

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05028

研究課題名(和文) マダニ制圧へ向けたマダニの抗酸化分子を標的とするワクチンとRNA殺ダニ剤の創出

研究課題名(英文) Creation of vaccines and RNA acaricides targeting tick antioxidative molecules for controlling ticks

研究代表者

田中 哲也 (TANAKA, TETSUYA)

鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・教授

研究者番号：00322842

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マダニの酸化還元バランス制御機構の特性を明らかにし、マダニ制圧開発研究に新知見を提供すると同時に、それらを標的とした抗マダニワクチンとRNA殺ダニ剤を創出することを目標とした。そこで、我々は抗酸化分子に関するテーマに取り組み、ペルオキシレドキシシン(Prx)、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)、フェリチン(Fer)の同定とその特性、殺ダニ剤に対する抗酸化分子の役割、マダニの胚発生における抗酸化分子の役割について調べた。このように、抗酸化分子の特性を利用することは、マダニを駆除するための有望な標的分子であることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

[学術的意義] マダニの吸血における酸化ストレス応答の重要性と抗酸化分子の機能・動態を明らかにした。本研究の成果は、マダニ生存基盤である吸血消化・繁殖を根本的にたたき、神経毒性などのないこれまでの化学的殺ダニ剤とは全く作用機序の異なるRNA殺ダニ剤として分子創薬による抗マダニ薬の先駆けになる可能性が高い。

[社会的意義] 本研究はマダニだけでなく、マダニ媒介性感染症をもたらす病原体伝播の阻止効果も期待できることから、安全性や畜産物への薬物残留など化学的殺ダニ剤が抱えている諸問題を根本から解決できる革新的技術を提供できる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the characteristics of the redox balance control mechanism of ticks, to provide new knowledge to the development, research of tick suppression, and to create anti-tick vaccines and RNA acaricides targeting them. Therefore, we worked on the theme of antioxidant molecules, and identified and characterized peroxiredoxin (Prx), glutathione S-transferase (GST), and ferritin (Fer). We investigated the role of antioxidant molecules against acaricides and embryonic development of ticks. Thus, exploiting the properties of antioxidant molecules has been demonstrated to be a promising target molecule for combating ticks.

研究分野：マダニ分子工学

キーワード：マダニ 抗酸化分子 ペルオキシレドキシシン グルタチオンSトランスフェラーゼ フェリチン 抗マダニワクチン RNA殺ダニ剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 急務となっている現行の化学的殺ダニ剤に代わる新たなマダニ制圧技術

唯一の栄養源が血液という偏性吸血性節足動物であるマダニは、魚類以外のすべての脊椎動物に寄生可能であり、長期間・大量の血液摂取を行うとともに、世界各地で家畜に甚大な被害を与えているダニ脳炎ウイルスによるダニ脳炎、バベシア原虫によるバベシア症や、コクシエラによる Q 熱などの多種多様な病原体の伝播に関与し得る、他に類を見ない優れた疾病媒介能を有している。このため、マダニとマダニ媒介性感染症が国際保健と世界経済に与える脅威は甚大であり、その防除費用は世界全体で毎年約 3 兆円にも及ぶと報告されている (Walker, Parasitology, 2011)。従って、マダニ防除を可能とし、洗浄化を持続できる方策の開発は、世界的に重要な急務であり、とりわけベクターであるマダニそのものを防圧・コントロールすることは、マダニ媒介性疾患の制圧を図る上でもこの上なく重要な意義を有すると考えられる。

#### (2) 化学的殺ダニ剤が抱える最大の問題点

酸化ストレスなどを引き起こす化学的殺ダニ剤のほぼ全ては農薬の転用・流用にすぎない実態が、世界的に半世紀以上も継続しているため、薬剤耐性マダニ、残留問題などの弊害を招いている (Willadsen, Anim Health Res Rev, 2007)。本来、抗マダニ薬開発は対象であるマダニに特有の生理や繁殖の特性に立脚すべきで、この原則から大きく逸脱した開発状況を早急に転換する必要がある。

