

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K19436

研究課題名（和文）炭疽菌毒素の立体構造情報に基づく新規炭疽ワクチンの開発

研究課題名（英文）Development of anthrax vaccine based on structural information of toxins

研究代表者

東 秀明（HIGASHI, Hideaki）

北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・教授

研究者番号：20311227

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：新規ヒト炭疽ワクチンの開発を目的として、炭疽菌毒素PAの多量体構造情報を基にin silico分子計算を行い、ワクチン抗原分子を設計した。組換え体タンパク質として大腸菌内に産生させた人工分子を高度精製した。精製分子をin vitroで2量体化させ作出した多量体化人工分子を用い、マウス免疫試験を実施した。免疫試験で得られた血清を解析したところ、人工分子は全長PAとほぼ同等の抗原性を示し、産生された抗体は毒素中和活性を示した。免疫原性は全長PAと大きな差がみられなかったが、PA毒性発現に関わる細胞膜結合領域を欠失させた人工分子では、現行ワクチンの問題である毒性を解決できると推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炭疽の予防法として、無莢膜弱毒炭疽菌が動物用炭疽生ワクチンとして世界で広く利用されている。このワクチンは、動物で炭疽予防に一定の効果を示す一方、ヒトでは重篤な副作用を示す。一部の国では、炭疽菌毒素の一つPAを利用した無細胞炭疽ワクチンをヒトに使用しているが毒性を有することから実用性に乏しい。本研究で作出した、新たな炭疽ワクチン抗原候補分子は、PAの部分構造を利用したものであり、その抗原性は従来の全長PAと同等であり、かつ産生された抗体は従来の抗原に比べ同等以上の毒素中和活性を示した。これらのことから、これまで困難とされていたヒト用炭疽ワクチン開発に関する重要な情報を示せたと考える。

研究成果の概要（英文）：To develop a novel human anthrax vaccine, we designed a vaccine antigen molecule by in silico molecular calculation based on the multimeric structure of anthrax toxin PA. The molecule was produced in *E. coli* as a recombinant protein and highly purified. The multimerized molecule was generated by dimerization of the purified molecule in vitro, and was used for the mouse immunization test. The analysis of immunized mouse sera, the molecule possessed antigenicity that is almost equivalent to that of full-length PA. Furthermore the produced antibodies showed toxin-neutralizing activity. Although the immunogenicity was not significantly different from that of full-length PA, it was inferred that the molecule, in which the cell membrane-binding region involved in PA toxicity expression was deleted, and could solve the toxicity problem of the current PA vaccine.

研究分野：細菌学

キーワード：タンパク質分子立体構造 人工分子 炭疽 ワクチン抗原

1. 研究開始当初の背景

炭疽はヒトにおいて皮膚、呼吸器及び消化器に組織傷害を引き起こす急性の感染症であり、人獣共通感染症として重要な疾病である。また、近年には *B. anthracis* を用いたバイオテロリズムが発生し、炭疽の流行は国を問わず起こり得る状況にある。現行の炭疽ワクチンは、動物を対象とした弱毒生ワクチンが利用されているが、被摂取個体から排泄された弱毒株のプラスミド取得による病原性株への変異および、その環境汚染が懸念されている。一方、ヒトでは有効な炭疽ワクチンは存在せず、感染症対策のみならずテロリズム対策の観点からも、安全性及び有効性の高い分子ワクチン開発が望まれている。しかしながら炭疽分子ワクチンの開発は、これまでに数多く試みられてきたが有効性と安全性を兼ね備えたワクチンの開発は達成されていない。申請者は、前職において細菌性病原因子の結晶構造解析を行い、その際に得た知識および考えを基に、*Bacillus anthracis* 病態発現に必須である病原因子 Protective antigen (PA) の多量体構造を基盤とした、新たなアプローチによるワクチン開発を進めることを計画した。

