

令和元年6月20日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04588

研究課題名(和文)ベクター媒介性感染症におけるベクター唾液の役割の解明

研究課題名(英文)The role of vector saliva in transmission of vector-borne diseases

研究代表者

加藤 大智 (Kato, Hiroto)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：00346579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：サシチョウバエ唾液の研究では、2つの異なる機序で止血機構を阻害する唾液タンパクを同定した。このタンパクは自然免疫の重要な役割を担う補体系も阻害することが分かった。また異なる数の繰返し配列をもつ唾液タンパクを同定し、繰返し配列数に比例した抗凝固活性をもつことを明らかにした。サシガメ唾液の研究では、Panstrongylus属やアジアに分布するサシガメの唾液腺トランスクリプトーム解析により構成を明らかにし、種間、属間での比較解析を行った。また、これらの唾液からKazal型 protease inhibitor構造を持つ物質を複数同定し、その1つが血液凝固因子の酵素活性を阻害することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベクター媒介性感染症において、ベクターの吸血時に感染局所に注入されるベクターの唾液には、宿主の生理機構や免疫応答に作用し、結果として病原体感染を助長する働きがあることが明らかにされつつある。ベクター媒介性感染症の感染局所で実際に起こっているイベントを正しく理解することで、ベクター唾液の影響を考慮した感染症研究への展開に貢献すると考えられる。さらに、ワクチン開発に難航している感染症においては、病原体自身ではなく、免疫制御作用や病原体感染増強作用を持つベクター唾液成分をターゲットにした次世代ワクチンの研究へのブレイクスルーにもなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the study on the sand fly saliva, a peptide having inhibitory effects on both platelet aggregation and coagulation was characterized. The peptide also showed anti-complement activity, an important player in innate immunity. In addition, salivary proteins with different number of repeated sequences were identified, and their anticoagulant activities were correlated with the number of repeated sequences. In the study on the kissing bug saliva, salivary gland transcriptome analyses were performed on Panstrongylus chinai and an Asian kissing bug, Triatoma rubrofasciata. Of variety of potential novel bioactive agents, characteristic Kazal-type protease inhibitors were identified. One of them was characterized as an anticoagulant by inhibiting the enzymatic activity.

研究分野：衛生動物学

キーワード：吸血昆虫 ベクター 唾液 サシチョウバエ サシガメ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) ベクター唾液が宿主の防御機構に与える影響

吸血昆虫の唾液は、抗止血、血管拡張、抗炎症などの作用をもつ“生理活性物質のカクテル”で、これを宿主に注入することで効率よく吸血を行う。吸血昆虫の唾液から、種によって異なる様々な生理活性物質が単離され、医薬品や検査・研究試薬への応用研究が進められている。また、ベクターの唾液は、宿主免疫や病原体感染にも影響を及ぼすと考えられる。サシチョウバエの唾液によるリーシュマニア原虫の感染増強や症状の悪化が報告されて以降、ダニ媒介性脳炎ウイルス、ライム病の病原菌ボレリア、マラリア、ウエストナイルウイルス、クルーズ・トリパノソーマなどでも、それらを媒介するマダニ、蚊、サシガメの唾液による感染の増強が報告されている。しかしながら、宿主免疫や病原体感染に影響を及ぼす唾液物質やその作用機序については不明な点が多い。さらに、リーシュマニア原虫の感染実験から、培養原虫の接種による感染を防御できる不活化ワクチンでも、ベクターを介した唾液存在下での原虫感染は防御できないことが報告され、ベクター媒介性感染症において、ベクター唾液の作用を考慮したワクチン研究の必要性が指摘されている。

2) リーシュマニア原虫、トリパノソーマ原虫の感染様式

リーシュマニア症、アメリカ・トリパノソーマ症(シャーガス病)は、それぞれ吸血昆虫サシチョウバエ、サシガメに媒介される人獣共通原虫感染症で、マラリア、結核、デング熱などとともに、世界保健機構(WHO)が特に重点的な対策が必要と考えている感染症である。リーシュマニア原虫の感染ターゲット細胞はマクロファージであるが、マクロファージへの直接感染とともに、集簇してきた好中球にいったん取込まれる経路も存在する。好中球が原虫を取込むと、原虫を殺さずアポトーシスを起こし、そのまま炎症反応を惹起することなくマクロファージに取込まれ、原虫のマクロファージへの感染が成立する。一方、アメリカ・トリパノソーマ症の原因原虫クルーズ・トリパノソーマは、吸血時にサシガメの糞中に排泄され、サシガメの吸血痕などから侵入し、マクロファージや筋細胞などに感染する。

