

令和 5 年 9 月 13 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03120

研究課題名（和文）バベシアのマダニ体内発育ステージ抗原の網羅的解析：伝播阻止ワクチン開発の基盤整備

研究課題名（英文）Comprehensive analysis of Babesia tick-stage antigens: Establishing of a base for development the TBV

研究代表者

河津 信一郎 (KAWAZU, Shin-ichiro)

帯広畜産大学・原虫病研究センター・教授

研究者番号：60312295

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：Babesia ovata赤血球内発育ステージ（Blood stage）をin vitro誘導法によりマダニ体内発育ステージ（Tick stage）へと誘導し、RNA-sequence法を用いて伝播阻止型ワクチン（TBV）標的分子の探索を行った。誘導後6時間のTick stageではray bodyと呼ばれる特徴的な形態の原虫が確認され、この分画ではTick stage遺伝子の発現が認められた。Tick stage原虫でBlood stage原虫と比較して発現量が多い遺伝子から、原虫細胞表在性と考えられる分子を探索した。結果、細胞表在性と推定された蛋白質をコードする14遺伝子を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

節足動物を介して伝播するマラリアでは、次世代型のワクチンとして、蚊体内での発育ステージを標的としたTBVが既に臨床試験の段階にある。他方、バベシアのマダニ体内での発育ステージの研究は、実験系の整備の遅れから殆ど手つかずの状況にある。本研究では、RNA-sequence法を用いてバベシアのマダニ体内発育ステージ表在性抗原を同定した。一連の研究結果から、バベシア病に対するTBVの開発研究が進展する。同時に、これら分子がマダニ体内での原虫発育に果たす役割を解明できれば、節足動物媒介性の原虫がどのように各々の宿主適応戦略を進化させてきたのか、という基本的な疑問にも分子論的な考察が加えられるようになる。

研究成果の概要（英文）：Babesia ovata erythrocytic stage (Blood stage) was induced into the tick development stage (Tick stage) by an in vitro induction method, and RNA-sequence method was used to search for transmission-blocking vaccine (TBV) target molecules. The Tick stage at 6h after induction showed a characteristic form of the parasite called ray body, in which the expression of Tick stage genes was observed. The genes that were more abundantly expressed in the Tick stage than in the Blood stage were searched for genes that were coding for cell-surface proteins. As a result, 14 genes encoding proteins presumed to be cell surface-localization as potential TBV target molecules were identified.

研究分野：寄生虫病学

キーワード：獣医学 疾病予防・制御 バベシア マダニステージ

## 1. 研究開始当初の背景

【学術的背景】バベシアはマダニ媒介性の原虫で、ウシなど家畜の赤血球に感染することでバベシア病を引き起こし、国内外の畜産業に多大な経済的損失を与えている。近年の地球温暖化にともない、マダニの棲息地域が大きく拡大していることから、バベシア病は、地球規模での対策が必要な家畜の新興再興感染症になっている。ウシのバベシア病では、特効薬の欠如から、弱毒原虫株による計画感染(生ワクチン)と殺ダニ剤による牧野のマダニ対策が依然として主要な防疫対策になっているが、最近になって、弱毒生ワクチン株に対する耐性原虫の出現や殺ダニ剤耐性マダニの拡散などが報告されている。これらを踏まえて、ウシのバベシア病に対する、これまでの手法や概念に拠らないワクチンや創薬など、革新的な感染制御法の開発が喫緊の課題になっている。バベシアではこれまでに、家畜の赤血球内での発育ステージを対象とした研究が主に進められてきた経緯があり、牧野での原虫伝搬に重要なマダニ体内での発育ステージを対象とした研究が著しく遅れている。一方、バベシアと同じアピコンプレクサ門に分類されやはり赤血球に寄生するマラリア原虫では、そのベクターとなる蚊体内での発育ステージを対象とした研究が積極的に展開され、その成果の一部は、近年注目を集めている伝搬阻止ワクチンの開発研究へと発展している。伝搬阻止ワクチン(Transmission-Blocking Vaccine: TBV)は、ベクターとなる節足動物の体内で原虫の発育を阻止することで感染症の拡散を予防する、次世代型のワクチンで、現在、ヒトのマラリアやトリパノソーマ症を対象としたTBVの開発が進められている。アピコンプレクサ門に分類される節足動物媒介性の原虫では、これまでに、HAPLESS2/GCS1(HAP2)、LCCLドメイン蛋白質ファミリー(CCPファミリー)及び6Cysドメイン蛋白質ファミリー(6Cys蛋白質ファミリー)などの、節足動物発育ステージ特異的な細胞表在性抗原(TBV候補抗原)が報告されている。これらの蛋白質はバベシアのマダニ体内発育ステージでも発現が確認されているが、マラリア原虫のように、その詳細な機能解析やTBV抗原としての評価は行われていない。

## 2. 研究の目的

【学術的「問い」】これら既知の分子も含めてバベシアのマダニ体内発育ステージで発現する蛋白質を網羅的に同定して、宿主細胞への接着や侵入など、マダニ体内での原虫発育に果たす役割を解明できれば、節足動物媒介性の原虫がどのように各々の宿主適応戦略を進化させてきたのか、すなわち「バベシア原虫はなぜマダニで媒介され、蚊で媒介されないのか?」という基本的な疑問にも分子論的な考察が加えられるようになる。また、一連の研究結果から、バベシア病に対するTBVの開発研究が大きく進展することも期待できる。