2. 研究の目的

B. anthracis の病態発現に必須である病原因子 Protective antigen (PA) の 7 量体構造情報を基に、PA-PA 分子間で提示されるタンパク質四次構造を標的とした人工抗原分子の設計および作製を行う。人工抗原分子を大量調製し、動物実験及び *in vitro* 評価を進めワクチン抗原としての有用性を評価し、従来用いられてきた *B. anthracis* 全長 PA とは異なるタンパク質を抗原としたワクチン開発を進め、ヒト炭疽ワクチン開発における新たなアプローチを試みる。

3. 研究の方法

炭疽ワクチンの開発は、これまでに数多く試みられてきたが有効性と安全性を兼ね備えたヒト用ワクチンの開発は達成されていない。これまでの研究において、*B. anthracis* 病態発現に必須である病原因子 Protective antigen (PA) を人工的に多量体化しマウスへ接種した際、単量体 PA に比べ防御効果の高い抗体産性を誘導することが示されている (参考文献)。すなわち PA 多量体には、防御効果の高い抗体産性を誘導する抗原領域が存在すると予想される。そこで、PA の 7 量体構造情報を基に、PA-PA 分子間で構成されるタンパク質四次構造を標的とした人工抗原分子の設計および作製を行う。また、選定した分子領域の分子動力学シミュレーション、組換えタンパク質の作成ならびにマウスを用いた免疫原性の確認を行う。

参考文献. Chabot D.J. *et al.*: Anthrax capsule vaccine protects against experimental infection. *Vaccine* **15**, 43-47 (2004)

***B. anthracis* 病原因子の分子立体構造を基盤とした人工抗原分子の設計**

- PA の 7 量体構造情報を基に、PA-PA 分子間で構成されるタンパク質四次構造を標的とした *in silico* 分子構造計算による人工抗原分子の設計を行う。まず、7 量体 PA 分子立体モデルの情報を基に、PA-PA 相互作用領域の表面構造について PA 分子の同一領域が接し、四次構造を構成している領域を探索する。
- 着目した分子領域について免疫原性、親水性といった性質を *in silico* 解析で予測するとともに、候補領域の分子動力学シミュレーションによる分子安定性の検討を行う。
- PA の同一領域で二量体を構成する人工分子を作出するため、抗原候補領域に一定の分子方向性を維持し二量体を形成可能なリンカー配列 (システイン残基の導入等) の検討を行う。

人工抗原分子の調製

- In silico* 分子構造計算により選定した構造領域を単量体として大腸菌に異所性発現させ、高度精製タンパク質の大量調製を行う。
- 人工的に付加したリンカー配列を利用し、精製分子の二量体化反応を行う。生成物の分子量をゲルろ過等によって分析し、二量体化の有無を確認する。

マウスを用いた人工抗原分子免疫原性の評価

- メルボルン大学 David Jackson 教授との共同研究により、二量体化人工分子をマウスへ接種し、血清中の抗体価を ELISA 及び細胞を用いた炭疽毒素中和試験により人工分子の抗体誘導能を評価する。

4. 研究成果

***B. anthracis* 病原因子の分子立体構造を基盤とした人工抗原分子の設計**

PA7 量体の分子立体構造情報を基に、PA-PA 相互作用領域の表面構造について PA 分子の同一領域が接し、四次構造を構成している領域を対象として、分子表面露出度及び抗原性に関する解析を行った(図1下段左図)。その結果、PA 分子内で他の炭疽毒素 (Edema Factor; EF 及び Lethal Factor; LF) と結合する PA domain1 の一部領域が、抗原性、表面露出度、親水性等の諸条件を満たす構造 (PAD1') を有していることを見出した(図1上段右図)。次に PAD1' の二量体化ならびに、PA7 量体モデルより算出された隣接する PA 分子間の距離を再現するため、分子モデル構造予測を行ったところ、PAD1' の C 末端にシステイン残基を含む人工配列 (Gly-Gly-Gly-Gly-Cys-Gly) をリンカー配列として付加することで、*in vitro* 二量体化ならびに二量体化後に適切な分子間距離が保たれる事が示唆された【図1下段左図; (PAD1')₂】。次に、リンカー配列によって二量体化した PAD1' 分子【(PAD1')₂】の水溶液中での分子構造安定性を分子動力学シミュレーションによって検討したところ、水溶液中では (PAD1')₂ 分子は安定して分子立体構造を維持できることが示唆された(図2)。これらの結果に基づき、(PAD1')₂ をワクチン抗原候補分子として検討することとした。

