

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22380155

研究課題名(和文) 共生微生物によるベクター媒介性病原体応答制御の分子機構

研究課題名(英文) Molecular mechanism of anti-parasite response of midgut bacteria of vector insect

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) 15,300,000円、(間接経費) 4,590,000円

研究成果の概要(和文)：ベクター中腸は哺乳動物の腸管に相当する器官であり、その内部に存在する腸内細菌叢とベクターの間には何らかの生物学的関係があるとの仮説を立て研究を行った。その結果、マラリアベクターであるハマダラカから分離した腸内細菌のセラチアが抗原虫作用を持つことが明らかとなった。この抗原虫メカニズムの解析の結果、ハマダラカ免疫系を介在した間接的作用によるものではなく、セラチア表現型に起因する直接的作用によることが明らかとなった。以上のことから、腸内細菌の操作により、ベクターによる病原体媒介を制御可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate the response mechanisms within the midgut environment, including those influenced by resident microbiota against malaria parasite, we focus on a midgut bacteria species intra-specific variation that confers diversity to the mosquito's competency for malaria parasite transmission. *Serratia marcescens* isolated from laboratory-reared mosquitoes shows great phenotypic variation in its cellular and structural features. This variation is directly correlated with its ability to inhibit Plasmodium parasite development within the mosquito midgut. These findings indicated that strategies for controlling malaria through genetic manipulation of midgut bacteria within the mosquito.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学、基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：マラリア 腸内細菌 ハマダラカ

検証を中心とした以下の項目による研究により、各種節足動物媒介感染症の、病原体伝播におけるベクター腸内細菌の意義を明らかにした。

セラチア誘導性マラリア原虫排除の時空間ポイント、セラチア誘導性ハマダラカ抗マラリア原虫応答システム、ベクター・腸内細菌・病原体のリアルタイム比較動態解析、新規セラチア株の遺伝学的スクリーニングとマラリア原虫抑制効果、セラチア由来のハマダラカ抗マラリア原虫応答誘導ファクターの同定と機能、マラリア汚染地域におけるハマダラカ腸内細菌と原虫保有率

4. 研究成果

HB3 株セラチアによるマラリア分化抑制についてハマダラカ感染ステージにおける時空間解析を行った。マラリア原虫オーカイネートのハマダラカ中腸壁侵入プロセスがセラチアにより阻害されていることが明らかとなった。セラチアによる抗マラリア応答の機構の解析をおこなった。その結果、当初はハマダラカ自然免疫システム (IMD 経路) の関与による原虫排除機構の存在が示唆されたが、より詳細な解析の結果、自然免疫経路はマラリアの排除に関与していないことが明らかとなった。セラチアによる抗マラリア応答はセラチア自体の表現型多様性と相関していることが明らかとなった。セラチア表現型多様性を誘導する因子の検索を行った結果、fIhDC が関与することが示唆された。セラチアによる抗マラリア応答が fIhDC の関与によることを明らかにするため、fIhDC 変異体セラチアを用いた解析をおこなった。その結果、fIhDC がセラチアによる抗マラリア応答のレギュレーターであることが明らかとなった。以上の結果から、ベクター腸内細菌の操作により病原体の媒介を制御することが可能であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

1. Saiki, E., Nagao, K., Aonuma, H., Fukumoto, S., Xuan, X., Bannai, M. Kanuka, H.: Multivariable analysis of host amino acids in plasma and liver during infection of malaria parasite *Plasmodium yoelii*.

Malar J 2013, 12:19. (査読有)

2. Nelson, B., Freisinger, T., Ishii, K., Okado, K., Shinzawa, N., Fukumoto, S. Kanuka, H.: Activation of Imd pathway in hemocyte confers infection resistance through humoral response in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 2013, 430:1120-5. (査読有)

3. Bando, H., Okado, K., Guelbeogo, W. M., Badolo, A., Aonuma, H., Nelson, B., Fukumoto, S., Xuan, X., Sagnon, N. Kanuka, H.: Intra-specific diversity of *Serratia marcescens* in *Anopheles mosquito* midgut defines *Plasmodium* transmission capacity. *Sci Rep* 2013, 3:1641. (査読有)

4. Kimura, A., Nishikawa, H., Nomura, N., Mitsuyama, J., Fukumoto, S., Inoue, N. Kawazu, S.: In vitro and in vivo antimalarial activities of T-2307, a novel arylamidine. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56:2191-3. (査読有)

5. Maekawa, E., Aonuma, H., Nelson, B., Yoshimura, A., Tokunaga, F., Fukumoto, S. Kanuka, H.: The role of proboscis of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi* in host-seeking behavior. *Parasit Vectors* 2011, 4:10. (査読有)

6. Usui, M., Fukumoto, S., Inoue, N. Kawazu, S.: Improvement of the observational method for *Plasmodium berghei* oocysts in the midgut of mosquitoes. *Parasit Vectors* 2011, 4:118. (査読有)

7. Badolo, A., Okado, K., Guelbeogo, W. M., Aonuma, H., Bando, H., Fukumoto, S., Sagnon, N. Kanuka, H.: Development of an allele-specific, loop-mediated, isothermal amplification method (AS-LAMP) to detect the L1014F *kdr-w* mutation in *Anopheles gambiae* s. l. *Malar J* 2012, 11:227. (査読有)