#### (3) 抗マダニ薬開発に向けた研究基盤構築の現状

我々は RNA 干渉法 (RNAi) を武器に遺伝子ノックダウンマダニの作製を通して、抗マダニ薬の標的となりえるヘモグロビン分解経路 (マダニ全臓器のアミノ酸供給源となる中腸には組織的な段階を経て宿主血液を分化する経路がある)、栄養管理を制御するオートファジー経路、卵形成に必須なピテロジェニン合成経路など、マダニの生存に必須な代謝経路を見出した。しかし、国内最優占種マダニのフタトゲチマダニで、生存に必須な代謝経路を失くした遺伝子ノックダウンマダニを作製しても吸血は完全に阻止されず、ほぼ半数の個体で飽血と産卵は正常であった。そのため、マダニ生活環の遮断効果を最大限発揮できる標的分子を選抜するためには、血液消化産物中に含まれるヘム代謝の過程で放出される多量の鉄や過酸化物を制御する経路の本質を理解する必要があると考えられる。

### 2. 研究の目的

#### 抗酸化分子の同定・特性解明とそれらを標的とした抗マダニワクチンと RNA 殺ダニ剤の創出

吸血から被る中腸内ヘム代謝の過程で多量の鉄分子や過酸化物を産生するマダニにとって、酸化ストレスへの応答、さらには酸化還元バランスのコントロールは、マダニの発育・産卵や宿主寄生適応の成否を左右する重要な機構である。しかし、その詳細については解明されていないが、我々は新たに活性酸素の最終産物である過酸化水素の還元や過酸化脂質の解毒作用に主な役割を担うことが予想されるペルオキシレドキシ (Prx) とグルタチオン S 転スフェラーゼ (GST) 遺伝子を同定することに成功した。Prx や GST 遺伝子を

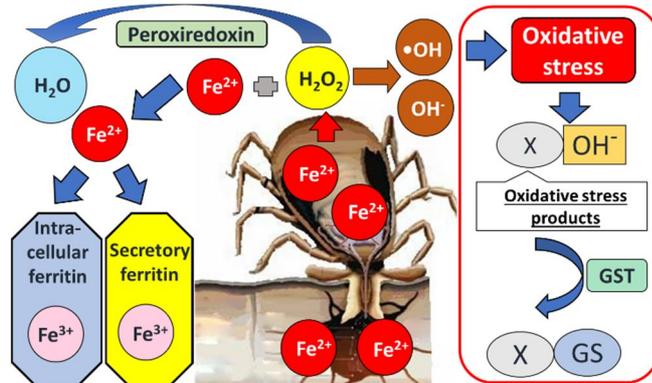


Fig. 1 Ticks make use of several tick molecules such as ferritins, peroxiredoxin, and GSTs to regulate oxidative stress induced by blood feeding

をノックダウンしたフタトゲチマダニについて、吸血後の脱皮発育や産卵のメカニズムを詳細に調べることで、マダニ体内での酸化・還元バランス制御機構が明らかになることが予想される。これをもって、マダニに細胞内酸化還元バランス制御機構をフェリチン (Fer) と比較することで、マダニ制御開発研究の場に新たな基礎知見を提供することを目的とした (Fig. 1)。さらに、これらを標的とした抗マダニワクチンと RNA 殺ダニ剤を創出することを最終目標とした。

### 3. 研究の方法

(1) 研究初年度においては、我々が分離・特性解明に成功しているフェリチンに関する最新知見を活用し、マダニの吸血・繁殖生理における抗酸化分子 (Prx や GST) の役割を明確にすることを目標とした。すなわち、フタトゲチマダニの EST データベースから Prx 並びに GST cDNA を単離して、それらの組換え体の作製並びに酵素活性や現行化学的殺ダニ剤に対する影響などの分子機能について調べた。また、組換え体から得られた抗体を用いたマダニ体内での Prx と GST の特性・機能や動態の解明を行うとともに、RNAi によって、遺伝子・タンパク質レベルでの Prx と GST の発現の阻害・動態並びに吸血におけるマダニの傷害・殺滅の程度を検証した。

(2) 研究2年目以降は、組換え Prx と GST を免疫し、抗マダニワクチン効果の評価を行った。また、Prx と GST に対する遺伝子・タンパク質の発現阻害効果が確認された dsRNA を用いて作製したリポソームなどによるバイオナノカプセルを、実験的にマダニにインジェクション・浸漬によって投与したマダニ体内における *in vivo* RNAi の誘起をマダニに対する傷害・殺滅の効果と併せて検証した。さらに、*in vivo* RNAi の誘起を施したマダニの化学的殺ダニ剤に対する感受性評価試験を行った。同様に、すでに RNAi や抗マダニワクチンとして実績のある Fer についても同様なことを行った。本研究では、酸化ストレス制御分子に含まれる Prx、GST、Fer といった抗酸化分子を標的とした。すなわち、これらを抗体や RNAi によって抗酸化分子の活性阻害を行い、マダニの吸血プロセスの破綻を引き起こさせる抗マダニワクチンと RNA 殺ダニ剤の知財創出の基盤を確立することを最終目標とした。