3) サシチョウバエとサシガメの唾液に関する研究

サシチョウバエは体長2-3 mmの微小な吸血昆虫で、哺乳類の皮膚に傷をつけて血液プールを作り1-2分程度で吸血を完了する。これまで旧大陸種 *Phlebotomus* 属で5種、新大陸種 *Lutzomyia* 属で3種の唾液タンパクが解析されて、サシチョウバエに共通のもの、属や種によって異なるものが明らかにされた。吸血性サシガメは成虫で体長2-3 cmと大型で、口器を毛細血管に刺込んで20-30分かけて宿主に痛みを感じさせずに吸血する。クルーズ・トリパノソーマのベクターとしては *Rhodnius* 属、*Triatoma* 属、*Panstrongylus* 属が重要である。唾液タンパクは、*Rhodnius* 属でよく研究されてきたが、近年我々の研究を含めて3種の *Triatoma* 属の唾液腺の網羅的解析が相次いで報告され、*Rhodnius* 属のそれとは大きく異なることが明らかになった。一方、*Panstrongylus* 属はこれまで解析されていない。

4) 我々がこれまで行ってきた研究

我々はアフリカ・サハラ周辺および南米・アンデス地域に分布するサシチョウバエの唾液腺トランスクリプトーム解析を行い、それらの主要構成成分および抗原性の相違を明らかにした。また、これらの材料を用いて組換えタンパクを作製し、血小板凝集抑制物質(PduApy)、炎症抑制物質(PduADA)、血小板凝集抑制作用と血液凝固抑制作用を併せ持つ新規物質(Ayadualin)の生理活性を明らかにした。さらには、PduApyやPduADAがリーシュマニアの感染を悪化させる可能性を示唆するとともに、リーシュマニア感染防御に働く細胞性免疫や感染悪化に働く液性免疫応答を誘導する唾液成分を同定した。一方、クルーズ・トリパノソーマを媒介する *Triatoma* 属サシガメの唾液腺トランスクリプトーム解析を行い、主要構成成分を明らかにし、*Triatoma* 属の唾液成分が、これまでよく研究されてきた *Rhodnius* 属のそれとは全く異なることを報告した。また、*Triatoma* 属サシガメの唾液腺から、新規の血液凝固阻害物質(Dimiconin)を見出し、そのユニークな生理活性を明らかにした。

2. 研究の目的

病原体の侵入口は“病原体と宿主防御機構の最初のせめぎ合いの場”で、そこで繰り広げられるイベントとその結果は、病態に大きな影響を及ぼす。吸血性節足動物(ベクター)媒介性感染症では、吸血部位から侵入する病原体と宿主免疫の攻防のみならず、そこに“吸血時に注入されるベクターの唾液”という要素が複雑に絡み合う。ベクターは“生理活性物質のカクテル”ともいえる唾液を注入することで、宿主に誘発される止血や血管収縮などの生理機能を阻害して効率よく吸血するが、唾液は炎症や自然免疫の活性化といった初期の感染防御機構にも影響を及ぼすと考えられる。本研究では、ベクター媒介性感染症の感染局所で繰り広げられるイベントについて、ベクター唾液成分が宿主の生理機能や免疫機構、病原体の感染に及ぼす役割を解明する。

3. 研究の方法

1) 唾液腺比較トランスクリプトーム解析

クルーズ・トリパノソーマのベクターとしては *Rhodnius* 属、*Triatoma* 属、*Panstrongylus* 属が特に重要であるが、*Panstrongylus* 属サシガメの唾液腺についてはこれまで解析が行われていない。エクアドルの共同研究者より入手し継代飼育している *Panstrongylus* 属サシガメから唾液腺を採取し、唾液腺トランスクリプトーム解析を行う。また、アジアに生息する *Triatoma rubrofasciata* のコロニーを樹立して唾液腺トランスクリプトーム解析を行う。パ