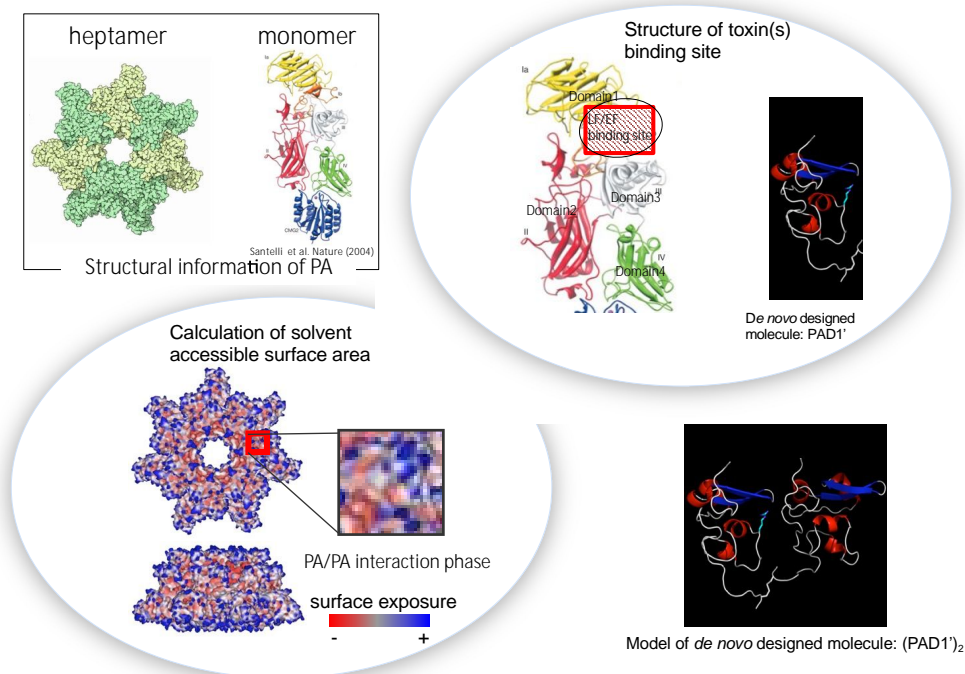


図1：PA7 量体分子モデルを基盤とした人工抗原分子(PAD1')₂ の作出

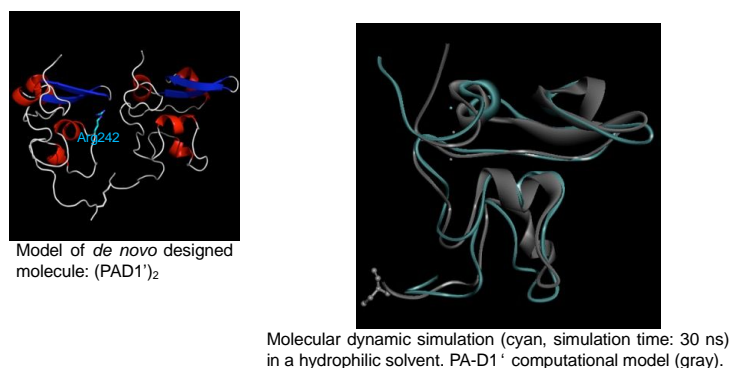


図2：リンカー配列によって二量体化した PAD1' の分子動力学シミュレーション

人工抗原分子(PAD1')₂ の調製

本研究では、動物を用いた免疫試験を行うことが必要であり、設計された人工分子の大量かつ高度に精製された試料が必須である。そこで、大腸菌を用いた PAD1' 組換え分子の発現系を構築した。発現分子には GST タグを付加し、精製方法としてアフィニティーカラム、イオン交換カラム及びゲルろ過カラムを用いて、高度精製 PAD1' 分子の大量調製(約 5 mg)に成功した(図3)。次に、精製 PAD1' 分子中のリンカー配列に含まれるシステイン残基を利用し、過酸化水素による *in vitro* 二量体化反応を行った。その結果、図4に示した二量体分子(PAD1')₂ の生成に成功した。