#### 4. 研究成果

##### (1) Prx の機能とマダニ制御への応用

活性酸素種(ROS)であるヒドロキシラジカルは、特に強い酸化力を有し、生体高分子に酸化障害を引き起こすが、生体内での半減期は短い。このため、ROS の中で半減期が比較的長く、かつ、その前段階の ROS である過酸化水素を制御する方が生物にとって効率的である。マダニは偏性吸血性節足動物で、宿主由来血液には鉄が大量に含まれ、その鉄分子とマダニ体内に存在する酸素分子が反応し、多量の ROS の発生が予想される。したがって、マダニ体内における過酸化水素の制御は、マダニの発育において必須である。そこで、過酸化水素消去への関与が考えられる Prx に着目した。

##### Prx の生化学的解析

フタトゲチマダニ cDNA ライブラリーから Prx の相同遺伝子と考えられる配列(HIPrx2)を単離・同定し、大腸菌による組換え体(HIPrx2 野生型)を作製した。また、他生物の Prx のアミノ酸配列との比較により、保存されている二箇所の Cys 残基を推定し、これらの残基を一箇所または両方を一塩基置換により Ser 残基に変換した変異体を作製し(Cys51Ser; Cys172Ser; Cys51Ser/Cys172Ser)、抗酸化活性への影響を比較した。Mixed-Function Oxidation アッセイを用いて抗酸化活性を測定したところ野生型と変異体 Cys172Ser で抗酸化活性が認められた。また、ジスルフィド結合による二量体形成の有無を確認したところ野生型のみ二量体を形成した。さらに、他生物の 2-Cys 型 Prx は多量体を形成するため、同定した HIPrx2 の多量体形成をゲルろ過クロマトグラフィーにより調べたところ、作製したすべての組換え体で多量体形成を示すピークが確認され、特に野生型のみ二量体の分子量付近にピークが検出された。これらの結果から、推定された二つの保存された Cys 残基は HIPrx2 の二量体形成に必須であり、特に 51 番目の Cys 残基は抗酸化活性に重要な残基であることが明らかとなった。

##### マダニの吸血並びに産卵における Prx の役割

マダニ体内での HIPrx2 遺伝子およびタンパク質の発現動態並びに局在を明らかにするために、定量的 PCR および抗血清を用いたウェスタンブロット法ならびに間接蛍光抗体法を行った。その結果、マダニの吸血に伴い HIPrx2 の発現量が増加し、特に中腸と卵巣において顕著であった。また、中腸の基底膜および卵巣の細胞膜に局在が認められた。さらに、RNA 干渉法による HIPrx2 遺伝子ノックダウンを行い、HIPrx2 のマダニ体内での吸血・産卵に果たす役割並びに過酸化水素濃度への影響について解析した。その結果、HIPrx2 遺伝子をノックダウンしたマダニでは、飽血体重、卵重量並びに孵化率が対照群に比べ有意に減少し、マダニ体内の過酸化水素濃度も増加傾向を示した。これらの結果から、HIPrx2 は、中腸並びに卵巣において抗酸化応答への関与が推察され、マダニの吸血・産卵および過酸化水素濃度の制御に重要な分子であることが考えられた。

##### マダニ細胞を用いた Prx と過酸化水素の関係

マダニ Prx と過酸化水素の関係を解析するためにマダニ細胞を用いて、実験を行った。マダニ細胞の Prx は、フタトゲチマダニの Prx と相同性のある遺伝子を BLAST 解析により同定した。同定した遺伝子の二本鎖 RNA を作製し、RNA 干渉法によるマダニ細胞の遺伝子ノックダウンを行った。その後、マダニ細胞を活性酸素種誘導物質であるパラコートに暴露し、過酸化水素の発生変化を細胞内過酸化水素に対する特異的な蛍光プローブを用いて観察した。RNA 干渉法により、Prx 遺伝子のノックダウンが確認され、これらの細胞を用いてパラコート暴露による過酸化水素の発生変化を観察したところ、Prx をノックダウンしたマダニ細胞で過酸化水素に対する特異的な蛍光の増加が観察された。この結果から、マダニの Prx は過酸化水素消去による抗酸化応答へ関与することが示唆された。

