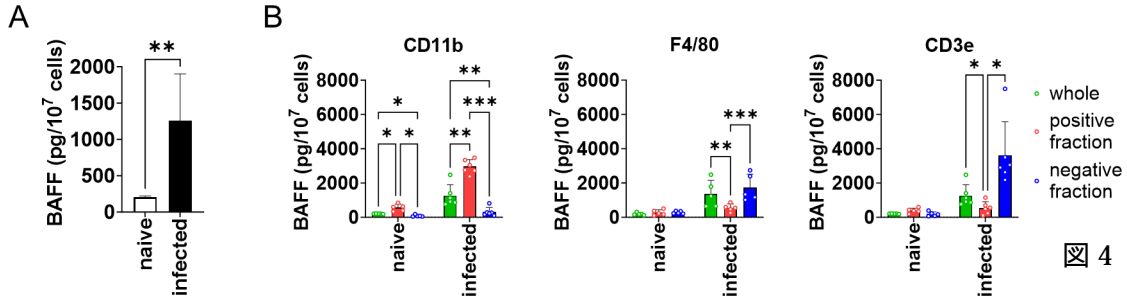


図 4

骨髄に BAFF 産生能の高い細胞がいることは、同じく骨髄において産生される未熟 B 細胞の発育に影響することが推察されるが、先行研究において BAFF は二次リンパ組織における B 細胞の分化や形質細胞の維持に機能するものの、骨髄での未熟 B 細胞の発育には影響が観察されていない。そこで、WT マウスおよび BAFF-KO マウスを用いて、骨髄での未熟 B 細胞の発育を解析したところ、先行研究の通り未熟 B 細胞の数に変化が見られなかった一方、未熟 B 細胞における CXCR5 の発現が有意に低かった (Koizumi et al., Biochem Biophys Rep, 2023)。未熟 B 細胞における CXCR5 の発現に BAFF が直接的に関与しているのか明らかにするため、BAFF-KO マウスより CD19 陽性細胞を精製して、in vitro において BAFF 存在下で培養した。その結果、BAFF 単独でも未熟 B 細胞における CXCR5 の発現が上昇し、またその効果は TNFα や IL-6 と協調的にはたらくことが明らかとなった。これらの結果を総合すると、BAFF は一次リンパ組織における未熟 B 細胞の発育から二次リンパ組織における B 細胞や形質細胞の発育まで広範囲にわたって機能することで、原虫感染時にみられる脾臓での B 細胞増加や高ガンマグロブリン血症に寄与していることが示唆された。

【ATP6V0D2】

感染マウスの脾臓および肝臓のトランスクリプトーム解析を行い、感染により臓器特異的に発現が変動する遺伝子を特定した。そのうち、脾臓で特異的に、かつ最も高く発現が上昇する遺伝子の一つとして ATP6V0D2 に着目した。感染脾臓で見られる血球貪食 Mφ はしばしば多核巨細胞 (MGC) であるが、ATP6V0D2 は破骨細胞の多核化に関与することが知られている (Lee et

al., Nat Med, 2006)。ATP6V0D2 が原虫感染誘導性の MGC 形成に関与するかを明らかにするため、まず in vitro において骨髄細胞由来 Mφ (BMDM) に *L. donovani* を感染させたところ、原虫感染単独で BMDM の多核化を誘導でき、またこの MGC は赤血球貪食能が高かった (Hong et al., Front Cell Infect Microbiol, 2022)。次に原虫感染 BMDM における ATP6V0D2 の発現を解析したところ、発現上昇が確認された。そこで原虫感染 BMDM において RNAi による *Atp6v0d2* の発現抑制を行ったところ、MGC の形成が抑制された。以上のことから、リーシュマニア原虫感染は Mφ による多核化を誘導することで赤血球貪食を誘導することが示唆された (図 5)。