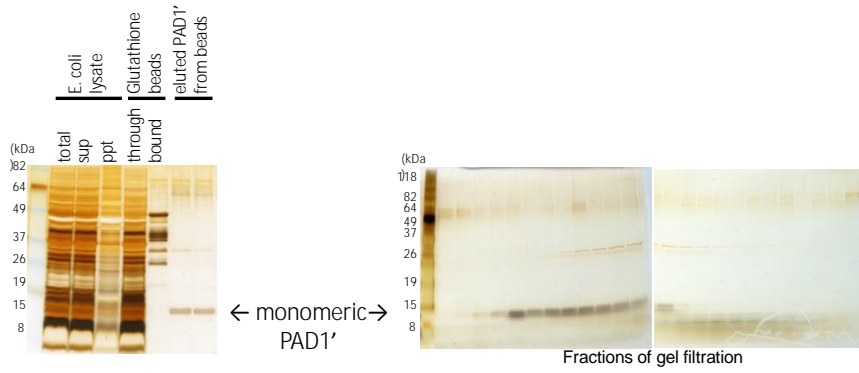


図 3 : 高度精製 PAD1'

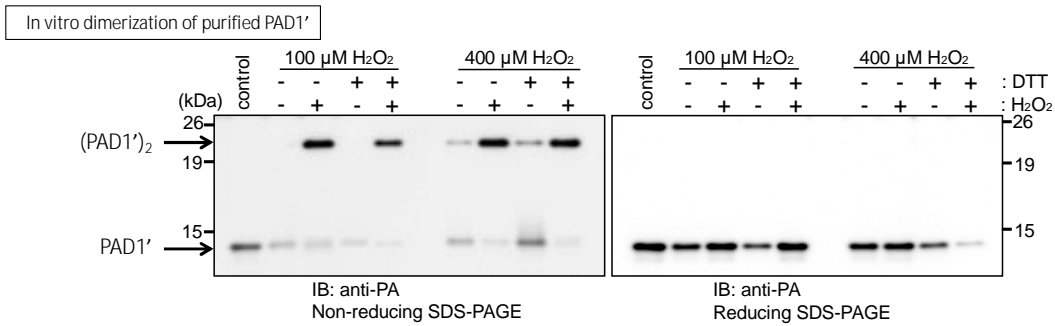


図 4 : *In vitro* 二量体化反応で生成された(PAD1')₂ 分子

マウスを用いた人工抗原分子免疫原性の評価

二量体分子(PAD1')₂ をマウスへ接種し、抗体誘導能を検討した。ワクチン抗原は 0.2 mg/マウス/回を使用し、計 2 回の接種を行った。(PAD1')₂ 接種したマウス血清について、全長 PA を抗原とした ELISA で抗体価の測定を行ったところ、抗 PA 抗体の誘導が確認された(図 5)。また、マクロファージ細胞を用いた炭疽毒性試験では、同血清は強い中和活性を示した。これらのことから、分子計算科学によって設計・作出された(PAD1')₂ はマウスにおいて免疫誘導活性を持ち、かつ産生された抗体は毒素中和能を有することが示された。