##### マダニ制御への応用としての Prx ワクチン

組換え HIPrx2(rHIPrx2)で免疫したマウスでマダニを吸血させ、マダニに対する HIPrx2 のワクチン効果を検証した。BALB/c マウス 1 匹あたり、同量のフロイント不完全アジュバント(IFA)と混合した rHIPrx2 または rHIPrx2 のみをそれぞれ皮下に 3 週間間隔で 2 回免疫を行った。ELISA によって抗原特異的抗体応答を確認したところ、rHIPrx2 のみまたは rHIPrx2+IFA を免疫した群において、rHIPrx2 に対する顕著な抗体価の増加が認められた。特に、rHIPrx2 免疫群では、Th2 免疫経路のマーカーである IgG1 を特異的に誘導した。さらに、2 回目免疫後のマウスで若ダニを吸血させたところ、rHIPrx2 のみを免疫した群において特異的抗体価の増加が認められたが、若ダニへの顕著な影響は認められなかった。これらの結果から、マダニに対するワクチン

効果は認められなかったが、rHIPrx2 は抗免疫原性であったことから生物由来アジュバントとしての応用の可能性が考えられた。

## (2) マダニ制御に向けたマダニの酸化ストレス関連分子の特性利用

マダニは、吸血行動によって、家畜や野生動物の病気を媒介する重要な節足動物である。マダニは、マダニ駆除の主な薬剤である化学的殺ダニ剤に対して抵抗力を増しており、我々は化学的殺ダニ剤に代わる抗マダニワクチンやトランスジェニックマダニ系統の導入などの新たなマダニに対する制御戦略を模索している。

マダニの生存、脱皮、生殖において、吸血中の ROS によって生じる酸化ストレスを対処する酸化ストレス関連分子は、マダニの制御戦略に有望な標的分子である。酸化ストレス関連分子の機能を解明することで、マダニおよびマダニ媒介性病原体に対する革新的な制御戦略を開発できることが予想される。

### マダニの GST の同定とその特性

我々は GST2 を新規に同定し、GST2 の特性について、すでに同定されている GST と比較検討した。この特性評価は、*in silico* (構造解析)、*in vitro* (酵素活性の解析)、*in vivo* (吸血中のマダニ組織における遺伝子・タンパク質の発現解析) の比較によって行われた。その結果、GST と GST2 は遺伝子・タンパク質の発現量において、吸血中の酸化ストレスと正の相関があることが示されたため、GST と GST2 は酸化ストレスへの対処に重要な役割を果たすことが示唆された。

### 殺ダニ剤に対する GST の役割

我々はフタトゲチマダニの殺ダニ剤に対する GST と GST2 の役割に焦点をおき、以下のような結果を得た。フルメトリンは組換え GST の酵素活性を阻害し、フルメトリン致死量で GST 遺伝子の発現を誘導した。また、GST のノックダウンにより、フルメトリンに対する幼ダニおよび雄成ダニの感受性が増加した。一方、クロルピリホスは組換え GST2 の酵素活性を阻害し、クロルピリホス亜致死量で GST2 遺伝子の発現を誘導した。また、GST2 のノックダウンにより、クロルピリホスに対する幼ダニの感受性が増加した。このように、殺ダニ剤によって誘発された GST と GST2 の発現量はマダニの発育ステージや性の違いによって、殺ダニ剤に対する感受性が異なることが明らかとなった。以上の結果から、GST と GST2 は殺ダニ剤の代謝に対し重要な役割を果たすことが示された。

### マダニの胚発生における GST と Fer の役割

我々はフタトゲチマダニの胚発生における GST、GST2、分泌型フェリチン (Fer2) の役割に焦点を当てた。胚発生において、GST、GST2、Fer2 は、吸血中のマダニと同様に酸化ストレスへの対処に重要な役割を果たし、これらの分子がマダニの胚発生において不可欠であることが示された。

### 鉄調節における Fer の役割

我々は鉄の調節において重要な役割を果たす細胞内型 Fer (Fer1) に焦点をおき、シカダニ胚由来細胞株 (ISE6) を用いて実験を行った。すなわち、鉄の調節は、Fer1 mRNA の鉄応答エレメントと鉄調節タンパク質 (IRP) との相互作用によって制御されており、IRP の制御を解放するために硫酸鉄を使用した。その結果、ISE6 を 2 mM 硫酸鉄で 48 時間曝露したところ、ISE6 は Fer1 タンパク質の発現を誘導した。これらの結果は、マダニの鉄代謝と Fer1 の誘導に関するこれまでの知見を前進させた。