イオインフォマティックス解析によって種間、属間での相違を比較することで、生理活性物質や吸血戦略の違いについて比較検討を行う。

- 2) ベクター唾液成分の組換えタンパクの作製
サシチョウバエについては、種間で広く保存されている SL1/PpSP15 family protein, yellow-related protein, D7 family protein など、サシガメについては、*Triatoma* 属に見られる唾液タンパク procalin-like, triabin-like, triatin-like などと、上記の研究で明らかになる *Panstrongylus* 属の主要成分について、大腸菌発現系を用いて組換えタンパクを作製する。
- 3) ベクター唾液成分が宿主の生理機能に及ぼす影響の検討
ベクター唾液成分の宿主生理機能への影響を解析するため、これまでに確立してきた血小板凝集や血液凝固系に対する阻害活性の実験系に加えて、凝固因子や炎症メディエーターの不活化・放出阻害に関する実験系・測定系を確立する。これらの系を用いて、作製した組換えタンパクの生理活性および作用メカニズムの解析を行う。
- 4) ベクター唾液成分が宿主の自然免疫機構に及ぼす影響の検討
ベクター唾液成分が、炎症や自然免疫系の活性化に及ぼす役割を解明するため、自然免疫応答である補体系の活性化、サイトカイン応答などに及ぼす影響を検討する。タンパクの補体系に対する影響は、固相化したアガロース（第二経路）免疫グロブリン（古典経路）で血清中の補体を活性化させ、唾液タンパク存在下、非存在下で生成される補体分子 C3b の測定を行い、唾液タンパクによる補体系の阻害活性を検討する。

4. 研究成果

- 1) サシチョウバエの唾液から、2 つの異なるメカニズムで止血機構を阻害する物質を同定した。この唾液タンパクは、C 末端の 5 アミノ酸で血小板凝集を抑制し、それ以外の部分で、血液凝固第 XII 因子から第 XIIa 因子への活性化を阻害することが分かった。さらにこの唾液タンパクは、自然免疫において重要な役割を担う補体系の 3 経路（古典経路、レクチン経路、第二経路）全てに対して阻害活性を持つことを明らかにした。
- 2) 様々なサシチョウバエ唾液組換えタンパクを作製し、補体系の 3 経路に及ぼすタンパクをスクリーニングした。その結果、補体経路の 3 経路全てに対して阻害作用を示すもの、レクチン経路のみを阻害するものなどを同定した。サシチョウバエ唾液は複数の補体系阻害物質により自然免疫系を阻害していることが示された。
- 3) サシチョウバエの唾液から、繰返し配列の数が異なる 3 つの相同タンパクを見出した。これらの唾液組換えタンパクを作製して凝固系に及ぼす作用を検討したところ、全て抗凝固活性を示し、活性の強さは繰返し配列の数に比例していた。従って、この繰返し配列は、血液凝固系の阻害活性に重要なモチーフであると考えられた。またこれ以外にも、内因系凝固系に阻害作用を示す唾液タンパクを同定することができた。
- 4) アジア、アフリカに広く分布するサシチョウバエ *Phlebotomus papatasi* および *P. duboscqi* のコロニー樹立に成功し、系統維持している。現在、人工吸血系を確立し、この人工吸血系を用いてサシチョウバエへのリーシュマニア原虫の実験感染の確立にも着手した。今後これらを用いて原虫感染に影響を及ぼすサシチョウバエ唾液成分に関する研究や、ベクターによる病原体媒介機構に関する研究など、ベクターなくしては行うことができないユニークな研究の進展が期待される。
- 5) 南米に分布する *Panstrongylus chinai* の唾液腺トランスクリプトーム解析を行い、また、唾液タンパクの 70% 程度を占めるリポカリンファミリーについて、より詳細な解析を行った。*Panstrongylus* 属の唾液成分は、*Rhodnius* 属よりも *Triatoma* 属に近縁であることが明らかになり、分子レベルでも *Triatoma* 属と類似したものが主要成分を占めることが分かった。
- 6) *P. chinai* の唾液腺から同定した Kazal 型 protease inhibitor 構造を持つ物質の生理活性を検討した。この唾液タンパクは内因系血液凝固因子 FXIIa の酵素活性の阻害物質で、内因系血液凝固因子 FIXa、外因系血液凝固因子 FVIIa、共通系血液凝固因子 FXa およびトロンピン、カリクレイン・キニン系因子カリクレインに対しては作用しないことを明らかにした。
- 7) ベトナムにおいて近年刺咬症が問題となっているサシガメ *Triatoma rubrofasciata* を採集し、そのコロニーの樹立に成功した。*T. rubrofasciata* の唾液腺トランスクリプトーム解析を、これまでとは異なる次世代シーケンシングを用いた解析を行った結果、膨大なデータ量および様々な新規物質を同定することができた。得られた結果については詳細な解析を加え、論文にまとめて報告する予定である。今回得られた *T. rubrofasciata* 唾液成分は、予想された既知の *Triatoma* 属サシガメの唾液成分の相同物質に加えて、複数の特徴的な Kazal 型セリンプロテアーゼインヒビター相同物質が多く含まれていることが分かった。現在これらの組換えタンパクを作製し、生理活性を解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 24 件)