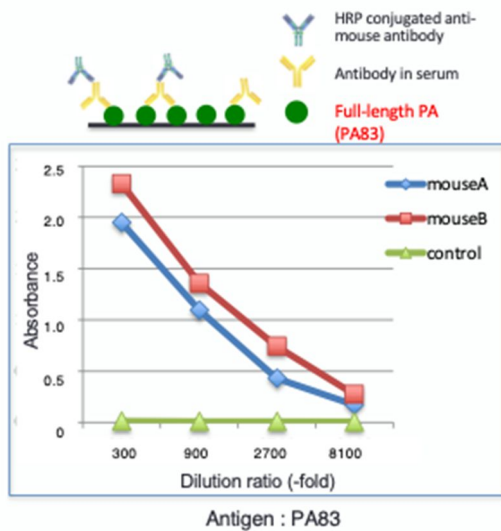


図 5 : (PAD1')₂ 接種マウス血清を用いた ELISA

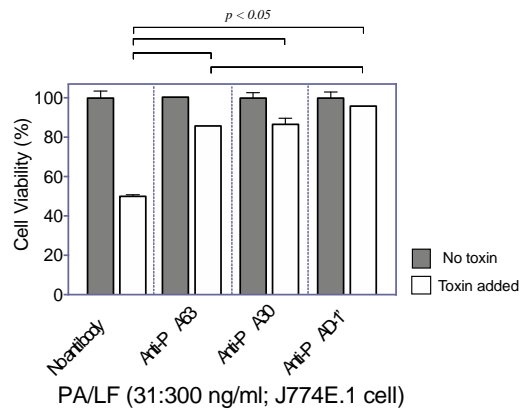


図 6 : 炭疽毒素 LF を用いた中和活性試験

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 13件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Furuta Yoshikazu, Cheng Cheng, Zorigt Tuvshinzaya, Paudel Atmika, Izumi Shun, Tsujinouchi Mai, Shimizu Tomoko, Meijer Wim G., Higashi Hideaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Direct Regulons of AtxA, the Master Virulence Regulator of Bacillus anthracis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 mSystems	6. 最初と最後の頁 e0029121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSystems.00291-21	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 Samutela Mulemba Tillika, Kwenda Geoffrey, Simulundu Edgar, Nkhoma Panji, Higashi Hideaki, Frey Andrew, Bates Matthew, Hang'ombe Bernard M.	4. 巻 109
2. 論文標題 Pigs as a potential source of emerging livestock-associated Staphylococcus aureus in Africa: a systematic review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 38 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.06.023	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 Paudel Atmika, Furuta Yoshikazu, Higashi Hideaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Silkworm model for Bacillus anthracis infection and virulence determination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virulence	6. 最初と最後の頁 2285 ~ 2295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21505594.2021.1965830	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 Zorigt Tuvshinzaya, Furuta Yoshikazu, Simbotwe Manyando, Ochi Akihiro, Tsujinouchi Mai, Shawa Misheck, Shimizu Tomoko, Isoda Norikazu, Enkhtuya Jargalsaikhan, Higashi Hideaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Development of ELISA based on Bacillus anthracis capsule biosynthesis protein CapA for naturally acquired antibodies against anthrax	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0258317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258317	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 Zorigt Tuvshinzaya, Ito Satoshi, Isoda Norikazu, Furuta Yoshikazu, Shawa Misheck, Norov Natsagdorj, Lkham Baasansuren, Enkhtuya Jargalsaikhan, Higashi Hideaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Risk factors and spatio-temporal patterns of livestock anthrax in Khuvsgul Province, Mongolia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0260299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0260299	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 Shawa Misheck, Furuta Yoshikazu, Paudel Atmika, Kabunda O'Brian, Mulenga Evans, Mubanga Maron, Kamboyi Harvey, Zorigt Tuvshinzaya, Chambaro Herman, Simbotwe Manyando, Hang'ombe Bernard, Higashi Hideaki	4. 巻 368
2. 論文標題 Clonal relationship between multidrug-resistant Escherichia coli ST69 from poultry and humans in Lusaka, Zambia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEMS Microbiol Lett	6. 最初と最後の頁 fnac004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/femsle/fnac004	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 Natsuga Ken, Furuta Yoshikazu, Takashima Shota, Nohara Takuma, Kosumi Hideyuki, Mai Yosuke, Higashi Hideaki, Ujiie Hideyuki	4. 巻 43
2. 論文標題 Detection of revertant mosaicism in epidermolysis bullosa through Cas9 targeted long read sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hum Mutat	6. 最初と最後の頁 529 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24331	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 Furuta Yoshikazu, Tsujinouchi Mai, Shawa Misheck, Zorigt Tuvshinzaya, Miyajima Yuya, Paudel Atmika, Suzuki Satowa, Higashi Hideaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Complete Genome Sequences of 24 Strains of Bacillus cereus Isolated from Nosocomial Infection and Bacteremia Cases in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiol Resour Announc	6. 最初と最後の頁 e0120321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mra.01203-21	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 Yanagihara Yasutake, Villanueva Sharon Y. A. M., Nomura Naoki, Ohno Marumi, Sekiya Toshiki, Handabile Chimuka, Shingai Masashi, Higashi Hideaki, Yoshida Shin-ichi, Masuzawa Toshiyuki, Gloriani Nina G., Saito Mitsumasa, Kida Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Leptospira Is an Environmental Bacterium That Grows in Waterlogged Soil	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiol Spectr	6. 最初と最後の頁 e0215721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.02157-21	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 Furuta Yoshikazu, Miura Fumihito, Ichise Takahiro, Nakayama Shouta M. M., Ikenaka Yoshinori, Zorigt Tuvshinzaya, Tsujinouchi Mai, Ishizuka Mayumi, Ito Takashi, Higashi Hideaki	4. 巻 17
2. 論文標題 A GCDGC-specific DNA (cytosine-5) methyltransferase that methylates the GCWGC sequence on both strands and the GCSGC sequence on one strand	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0265225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0265225	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 Natsuga Ken, Furuta Yoshikazu, Takashima Shota, Nohara Takuma, Huang Hsin Yu, Shinkuma Satoru, Nakamura Hideki, Katsuda Yousuke, Higashi Hideaki, Hsu Chao Kai, Fukushima Satoshi, Ujiie Hideyuki	4. 巻 43