### 鉄によって誘導される新規プロモーターの探索

で得られた知見に基づいて、ISE6 を用いて鉄によって誘導されるプロモーターの探索を行い、新規に鉄誘導性プロモーター領域を同定した。マダニ媒介性病原体は吸血中にマダニに獲得されるため、トランスジェニックマダニの開発には吸血誘導性マダニプロモーターは不可欠である。このような鉄誘導性プロモーターは、マダニ制御戦略におけるトランスジェニックマダニを開発するための貴重なツールとなることが予想される。

## (3) 得られた成果と今後の展望

以上の結果から、マダニ Prx が、マダニの吸血・産卵および過酸化水素濃度の制御に重要な分子であることが考えられ、生物由来アジュバントとしての応用の可能性も見出された。今後はマダニの吸血における酸化ストレス応答について、Prx と他の抗酸化分子との関係を含めて網羅的に解析することで、マダニの抗酸化機構の解明につながる事が考えられる。

本研究では、酸化ストレス関連分子、特に GST は、吸血、殺ダニ剤の代謝、胚発生の過程において、マダニの生存に重要であり、マダニや殺ダニ剤抵抗性マダニを駆除するための有望な標的分子であることを実証した。また、他の酸化ストレス関連分子の中でも、吸血における鉄代謝に重要な役割をもつ Fer は、鉄濃度の増加によってタンパク質発現を誘導するユニークな特性を備えている。このように、マダニやマダニ媒介性病原体の制御戦略を模索するうえで、GST と Fer の特性を利用することは、抗マダニワクチンや RNA 殺ダニ剤の開発に有用である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 田中哲也	4. 巻 -
2. 論文標題 マダニの吸血生理と抗マダニワクチン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 衛生動物	6. 最初と最後の頁 -
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 -

1. 著者名 Hernandez, E. P., Shimazaki, K., Niihara, H., Umemiya-Shirafuji, R., Fujisaki, K. and Tanaka, T	4. 巻 6 (3)
2. 論文標題 Expression analysis of glutathione S-transferases and ferritins during the embryogenesis of the tick <i>Haemaphysalis longicornis</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03644
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2020.e03644	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 Kusakisako, K., Morokuma, H., Talactac, M. R., Hernandez, E. P., Yoshii, K. and Tanaka, T.	4. 巻 10
2. 論文標題 A peroxiredoxin from the <i>Haemaphysalis longicornis</i> tick affects Langat virus replication in a hamster cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Cell. Infect. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2020.00007	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 川端寛樹、田中哲也	4. 巻 70 (1)
2. 論文標題 シリーズ：ダニ研究の最前線とダニ媒介性感染症制御の可能性を探る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 衛生動物	6. 最初と最後の頁 1-2
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 -