8. Aonuma, H., Yoshimura, A., Kobayashi, T., Okado, K., Badolo, A., Nelson, B., Kanuka, H. Fukumoto, S.: A single fluorescence-based LAMP reaction for identifying multiple parasites in mosquitoes. *Exp Parasitol* 2010, 125:179-83. (査読有)

9. Doi, Y., Shinzawa, N., Fukumoto, S., Okano, H. Kanuka, H.: ADF2 is required for transformation of the ookinete and sporozoite in malaria parasite development. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 397:668-72. (査読有)

10. Doi, Y., Shinzawa, N., Fukumoto, S., Okano, H. Kanuka, H.: Calcium signal regulates temperature-dependent transformation of sporozoites in malaria parasite development. *Exp Parasitol* 2011, 128:176-80. (査読有)

〔学会発表〕(計 11件)

1. 伴戸寛徳、岡戸清、青沼宏佳、福本晋也、嘉糠洋陸、西アフリカに生息するマリア媒介蚊の腸内細菌種内多様性に関する研究、第156回日本獣医学会、平成25年9月20日-22日、岐阜大学(岐阜県岐阜市)
2. 嘉糠洋陸、伴戸寛徳、岡戸清、Guelbeogo Wamdaogo、Badolo Athanase、青沼宏佳、福本晋也、N'Fale Sagnon、非共生細菌の表現型揺らぎが規定するベクター・寄生虫間相互作用、第82回日本寄生虫学会、平成25年3月29日-31日、東京医科歯科大学(東京都文京区)
3. 石井嶺広、竹下準也、石山海嗣、小池正徳、嘉糠洋陸、福本晋也、相内大吾、野生蚊の虫体および虫体内から分離された昆虫寄生性アナモルフ菌類のAnopheles stephensi 雌成虫に対する致死性・感染性の比較、第56回日本応用動物昆虫学会大会、平成24年3月27日-29日、近畿大学(奈良県奈良市)
4. 伴戸寛徳、岡戸清、Moussa Guelbeogo、Athanase Badolo、青沼宏佳、福本晋也、N'Fale Sagnon、嘉糠洋陸、腸内細菌の“ゆらぎ”が宿主-病原体相互作用に与える影響、第34回日本分子生物学会、平成23年12月13日-16日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
5. 伴戸寛徳、岡戸清、Moussa Guelbeogo、Athanase Badolo、青沼宏佳、福本晋也、N'Fale Sagnon、嘉糠洋陸、非共生細菌の表現型揺らぎが規定する宿主-寄生虫間相互作用、第71回日本寄生虫学会東日本支部大会、平成23年10月1日、国立科学博物館(東京都台東区)
6. 伴戸寛徳、青沼宏佳、N'Fale Sagnon、福本晋也、嘉糠洋陸、非共生細菌の表現型揺らぎが規定する宿主-寄生虫間相互作用、第9回感染症沖縄フォーラム、平成23年2月11日、沖縄国民年金健康センター、(沖縄県宜野湾市)
7. 伴戸寛徳、岡戸清、Moussa Guelbeogo、Athanase Badolo、青沼宏佳、福本晋也、N'Fale Sagnon、嘉糠洋陸、非共生細菌の表現型揺らぎが規定する宿主-寄生虫間相互作用、第71回日本寄生虫学会東日本支部大会、平成23年10月1日、杏林大学(東京都三鷹市)
8. 竹下準也、石山海嗣、小池正徳、福本晋也、嘉糠洋陸、相内大吾、野生蚊由来の昆虫寄生性アナモルフ菌類の分離およびその潜在感染率の評価、第55回日本応用動物昆虫学会大会、平成23年3月27日、九州大学(福岡県福岡市)
9. 石山海嗣、竹下準也、小池正徳、福本晋也、嘉糠洋陸、相内大吾、Anopheles stephensi 雌成虫に対する蚊由来昆虫寄生性アナモルフ菌類の感染性の評価、第

- 55回日本応用動物昆虫学会大会、平成23年3月27日、九州大学(福岡県福岡市)
10. 伴戸寛徳、青沼宏佳、N'Fale Sagnon、福本晋也、嘉糠洋陸、宿主-病原体相互作用における腸管内細菌の“ゆらぎ”、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、平成22年12月8日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
11. 伴戸寛徳、青沼宏佳、岡戸清、新澤直明、Moussa Guelbeogo、N'Fale Sagnon、福本晋也、嘉糠洋陸、Midgut bacteria regulates Plasmodium development in malaria vector Anopheles mosquitoes. Keystone Symposia "Molecular Targets for Control of Vector-Borne Diseases: Bridging Lab and Field Research" 平成22年4月14日、Copper Mountain Resort (Copper mountain, United States)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

嘉糠 洋陸 (KANUKA, Hirotaka)
慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：50342770

小池 正徳 (KOIKE, Masanori)
帯広畜産大学・畜産学部・教授

研究者番号： 00205303

(3)連携研究者
()

研究者番号：