2. 論文標題 Cas9 guided haplotyping of three truncation variants in autosomal recessive disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hum Mutat	6. 最初と最後の頁 877 ~ 881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24385	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 Okuya Kosuke, Eguchi Nao, Manzoor Rashid, Yoshida Reiko, Saito Shinji, Suzuki Tadaki, Sasaki Michihito, Saito Takeshi, Kida Yurie, Mori-Kajihara Akina, Miyamoto Hiroko, Ichii Osamu, Kajihara Masahiro, Higashi Hideaki, Takada Ayato	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparative Analyses of the Antiviral Activities of IgG and IgA Antibodies to Influenza A Virus M2 Protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 780 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12070780	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 Qiu Yongjin, Kajihara Masahiro, Nakao Ryo, Mulenga Evans, Harima Hayato, Hang 'ombe Bernard Mudenda, Eto Yoshiki, Changula Katendi, Mwizabi Daniel, Sawa Hirofumi, Higashi Hideaki, Mweene Aaron, Takada Ayato, Simuunza Martin, Sugimoto Chihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Isolation of Candidatus Bartonella rousetti and Other Bat-associated Bartonellae from Bats and Their Flies in Zambia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 469 ~ 469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9060469	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 Okude Miho, Matsuo Junji, Yamazaki Tomohiro, Saito Kentaro, Furuta Yoshikazu, Nakamura Shinji, Thapa Jeewan, Okubo Torahiko, Higashi Hideaki, Yamaguchi Hiroyuki	4. 巻 65
2. 論文標題 Distribution of amoebal endosymbiotic environmental chlamydia Neochlamydia S13 via amoebal cytokinesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 115 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12871	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 Shawa Misheck, Furuta Yoshikazu, Mulenga Gillan, Mubanga Maron, Mulenga Evans, Zorigt Tuvshinzaya, Kaile Christone, Simbotwe Manyando, Paudel Atmika, Hang 'ombe Bernard, Higashi Hideaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel chromosomal insertions of ISEcp1-blaCTX-M-15 and diverse antimicrobial resistance genes in Zambian clinical isolates of Enterobacter cloacae and Escherichia coli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antimicrob Resist Infect Control	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13756-021-00941-8	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 Toyomane K, Furuta Y, Fujikura D, Higashi H	4. 巻 7
2. 論文標題 Upstream sequence-dependent suppression and AtxA-dependent activation of protective antigens in Bacillus anthracis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e6718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.6718	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 Akamatsu R, Suzuki M, Okinaka K, Sasahara T, Yamane K, Suzuki S, Fujikura D, Furuta Y, Ohnishi N, Esaki M, Shibayama K, Higashi H	4. 巻 25
2. 論文標題 Bacillus cereus strains associated with nosocomial infections and bacteremia in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Emerg Infect Dis	6. 最初と最後の頁 883-890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2505.171890	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 Ohnishi T, Yamada K, Iwasaki K, Tsujimoto T, Higashi H, Kimura T, Iwasaki N, Sudo H	4. 巻 9
2. 論文標題 Caspase-3 knockout inhibits intervertebral disc degeneration related to injury but accelerates degeneration related to aging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55709-3	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 Okuya Kosuke, Yoshida Reiko, Manzoor Rashid, Saito Shinji, Suzuki Tadaki, Sasaki Michihito, Saito Takeshi, Kida Yurie, Mori-Kajihara Akina, Kondoh Tatsunari, Sato Masahiro, Kajihara Masahiro, Miyamoto Hiroko, Ichii Osamu, Higashi Hideaki, Takada Ayato	4. 巻 94
2. 論文標題 A Potential Role of Nonneutralizing IgA Antibodies in Cross-Protective Immunity against Influenza A Viruses of Multiple Hemagglutinin Subtypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e00408-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00408-20	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 Furuta Y, Harima H, Ito E, Maruyama F, Ohnishi N, Osaki K, Ogawa H, Squarre D, Hang'ombe BM, Higashi H	4. 巻 3
2. 論文標題 Loss of Bacitracin Resistance Due to a Large Genomic Deletion among Bacillus anthracis Strains	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 mSystems	6. 最初と最後の頁 e00182-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSystems.00182-18	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 Simbotwe M, Fujikura D, Ohnuma M, Omori R, Furuta Y, Muuka GM, Hang'ombe BM, Higashi H	4. 巻 13
2. 論文標題 Development and application of a Bacillus anthracis protective antigen domain-1 in-house ELISA for the detection of anti-protective antigen antibodies in cattle in Zambia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0205986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0205986	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 Simbotwe M, Mulenga E, Furuta Y, Muuka GM, Hang 'ombe BM, Higashi H	4. 巻 67
2. 論文標題 Geographic distribution of cattle anthrax in Western Zambia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JJVR	6. 最初と最後の頁 195-202
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 該当する