1. 著者名 Hernandez, E. P., Talactac, M. R., Fujisaki, K. and Tanaka, T.	4. 巻 100
2. 論文標題 The case for oxidative stress molecule involvement in the tick-pathogen interactions-an omics approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dev. Comp. Immunol.	6. 最初と最後の頁 103409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dci.2019.103409	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 Hernandez, E. P., Kusakisako, K., Talactac, M. R., Hatta, T. and Tanaka, T.	4. 巻 12 (1)
2. 論文標題 Characterization of an iron-inducible Haemaphysalis longicornis tick-derived promoter in an Ixodes scapularis-derived tick cell line (ISE6)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parasit. Vectors	6. 最初と最後の頁 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13071-019-3574-9	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 Kusakisako, K., Fujisaki, K. and Tanaka, T.	4. 巻 75 (3)
2. 論文標題 The multiple roles of peroxiredoxins in tick blood feeding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp. Appl. Acarol.	6. 最初と最後の頁 269-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10493-018-0273-8	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 Hernandez, E. P., Kusakisako, K., Talactac, M. R., Galay, R. L., Yoshii, K. and Tanaka, T.	4. 巻 8 (1)
2. 論文標題 Induction of intracellular ferritin expression in embryo-derived Ixodes scapularis cell line (ISE6)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 16566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34860-3	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 Hernandez, E. P., Kusakisako, K., Talactac, M. R., Galay, R. L., Hatta, T., Fujisaki, K., Tsuji, N. and Tanaka, T.	4. 巻 11 (1)
2. 論文標題 Glutathione S-transferases play a role in the detoxification of flumethrin and chlorpyrifos in Haemaphysalis longicornis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parasit. Vectors	6. 最初と最後の頁 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13071-018-3044-9	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 Hernandez, E. P., Kusakisako, K., Talactac, M. R., Galay, R. L., Hatta, T., Matsuo, T., Fujisaki, K., Tsuji, N. and Tanaka, T.	4. 巻 11 (1)
2. 論文標題 Characterization and expression analysis of a newly identified glutathione S-transferase of the hard tick Haemaphysalis longicornis during blood feeding	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parasit. Vectors	6. 最初と最後の頁 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13071-018-2667-1	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 Galay, R. L., Matsuo, T., Hernandez, E. P., Talactac, M. R., Kusakisako, K., Umemiya-Shirafuji, R., Mochizuki, M., Fujisaki, K. and Tanaka, T.	4. 巻 67 (2)
2. 論文標題 Immunofluorescent detection in the ovary of host antibodies against a secretory ferritin injected into female Haemaphysalis longicornis ticks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parasitol. Int.	6. 最初と最後の頁 119-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2017.10.006	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 Kusakisako, K., Miyata, T., Tsujio, M., Galay, R. L., Talactac, M. R., Hernandez, E. P., Fujisaki, K. and Tanaka, T.	4. 巻 74 (1)
2. 論文標題 Evaluation of vaccine potential of 2-Cys peroxiredoxin from the hard tick Haemaphysalis longicornis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp. Appl. Acarol.	6. 最初と最後の頁 73-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10493-018-0209-3	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 Kusakisako, K., Hernandez, E. P., Talactac, M. R., Yoshii, K., Umemiya-Shirafuji, R., Fujisaki, K. and Tanaka, T.	4. 巻 9 (4)
2. 論文標題 Peroxiredoxins are important for the regulation of hydrogen peroxide concentrations in ticks and tick cell line	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ticks Tick Borne Dis.	6. 最初と最後の頁 872-881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2018.03.016	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 田中哲也	4. 巻 61
2. 論文標題 マダニ制圧へ向けた抗マダニワクチンの展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 鹿児島県獣医師会会報	6. 最初と最後の頁 1-6
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 -

1. 著者名 田中哲也、レミル リングガートン ガライ、白藤(梅宮)梨可、藤崎幸蔵	4. 巻 49 (14)
2. 論文標題 マダニの鉄代謝を制御するフェリチンの展望	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 25-29
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 -

1. 著者名 草木迫浩大、藤崎幸蔵、田中哲也	4. 巻 16 (1・2)
2. 論文標題 マダニペルオキシレドキシンの役割 - 特に吸血における抗酸化機構と宿主の免疫応答について -	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 獣医寄生虫学会誌	6. 最初と最後の頁 22-28
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 -