原著：全て査読有

- (1) Nzelu CO, Caceres AG, Guerrero-Quincho S, Tineo-Villafuerte E, Rodriguez-Delfin L, Mimori T, Uezato H, Katakura K, Gomez EA, Guevara AG, Hashiguchi Y, **Kato H**. A rapid molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis by colorimetric malachite green-loop-mediated isothermal amplification (LAMP) combined with an FTA card as a direct sampling tool. *Acta Trop.* 153: 116-119, 2016. DOI: 10.1016/j.actatropica.2015.10.013.

- (2) Hashiguchi Y, Gomez E, **Kato H**, Martini L, Velez L, Uezato H. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Trop Med Health*. 44: 2, 2016. DOI: 10.1186/s41182-016-0002-0.
- (3) **Kato H**, Caceres AG, Hashiguchi Y. First evidence of a hybrid of *Leishmania (Viannia) braziliensis/L. (V.) peruviana* DNA detected from the phlebotomine sand fly *Lutzomyia tejadai* in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 10: e0004336, 2016. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004336.
- (4) Gonzalez-Marcano E, **Kato H**, Concepcion JL, Marquez ME, Mondolfi AP. Polymerase chain reaction diagnosis of leishmaniasis: A species-specific approach. *Methods Mol Biol*. 1392: 113-124, 2016. DOI: 10.1007/978-1-4939-3360-0_11.
- (5) Koarashi Y, Caceres AG, Zuniga Saca FM, Palacios Flores EE, Celis Trujillo A, Abanto Alvares JL, Yoshimatsu K, Arikawa J, Katakura K, Hashiguchi Y, **Kato H**. Identification of causative *Leishmania* species in Giemsa-stained smears prepared from patients with cutaneous leishmaniasis in Peru using PCR-RFLP. *Acta Trop*. 158: 83-87, 2016. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.02.024.
- (6) **Kato H**, Bone AE, Mimori T, Hashiguchi K, Shiguango GF, Gonzales SV, Velez LN, Guevara AG, Gomez EA, Hashiguchi Y. First human cases of *Leishmania (Viannia) lainsoni* infection and a search for the vector sand flies in Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis*. 10: e0004728, 2016. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004728
- (7) **Kato H**, Gomez EA, Martini-Robles L, Muzzio J, Velez L, Calvopina M, Romero-Alvarez D, Mimori T, Uezato H, Hashiguchi Y. Geographic distribution of *Leishmania* species in Ecuador based on the cytochrome *b* gene sequence analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 10: e0004844, 2016. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004844
- (8) Akter S, Alam MZ, Nakao R, Yasin MG, **Kato H**, Katakura K. Molecular and serological evidence of *Leishmania* infection in stray dogs from visceral leishmaniasis-endemic areas of Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 95: 795-799, 2016. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0151Bawm S, Htun LL, Maw NN, Ngwe T, Tosa Y, Kon T, Kaneko C, Nakao R, Sakurai T, **Kato H**, Katakura K. Molecular survey of *Babesia* infections in cattle from different areas of Myanmar. *Ticks Tick Borne Dis*. 7: 204-207, 2016. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.10.010.
- (9) Hashiguchi Y, Velez L, Villegas N, Mimori T, Gomez EA, **Kato H**. Leishmaniasis in Ecuador: comprehensive review and current status. *Acta Trop*. 166: 299-315, 2017. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.11.039