1. 著者名 Toyomane Kochi, Furuta Yoshikazu, Fujikura Daisuke, Higashi Hideaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Upstream sequence-dependent suppression and AtxA-dependent activation of protective antigens in Bacillus anthracis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e6718 ~ e6718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.6718	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8件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 東 秀明
2. 発表標題 炭疽の克服を目指して -途上国における炭疽の実状-
3. 学会等名 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hideaki HIGASHI
2. 発表標題 Research Center for Zoonosis Control and Hokudai Center for Zoonosis Control in Zambia
3. 学会等名 新興・再興感染症に関するアジア・アフリカ リサーチフォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yongjin Qiu, Hideaki Higashi
2. 発表標題 Candidatus Borrelia fainii ~a new world relapsing fever borrelia in Zambia~
3. 学会等名 Joint symposium for the control of zoonoses in Zambia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東 秀明
2. 発表標題 炭疽の現状と予防対策
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東 秀明
2. 発表標題 炭疽菌感染の現状と予防対策
3. 学会等名 日本実験動物学会第7回実験動物科学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東 秀明
2. 発表標題 途上国における炭疽の現状と予防対策
3. 学会等名 第63回日本ブドウ球菌研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東 秀明
2. 発表標題 炭疽 現状と新たな予防法への取組み
3. 学会等名 琉球大学熱帯生物圏研究センターセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東 秀明
2. 発表標題 人獣共通感染症の克服を目指して アフリカにおける炭疽の現状
3. 学会等名 第27回先端科学移動大学2018（招待講演）
4. 発表年 2018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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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			
オーストラリア	メルボルン大学			