1. 著者名 Kusakisako, K., Galay, R. L., Umamiya-Shirafuji, R., Hernandez, E. P., Maeda, H., Talactac, M. R., Tsuji, N., Mochizuki, M. and Tanaka, T.	4. 巻 9 (1)
2. 論文標題 2-Cys peroxidoredoxin is required in successful blood feeding, reproduction, and antioxidant response in the hard tick <i>Haemaphysalis longicornis</i>	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Parasit. Vectors	6. 最初と最後の頁 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13071-016-1748-2.	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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 草木迫浩大, 中尾 亮, 田仲哲也, 野中成晃
2. 発表標題 フタトゲチマダニ由来カタラーゼ遺伝子の同定ならびに組換え体を用いた抗酸化活性の検証
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 山田智大, Emmanuel Pacia Hernandez, 新原博子, 藤崎幸蔵, 好井健太郎, 田仲哲也
2. 発表標題 ランガットウイルスに感染したフタトゲチマダニにおける抗酸化分子の発現動態
3. 学会等名 第72回日本寄生虫学会南日本支部大会・第69回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島崎 慧, Emmanuel Pacia Hernandez, 新原博子, 藤崎幸蔵, 田仲哲也
2. 発表標題 為生殖系フタトゲチマダニ胚発生における鉄イオンの動態と抗酸化分子の局在
3. 学会等名 第72回日本寄生虫学会南日本支部大会・第69回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emmanuel Hernandez, 草木迫 浩大, Melbourne Talactac, Remil Galay, 八田岳士, 藤崎幸蔵, 辻 尚利, 田仲哲也
2. 発表標題 Glutathion S-transferase (HIGST2) are important in oxidative stress management and acaricide metabolism in the hard ticks Haemaphysalis longicornis
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, Kodai Kusakisako, Melbourne Rio Talactac, Remil Linggatong Galay, Takeshi Hatta, Kozo Fujisaki, Naotoshi Tsuji, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 The Haemaphysalis longicornis larvae needs glutathione S-transferase in the metabolism of flumethrin
3. 学会等名 27th Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology(WAAVP) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, Melbourne Rio Talactac, Kentaro Yoshii, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Elucidation of the role of a glutathione S-transferase(GST) during langat virus(LGTV) infection of Ixodes scapularis-derived tick cells(ISE6)
3. 学会等名 第27回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島崎 慧, Emmanuel Pacia Hernandez, 新原博子, 藤崎幸蔵, 田仲哲也
2. 発表標題 フタトゲチマダニ胚発生における抗酸化分子の発現動態
3. 学会等名 第27回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島崎 慧, Emmanuel Pacia Hernandez, 新原博子, 藤崎幸蔵, 田仲哲也
2. 発表標題 単為生殖系フタトゲチマダニの胚発生における抗酸化分子の発現プロファイルの作成
3. 学会等名 第71回日本寄生虫学会南日本支部大会・第68回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kodai Kusakisako, Emmauel Pacia Hernandez, Melbourne Rio Talactac, Rika Umemiya-Shirafuji, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Rarefaction of tick tissues and visualization of hydrogen peroxide concentrations in tick tissues
3. 学会等名 The 6th Sapporo Summer Symposium for One Health (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, Kodai Kusakisako, Melbourne Rio Talactac, Remil Linggatong Galay, Kentaro Yoshii, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Induction of intracellular ferritin expression in embryo-derived Ixodes scapularis cell line (ISE6)
3. 学会等名 The 6th Sapporo Summer Symposium for One Health (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, Kodai Kusakisako, Melbourne Rio Talactac, Remil Linggatong Galay, Takeshi Hatta, Kozo Fujisaki, Naotoshi Tsuji, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Haemaphysalis longicornis Glutathion S-transferase (HIGST2) is vital in the detoxification of chlorpyrifos in larval ticks
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Melbourne Talactac Rio, Kentaro Yoshii, Emmauel Hernandez Pacia, Remil Galay Linggatong, Kodai Kusakisako, Kozo Fujisaki, Masami Mochizuki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 The hard tick <i>Haemaphysalis longicornis</i> is a competent vector of the Thogoto virus
3. 学会等名 asm microbe 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 草木迫浩大, 宮田健, 辻尾祐志, Remil Linggatong Galay, Melbourne Rio Talactac, Emmanuel Pacia Hernandez, 藤崎幸蔵, 田仲哲也
2. 発表標題 マダニペルオキシレドキシンのワクチン効果の検証
3. 学会等名 第26回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Emmauel Pacia Hernandez, Kodai Kusakisako, Melbourne Rio Talactac, Remil Linggatong Galay, Takeshi Hatta, Kozo Fujisaki, Naotoshi Tsuji, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 <i>Haemaphysalis longicornis</i> Glutathion S-transferase are vital in the metabolism of flumethrin of adult male ticks
3. 学会等名 第26回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Emmauel Pacia Hernandez, Kodai Kusakisako, Melbourne Rio Talactac, Remil Linggatong Galay, Takeshi Hatta, Kozo Fujisaki, Naotoshi Tsuji, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Glutathion S-transferase play a role in the detoxification of flumethrin in <i>Haemaphysalis longicornis</i> larvae
3. 学会等名 第87回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kodai Kusakisako, Remil Linggatong Galay, Rika Umemiya-Shirafuji, Emmauel Pacia Hernandez, Hiroki Maeda, Melbourne Rio Talactac, Naotoshi Tsuji, Masami Mochizuki, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 The 9th Joint Symposium of Veterinary Research in East Asia