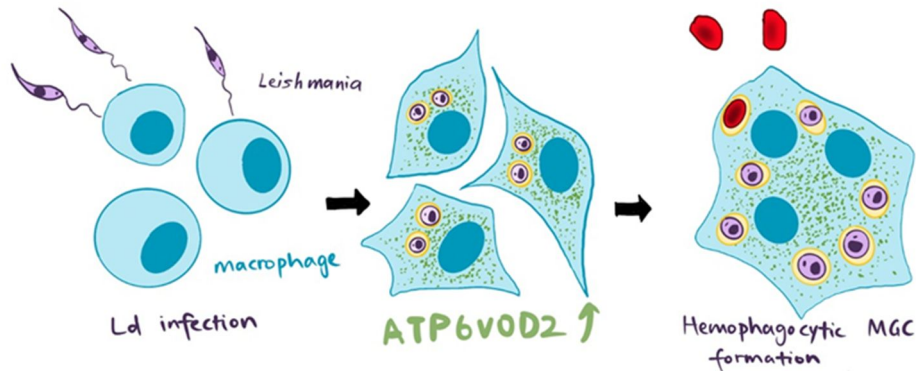


図 5

実際、原虫感染 BMDM において RNAi による *Atp6v0d2* の発現抑制を行うと、MGC の形成のみならず赤血球貪食も抑制された (Hong et al., Front Cell Infect Microbiol, 2024)。リーシュマニアにとって、感染した Mφ に赤血球の貪食を誘導することは、細胞内生存を有利にすることがわかっていたが、鉄キレート剤を用いた実験結果から、赤血球貪食がもたらす効果は細胞内鉄量の増加によるものであることが示唆された。さらに、ATP6V0D2 は赤血球貪食亢進により Mφ 内の鉄量増加に寄与するだけでなく、細胞内原虫による鉄利用にも寄与していることが明らかとなった。現在、Mφ 内で細胞質から原虫が存在する食胞への鉄輸送にどのように ATP6V0D2 が関与しているか研究を進めている。

本研究期間では、上記のように病態形成に関わる分子の理解が大きく深まった。研究成果はそれだけに限らず、感染マウスにおける肝腫のメカニズムについても理解が深まったと同時に、肝臓内の糖代謝が変化することも明らかにすることができた (Maeda et al., Pathogens, 2021)。加えて、イヌにおける VL などでは確証がとれ、ヒトにおいてもその存在が疑われるリーシュマニア原虫の垂直感染についても、動物モデルの構築が進むなど、個体における病態解析の研究も大きく進んだ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 12件）