- (10) Tiwananthagorn S, **Kato H**, Yeewa R, Muengpan A, Polseela R, Leelayoova S. Comparison of LAMP and PCR for molecular mass screening of sand flies for *Leishmania martiniquensis* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 112: 100-107, 2017. DOI: 10.1590/0074-02760160254
- (11) Siripattanapipong S, **Kato H**, Tan-ariya P, Mungthin M, Leelayoova S. Comparison of recombinant proteins of kinesin 39, heat shock protein 70, heat shock protein 83 and glycoprotein 63 for antibody detection of *Leishmania martiniquensis* infection. *J Eukaryot Microbiol*. 64: 820-828. 2017. DOI: 10.1111/jeu.12415
- (12) **Kato H**, Jochim RC, Gomez EA, Tsunekawa S, Valenzuela JG, Hashiguchi Y. Salivary gland transcripts of the kissing bug, *Panstrongylus chinai*, a vector of Chagas disease. *Acta Trop*. 174: 122-129, 2017. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.06.022
- (13) **Kato H**, Jochim RC, Gomez EA, Tsunekawa S, Valenzuela JG, Hashiguchi Y. Salivary lipocalin family proteins from *Panstrongylus chinai*, a vector of Chagas disease. *Data Brief*. 15: 272-280, 2017. DOI: 10.1016/j.dib.2017.09.039
- (14) Tedlongthong S, Viseshakul N, **Kato H**, Areekit S, Santiwatanakul S, Chansiri K. Development of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay combined with malachite green as a rapid screening test for *Candidatus Mycoplasma haemominutum* infection in cats. *ScienceAsia*. 43: 354-361, 2017. DOI: 10.2306/scienceasia1513-1874.2017.43.354
- (15) Hashiguchi Y, Gomez EAL, Caceres AG, Velez LV, Villegas NV, Hashiguchi K, Mimori T, Uezato H, **Kato H**. Andean cutaneous leishmaniasis (Andean-CL, uta) in Peru and Ecuador: the causative *Leishmania* parasites and clinico-epidemiological features. *Acta Trop*. 177: 135-145, 2018. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.09.028
- (16) Al-Bajalan MM, Niranji SS, Al-Jaf SM, **Kato H**. First identification of *L. major* in a dog in an endemic area of human cutaneous leishmaniasis in Iraq. *Parasitol Res*. 117: 585-590, 2018. DOI: 10.1007/s00436-017-5704-7
- (17) Hashiguchi Y, Gomez EAL, Caceres AG, Velez LV, Villegas NV, Hashiguchi K, Mimori T, Uezato H, **Kato H**. Andean cutaneous leishmaniasis (Andean-CL, uta) in Peru and Ecuador: the vector *Lutzomyia* sand flies and reservoir mammals. *Acta Trop*. 178: 264-275, 2018. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.12.008
- (18) Al-Bajalan MM, Al-Jaf SM, Niranji SS, Abdulkareem DR, Al-Kayali KK, **Kato H**. An outbreak of *Leishmania major* from an endemic to a non-endemic region posed a public health threat in Iraq from 2014-2017: epidemiological, molecular and phylogenetic studies. *PLoS Negl Trop Dis*. 12: e0006255, 2018. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006255
- (19) Gomez EA, **Kato H**, Edison X, Torres-Romero EX, Velez LN, Villegas NV, Martillo VP, Zambrano FC, Kubo M, Hashiguchi K, Hashiguchi Y. Leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in

north-central Pacific region of Ecuador: A clinico-epidemiological feature. Acta Trop. 185: 204–211, 2018. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.05.016.