3. 学会等名 2-Cys peroxiredoxin has an important role in blood feeding and reproduction through the regulation of hydrogen peroxide concentrations in the hard tick <i>Haemaphysalis longicornis</i> (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kodai Kusakisako, Remil Linggatong Galay, Rika Umemiya-Shirafuji, Emmauel Pacia Hernandez, Hiroki Maeda, Melbourne Rio Talactac, Naotoshi Tsuji, Masami Mochizuki, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Peroxiredoxins are important for blood feeding and reproduction through the regulation of concentrations in the hard tick <i>Haemaphysalis longicornis</i>
3. 学会等名 International Symposium in Veterinary Science: Strengthening The Collaboration between Indonesian and Japanese Veterinary School (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Emmauel Pacia Hernandez, Kodai Kusakisako, Remil Linggatong Galay, Hiroki Maeda, Melbourne Rio Talactac, Masami Mochizuki, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Interaction of different acaricides with the recombinant glutathione S-transferases of <i>Haemaphysalis longicornis</i>
3. 学会等名 International Symposium in Veterinary Science: Strengthening The Collaboration between Indonesian and Japanese Veterinary School (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Remil Linggatong Galay, Takeshi Miyata, Rika Umemiya-Shirafuji, Hiroki Maeda, Kodai Kusakisako, Masami Mochizuki, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 The potential of recombinant ferritins as anti-tick vaccine against <i>Haemaphysalis longicornis</i>
3. 学会等名 International Symposium in Veterinary Science: Strengthening The Collaboration between Indonesian and Japanese Veterinary School (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Remil Linggatong Galay, Takeshi Miyata, Rika Umemiya-Shirafuji, Hiroki Maeda, Kodai Kusakisako, Masami Mochizuki, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Preliminary evaluation of vaccine efficacy of potential anti-tick vaccine antigens using a laboratory animal
3. 学会等名 84th PVMA Annual Convention and Scientific Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田仲哲也、草木迫浩大、白藤(梅宮)梨可
2. 発表標題 マダニの過酸化水素消去酵素2-Cysペルオキシレドキシンの特性解明
3. 学会等名 帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究成果報告会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, 草木迫浩大, Melbourne Rio Talactac, Remil Linggatong Galay, 藤崎幸蔵, 田仲哲也
2. 発表標題 Expression profile of glutathione S-transferases during blood feeding of the hard tick <i>Haemaphysalis longicornis</i>
3. 学会等名 第86回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 草木迫浩大, Emmanuel Pacia Hernandez, Melbourne Rio Talactac, 好井健太郎, 田仲哲也
2. 発表標題 ペルオキシレドキシンは連携して細胞内過酸化水素濃度を制御する
3. 学会等名 第86回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Remil Linggatong Galay, Hiroki Maeda, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 The use of laboratory animals in tick rearing and research
3. 学会等名 29th Philippine Association for Laboratory Animal Science (PALAS) Annual Scientific Conference and Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kodai Kusakisako, Tatsunori Masatani, Takeshi Miyata, Remil Linggatong Galay, Rika Umemiya-Shirafuji, Emmauel Pacia Hernandez, Hiroki Maeda, Melbourne Rio Talactac, Naotoshi Tsuji, Masami Mochizuki, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Peroxiredoxins are important for blood feeding and reproduction through the regulation of hydrogen peroxide concentrations in the hard tick <i>Haemaphysalis longicornis</i>
3. 学会等名 One Health 9th Tick and Tick-borne Pathogen Conference and 1st Asia Pacific Rickettsia Conference(TTP9-APRC1) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, 草木迫浩大, RemilGalay, Melbourne Talactac, 好井健太郎, 田仲哲也
2. 発表標題 Induction of Ferritin1 expression in <i>Ixodes scapularis</i> embryo derived cell line (ISE6)
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 草木迫浩大, 正谷達膳, 宮田 健, Remil Galay, 田仲哲也, 白藤(梅宮)梨可, 前田大輝, Melbourne Talactac, Emmanuel Hernandez, 辻尚利, 望月雅美, 藤崎幸蔵, 田仲哲也
2. 発表標題 マダニの過酸化水素消去酵素2-Cysペルオキシレドキシンの特性解明( - ペルオキシレドキシンの性状解析並びに吸血・産卵に果たす役割について - )
3. 学会等名 第160回日本獣医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Emmanuel Pacia Hernandez, Kodai Kusakisako, Melbourne Rio Talactac, Remil Linggatong Galay, Tomohide Matsuo, Takeshi Hatta, Kozo Fujisaki, Tetsuya Tanaka
2. 発表標題 Glutathione S-transferases could play a role in coping with oxidative stress during blood feeding of the hard tick Haemaphysalis longicornis
3. 学会等名 The 5th Sapporo Summer Seminar for One Health (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>鹿児島大学 共同獣医学部獣医学科 病態予防獣医学講座 感染症学分野  <a href="http://www.vet.kagoshima-u.ac.jp/kadai/V-Infection/sinkoukansen/index.html">http://www.vet.kagoshima-u.ac.jp/kadai/V-Infection/sinkoukansen/index.html</a></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	黒田 俊一  (Kuroda Syuichi)  (60263406)	大阪大学・産業科学研究所・教授    (14401)	
研究分担者	宮田 健  (Miyata Takeshi)  (20448591)	鹿児島大学・農水産獣医学域農学系・准教授    (17701)	