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Nagai Kazuki, Fujii Wataru, Yamagishi Junya, Sanjoba Chizu, Goto Yasuyuki | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Inflammatory CD11b+ Macrophages Produce BAFF in Spleen of Mice Infected with Leishmania donovani | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Pathogens | 6. 最初と最後の頁 232 ~ 232 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens13030232 | 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 Hong Jing, Mukherjee Budhaditya, Sanjoba Chizu, Yamagishi Junya, Goto Yasuyuki | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Upregulation of ATP6V0D2 benefits intracellular survival of Leishmania donovani in erythrocytes-engulfing macrophages | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology | 6. 最初と最後の頁 1332381 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2024.1332381 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Goto Yasuyuki, Ito Tatsumi, Ghosh Souradeepa, Mukherjee Budhaditya | 4. 巻 175 |
| 2. 論文標題 Access and utilization of host-derived iron by <i>Leishmania</i> parasites | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 17 ~ 24 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad082 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Usman Mahmud, Natala Audu Joseph, Jatau Isa Danladi, Ogo Ndudim Isaac, Jeelani Ghulam, Goto Yasuyuki, Nozaki Tomoyoshi, McKerrow James H., Balogun Emmanuel Oluwadare | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Molecular identification of phlebotomine sand flies and the harbored Leishmania spp. in Sokoto State, Nigeria | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology | 6. 最初と最後の頁 1219629 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2023.1219629 | 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 該当する |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Hirai Hana, Hong Jing, Fujii Wataru, Sanjoba Chizu, Goto Yasuyuki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Leishmania Infection-Induced Proteolytic Processing of SIRP in Macrophages | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Pathogens | 6. 最初と最後の頁 593 ~ 593 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens12040593 | 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 Duthie Malcolm S., Goto Yasuyuki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Editorial: Emerging Concepts of Innate Immune Responses to Neglected Tropical Diseases | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 658553 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.658553 | 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 該当する |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 著者名 Koizumi Hajime, Fujii Wataru, Sanjoba Chizu, Goto Yasuyuki | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 BAFF induces CXCR5 expression during B cell differentiation in bone marrow | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports | 6. 最初と最後の頁 101451 ~ 101451 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2023.101451 | 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 Hong Jing, Sanjoba Chizu, Fujii Wataru, Yamagishi Junya, Goto Yasuyuki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Leishmania infection-induced multinucleated giant cell formation via upregulation of ATP6V0D2 expression | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology | 6. 最初と最後の頁 953785 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.953785 | 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 Goto Yasuyuki、Mizobuchi Haruka | 4. 巻 94 |
| 2. 論文標題 Pathological roles of macrophages in Leishmania infections | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Parasitology International | 6. 最初と最後の頁 102738 ~ 102738 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2023.102738 | 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 Squarre D, Chambaro HM, Hayashida K, Moonga LC, Qiu Y, Goto Y, Oparaocha E, Mumba C, Muleya W, Bwalya P, Chizimu J, Chembensofu M, Simulundu E, Mwasinga W, Banda N, Mwenda R, Yamagishi J, Nalubamba KS, Banda F, Munyeme M, Sawa H, Fandamu P | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Autochthonous <i>Leishmania infantum</i> in Dogs, Zambia, 2021 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases | 6. 最初と最後の頁 888 ~ 890 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2804.212378 | 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 該当する |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名 Maeda Kota, Sadoughi Sonya, Morimoto Ayako, Uchida Kazuyuki, Chambers James K., Sanjoba Chizu, Yamagishi Junya, Goto Yasuyuki | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Hepatomegaly Associated with Non-Obstructive Sinusoidal Dilatation in Experimental Visceral Leishmaniasis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pathogens | 6. 最初と最後の頁 1356 ~ 1356 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens10111356 | 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 Nagai Kazuki, Goto Yasuyuki | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Parasitomimetics: Can We Utilize Parasite-Derived Immunomodulatory Molecules for Interventions to Immunological Disorders? | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 824695 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.824695 | 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 Goto Yasuyuki | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Current Approaches to the Development of a Vaccine against CL | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Evaluation | 6. 最初と最後の頁 225-232 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 溝淵悠代、三條場千寿、後藤康之 |
| 2. 発表標題 内臓型リーシュマニア症妊娠マウスにおける胎盤変性を伴う垂直感染 |
| 3. 学会等名 第93回日本寄生虫学会大会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|-------------------------------------------|
| 1. 発表者名 平井花、渡辺陸斗、ホンジン、藤井渉、三條場千寿、後藤康之 |
| 2. 発表標題 SIRP の細胞外領域を切断するリーシュマニア由来因子の解析 |
| 3. 学会等名 第93回日本寄生虫学会大会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 長井和貴、三條場千寿、後藤康之 |
| 2. 発表標題 Leishmania donovani 感染マウス脾臓におけるBAFF産生細胞はCD11b+マクロファージである |
| 3. 学会等名 第93回日本寄生虫学会大会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Goto Y |
| 2. 発表標題 Antigen Characterization for Serological Diagnosis of Visceral Leishmaniasis |
| 3. 学会等名 23rd Parasitology Congress by Turkish Society of Parasitology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 後藤康之 |
| 2. 発表標題 内臓型リーシュマニア症の免疫病態 |
| 3. 学会等名 第51回原生生物・寄生虫・進化セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Hirai H, Hong J, Watanabe R, Fujii W, Sanjoba C, Goto Y |
| 2. 発表標題 Leishmania Infection-Induced Proteolytic Processing of SIRP in Macrophages |
| 3. 学会等名 72nd annual meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Goto Yasuyuki |
| 2. 発表標題 Tandem Repeat Proteins as Target Antigens for Serodiagnostics in Parasitic Diseases |
| 3. 学会等名 2nd International Forum on Collaborative Researches in Parasitic Diseases (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 前田 晃太、Sadoughi Sonya、森本 彩子、内田 和幸、チェンパース ジェームズ、三條場 千寿、山岸 潤也、後藤 康之 |
| 2. 発表標題 Hepatomegaly associated with non-obstructive sinusoidal dilation in experimental visceral leishmaniasis |
| 3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Yasuyuki Goto |
| 2. 発表標題 Pathological roles of macrophages and the molecular mechanisms in visceral leishmaniasis |
| 3. 学会等名 第15回寄生虫感染免疫研究会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 洪 ジン、三條場 千寿、藤井 渉、山岸 潤也、後藤 康之 |
| 2. 発表標題 ATP6V0D2を介したリーシュマニア感染によるマクロファージ多核化 |
| 3. 学会等名 第92回日本寄生虫学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 溝淵 悠代、三條場 千寿、後藤 康之 |
| 2. 発表標題 妊娠関連リーシュマニア症の新規マウスモデルの確立 |
| 3. 学会等名 第92回日本寄生虫学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 平井 花、藤井 渉、三條場 千寿、後藤 康之 |
| 2. 発表標題 リーシュマニア感染によって引き起こされる SIRP のプロセッシングの解析 |
| 3. 学会等名 第92回日本寄生虫学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Goto Yasuyuki |
| 2. 発表標題 Hemophagocytosis induced by Leishmania donovani infection is beneficial to parasite survival within macrophages |
| 3. 学会等名 The 19th Awaji International Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 後藤康之 |
| 2. 発表標題 内臓型リーシュマニア症の免疫病態：原虫感染による血球貪食の誘導とその意義 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>寄生虫に感染したマクロファージが多核化する機構 https://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/topics_20221003-1.html</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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 | 藤井 渉 (Fujii Wataru) (40708161) | 東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・助教 (12601) | |
| 研究分担者 | 片岡 直行 (Kataoka Naoyuki) (60346062) | 東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授 (12601) | |
| 研究分担者 | 山岸 潤也 (Yamagishi Junya) (80535328) | 北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・教授 (10101) | |

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 | | | |
|---------|------------------------------------------|--|--|--|
| インド | Indian Institute of Technology Kharagpur | | | |
| スペイン | Universidad Complutense de Madrid | | | |
| ブラジル | Fiocruz | | | |