- (20) **Kato H**, Caceres AG, Gomez EA, Hashiguchi Y. Molecular mass-screening for vector research on leishmaniasis. J Integrated Omics. 8: 15-16. 2018. DOI: 10.5584/jiomics.v8i3.270
- (21) Paniz Mondolfi AE, Colmenares Garmendia A, Mendoza Perez Y, Hernández-Pereira CE, Medina C, Vargas F, Sandoval D, Agüero J, Román D, Forlano-Riera M, Salas Y, Peraza M, Romero P, Aldana F, Castillo T, Santeliz S, Perez G, Suarez-Alvarado MJ, Morales-Panza RJ, **Kato H**. Autochthonous cutaneous leishmaniasis in urban domestic animals (*Felis catus/Canis lupus familiaris*) from central-western Venezuela. Acta Trop. 191: 252–260, 2019. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.01.006.
- (22) Grillet ME, Hernandez-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondolfi AE, TamiA, Vincenti-Gonzalez MF, Marquez M, Mogollon-Mendoza AC, Hernandez-Pereira CE, Plaza-Morr JD, Blohm G, Grijalva MJ, Costales JA, Ferguson HM, Schwabl P, Hernandez-Castro LE, Lamberton PHL, Streicker DG, Haydon DT, Miles MA, Acosta-Serrano A, Acquattella H, BasanezMG, Benaim G, Colmenares LA, Conn JE, Espinoza R, Freilij H, Graterol-Gil MC, Hotez PJ, **Kato H**, Lednicky JA, Martinez CE, Mas-Coma S, Morris JG Jr, Navarro JC, Ramirez JL, Rodriguez M, Urbina JA, Villegas L, Segovia MJ, Carrasco HJ, Crainey JL, Luz SLB, MorenoJD, Noya Gonzalez OO, Ramirez JD, Alarcon-de Noya B. Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region. Lancet Infect Dis. 19: e149-e161, 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30757-6.

総説

- (1) **加藤大智**. 敵か？味方か？ サシチョウバエ唾液の生理活性. 医学のあゆみ vol. 259, 1193-1198, 201
- (2) **加藤大智**. リーシュマニア症. 小児科臨床 vol. 70, 2272-2282, 201

〔学会発表〕(計 30 件)

- (1) 片倉賢, Mohammad Alam, 中尾亮, **加藤大智**, Abdul Bhutto, Farooq Soomro, Hassain Baloch, Gabriele Schonian, 上里博, 橋口義久. パキスタンにおける皮膚リーシュマニア症の原因となる *Leishmania major* のマイクロサテライト DNA 解析. 第 158 回日本獣医学会 2015.9.7-9. 北里大学 (十和田市)
- (2) **加藤大智**, Abraham G. Caceres, Eduardo A. Gomez, 三森龍之, 片倉賢, 橋口義久. リーシュマニア媒介サシチョウバエ *Lutzomyia ayacuchensis* の種内遺伝子多型の解析. 第 56 回日本熱帯医学会 2015.12.5-6. 大阪大学 (吹田市)
- (3) 藤田龍介, 江尻 寛子, 小林大介, 伊澤晴彦, **加藤大智**, 三條場千寿, 山内健生, 沢辺京子. 吸血性節足動物保有ウイルス及び培養細胞持続感染ウイルスの NGS 解析. 第 86 回日本蚕糸学会 2016.3.17-18. 京都工芸繊維大学 (京都市)
- (4) **加藤大智**, Abraham G. Caceres, Eduardo A. Gomez, 三森龍之, 上里博, 片倉賢, 橋口義久. 南米アンデス地域に生息するサシチョウバエ *Lutzomyia ayacuchensis* の種内遺伝子多型解析. 第 85 回日本寄生虫学会 2016.3.19-20. 宮崎大 (宮崎市)
- (5) Saw Bawm, Lat Lat Htun, Ryo Nakao, **Hiroto Kato**, Ken Katakura. Molecular Survey of Bovine Piroplasms in Myanmar. 第 85 回日本寄生虫学会 2016.3.19-20. 宮崎市民プラザ (宮崎市)
- (6) 紺野 紘矢, 中尾 亮, **加藤大智**, 片倉 賢. ビーグル犬を用いた *Leishmania donovani* 感染モデルの構築. 第 85 回日本寄生虫学会 2016.3.19-20. 宮崎大 (宮崎市)
- (7) **加藤大智**. “顧みられない熱帯病”リーシュマニア症のフィールド調査研究. 日本皮膚科学会第 76 回沖縄地方会 2016.2.13-14. ヒルトン沖縄北谷リゾート (中頭郡) (招待講演)
- (8) **加藤大智**, Abraham G. Caceres, Eduardo A. Gomez, 三森龍之, 橋口義久. 南米アンデス地域でリーシュマニア原虫を媒介するサシチョウバエ *Lutzomyia ayacuchensis* の種内遺伝子多型解析. 第 68 回日本衛生動物学会大会 2016.4.16-17. 栃木県総合文化センター (宇都宮市)
- (9) **加藤大智**. リーシュマニア症の疫学調査とベクター唾液由来の新規生理活性物質の探索. 第 15 回自治医大シンポジウム 2016.9.15. 自治医科大学 (下野市)
- (10) **加藤大智**, Abraham G. Caceres, 橋口義久. ペルー共和国に分布するハイブリッド型リーシュマニア原虫のベクター調査. 第 57 回日本熱帯医学会大会 2016.11.5-6. 一橋大学 (千代田区)
- (11) **Hiroto Kato**. Friend or foe? Unique biological activity of sand fly saliva. 国際シンポジウム 第 3 回東京ベクターエンカウンター「病原体媒介節足動物研究の最前線」 2017.3.9. 東京慈恵会医科大学 (港区) (招待講演)
- (12) 山本大介, 炭谷めぐみ, 笠嶋克巳, 瀬筒秀樹, 松岡裕之, **加藤大智**. ハマダラカにおけるマウス Bax 遺伝子を用いた細胞死誘導系: 不妊化技術への応用例. 第 61 回日本応用動物昆虫学会大会 2017.3.27-29. 東京農工大学 (小金井市)
- (13) 山本大介, 炭谷めぐみ, 笠嶋克巳, 瀬筒秀樹, 松岡裕之, **加藤大智**. 精巢における細胞死誘導系を導入したハマダラカの解析. 第 69 回日本衛生動物学会大会 2017.4.15-16. 長崎大学 (長崎市)
- (14) **加藤大智**, アブラハム・カセレス, 橋口義久. ペルー共和国で流行するハイブリッド型リーシュマニア原虫のベクター調査. 第 69 回日本衛生動物学会大会 2017.4.15-16. 長崎大学 (長崎市)

- (15) 山本大介、炭谷めぐみ、笠嶋克巳、瀬筒秀樹、松岡裕之、**加藤大智**. 細胞死誘導法によるハマダラカの雄不妊化の効果. 第 53 回節足動物発生学会大会 2017.5.26-27. 蒲郡荘 (蒲郡市)
- (16) **加藤大智**, Eduardo A. Gomez, Lenin Velez, 三森龍之、橋口義久. エクアドル共和国におけるリーシュマニア症の広域分子疫学調査. 第 86 回日本寄生虫学会 2017. 5.28-29. 北海道大学 (札幌市)
- (17) Himankshi Rathore, **Hiroto Kato**, Yuzuru Takamura, Manish Biyani. Field-applicable biosensing of cutaneous leishmaniasis species by rapid Recombinase Polymerase Amplification and Temperature Gradient Gel Electrophoresis. The Ninth International Conference on Molecular Electronics and Bioelectronics. 2017.6.26-28. 石川県立音楽堂 (金沢市)
- (18) **加藤大智**, Abdon E. Bone, Gonzalo F. Shiguango, Silvio V. Gonzales, 三森龍之、Eduardo A. Gomez, 橋口義久. エクアドル共和国アマゾン地域における *Leishmania (Viannia) lainsoni* の感染症例とそのベクター調査. 第 77 回日本寄生虫学会東日本支部大会 2017.11.3. ユニコムプラザさがみはら (相模原市)
- (19) Eri H. Hayakawa, **Hiroto Kato**, Hiroyuki Matsuoka, Masahiro Mori. A prospective lipid import mechanism of *Plasmodium falciparum* in erythrocytes stages. ASCB 2017. 2017.12.2-6. Philadelphia, USA (ポスター)
- (20) **加藤大智**, Ryan C. Jochim, Eduardo A. Gomez, Jesus G. Valenzuela, 橋口義久. *Trypanosoma cruzi* 媒介サシガメ *Panstrongylus chinai* の唾液腺遺伝子転写産物の解析. 第 87 回日本寄生虫学会 2018.3.17-18. 国立国際医療センター (新宿区)
- (21) 早川枝李, **加藤大智**, 松岡裕之, 森雅博. 熱帯熱マラリア原虫と肝細胞の共培養系におけるコレステロール輸送の薬剤感受性に関する解析. 第 87 回日本寄生虫学会 2018.3.17-18. 国立国際医療センター (新宿区)
- (22) **加藤大智**, Ryan C. Jochim, Eduardo A. Gomez, Jesus G. Valenzuela, 橋口義久. *Trypanosoma cruzi* 媒介サシガメ *Panstrongylus chinai* の唾液腺遺伝子転写産物の解析. 第 87 回日本寄生虫学会 2018.3.17-18. 国立国際医療センター (新宿区)
- (23) 山本大介、炭谷めぐみ、畠山正統、**加藤大智**. ハマダラカにおける *doublesex* 遺伝子ノックアウト. 第 62 回応用動物昆虫学会 2018.3.25-27. 鹿児島大学 (鹿児島市)
- (24) **加藤大智**, Ryan C. Jochim, Eduardo A. Gomez, Jesus G. Valenzuela, 橋口義久. 吸血性サシガメ *Panstrongylus chinai* の唾液腺遺伝子転写産物の解析. 第 70 回日本衛生動物学会大会 2018.5.12-13. 帯広畜産大学 (帯広市)
- (25) 山本大介、炭谷めぐみ、**加藤大智**. ハマダラカにおける性分化遺伝子をノックアウトした系統の解析. 第 70 回日本衛生動物学会大会 2018.5.12-13. 帯広畜産大学 (帯広市)
- (26) 山本大介、炭谷めぐみ、**加藤大智**. ステフェンスハマダラカ *doublesex* ホモログの雌特異的アイソフォーム欠損系統の解析. 第 54 回日本節足動物発生学会大会 2018.5.18-19. 菅平高原プチホテルゾントック (上田市)
- (27) **Hiroto Kato**, Abraham G. Caceres, Eduardo A. Gomez, Yoshihisa Hashiguchi. Molecular mass-screening for vector research on leishmaniasis. Leishmaniasis2018. 2018.10.29-31. Caparica, Portugal
- (28) Himankshi Rathore, **Hiroto Kato**, Yuzuru Takamura, Manish Biyani. Biosensing of Leishmaniasis using FTA card as Direct Sampling Tool for Recombinase Polymerase Amplification. 9th ISAJ Symposium. 2018.12.7. 産業技術総合研究所 (つくば市)
- (29) 山本大介、炭谷めぐみ、**加藤大智**. 雌型 DSX ノックアウトハマダラカの中腸における遺伝子転写産物の解析. 第 63 回日本応用動物昆虫学会 2019.3.25-27. 筑波大学 (つくば市)
- (30) 原口 和音、花房 昭彦、早川枝李、**加藤大智**. マラリア自動診断システムの開発 — ディープラーニングによる適用評価 — 第 28 回ライフサポート学会フロンティア講演会 2019.3.15-16. 埼玉医科大学 (日高市)

〔図書〕(計 1 件)

- (1) **Kato H.** Mucosal Vaccine for Parasitic Infections. Mucosal Vaccines: Innovation for Preventing Infectious Diseases, Pascual DW, Kiyono H. (Ed), Elsevier, Chapter 55. ISBN: 9780128119242

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/idoubutsu/indexTJ2.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：乙黒 兼一

ローマ字氏名：Otsuguro Ken-ichi

所属研究機関名：北海道大学

部局名：大学院獣医学研究院

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：40344494