【本研究の目的】そこで本研究では、バベシアのマダニ体内発育ステージに特異的な細胞表在性蛋白質を網羅的に検出して、その機能を解析するとともにTBV抗原としての性能を評価することで、バベシアのマダニ体内でのライフサイクルの特性を分子レベルで説明するとともに、バベシア病のTBV開発に向けて有望な標的分子を同定する。

## 3. 研究の方法

本研究では、これまでに我々が開発した技術を応用して、大型ピロプラズマ原虫(*Babesia ovata*)のマダニ体内発育ステージ(図1)の表在性蛋白質を網羅的に同定して、その機能を明らかにするとともにTBV標的抗原としての性能を評価する目的で、以下の実験を実施した。

マダニ体内発育ステージ表在性蛋白質のトランスクリプトーム解析:*B. ovata*のマダニ体内発育ステージで発現する表在性蛋白質をRNAシーケンス(RNA-seq.)で同定した。

(1) *in vitro*誘導法(PubMed ID: 1549158)で分画・精製したマダニ体内発育ステージ(Tick stage)からRNAを抽出した。逆転写反応の後、次世代シーケンサーにて大規模シーケンスを行い、ゲノム情報に照らし合わせて、転写されている分子を定量的に解析した。

(2) (1)の発現プロファイル(Tick stage発現遺伝子群)を、赤血球内ステージ(Blood stage)のRNA-seq.データ(Blood stage発現遺伝子群)と比較して解析することで、前者での発現量が多い遺伝子群を同定した。

(3) Tick stageで発現量の多い遺伝子群について、遺伝子配列から推定されるシグナル配列やアンカー配列の有無などの情報をもとに、表在性蛋白質を同定した。

## 4. 研究成果

**1. Tick stageの形態観察:** Blood stageおよびTick stage *B. ovata*の薄層塗抹標本をギムザ染色し、光学顕微鏡で観察した像を図2に示した。Blood stage *B. ovata*は赤血球内に位置し、1つの赤血球内に1つまたは2つのメロゾイトが認められた。Tick stage誘導後3時間では、赤血球外に直径2.5 $\mu$ m程度の円形の細胞が多数出現した。この細胞には明瞭な核が1つ認められた。Tick stage誘導後6時間では、赤血球外に全長3-4 $\mu$ m程度の細胞が多数出現した。この細胞は核を1つまたは2つもち、突起の見られる形態を取っていた。Tick stage誘導後24時間では、赤血球外に全長5 $\mu$ m程度の円形の細胞が多数出現した。この細胞は核の形が明瞭には認められなかった。

Tick stage 誘導後 48 時間では、赤血球外に複数の集積した細胞が出現した。この細胞の形態は均一ではなく、核も不明瞭であった。これらのうち、特に誘導後 6 時間後の Tick stage 原虫の形態は、過去に *B. ovata* や他の *Babesia* 種においても報告のある「ray body」、「spiky form」、または「Strahlenkörper」と呼ばれる形態と一致した (Bohaliga *et al.* 2018 PMID: 30143025; Nguyen *et al.* 2019 PMID: 31319568)。

**2. Tick stage での遺伝子発現プロファイル (Reverse Transcription-PCR; RT-PCR) :** CCp1、CCp2、hap2 遺伝子を標的とした RT-PCR では Blood stage、Tick stage 誘導後 6、12、24、48 時間のサンプルすべてで cDNA 由来の増幅産物が認められたが、Tick stage 誘導後 24、48 時間のサンプルからの増幅産物は不明瞭であった。CCp3 遺伝子を標的とした RT-PCR では Blood stage、Tick stage 誘導後 6、12 時間のサンプルで cDNA 由来の増幅産物が認められたが、Tick stage 誘導後 24、48 時間のサンプルでは増幅産物が認められなかった。また、PMG 遺伝子を標的とした RT-PCR ではすべてのサンプルで cDNA 由来の増幅産物が認められず、MRS 遺伝子を標的とした RT-PCR ではすべてのサンプルで cDNA 由来の増幅産物が認められた (表 1 及び図 3)。

**3. RNA-seq. に供する tick stage RNA の調整 :** Percoll 密度勾配遠心前及び遠心後の Tick stage 薄層塗抹標本ギムザ染色像を示した (図 4)。分画濃縮層から作製した薄層塗抹標本のギムザ染色像を顕微鏡下で観察すると、分画濃縮前のギムザ染色像と比較して赤血球が取り除かれ、目的とする形態を有した Tick stage 原虫が集積した像が観察された。

**4. RNA-seq. とデータ解析 :** Blood stage 及び Tick stage RNA を Novogene (<https://jp.novogene.com/>) の RNA-sequencing に供し、次世代シーケンシングでのデータ取得を委託した。RNA ライブラリーは mRNA をキャプチャー後に、NEBNext Ultra RNA LP Kit (illumina, california) で調整した。シーケンシングには NovaSeq 6000 (illumina) を使用し、ペアエンドは 150 bp とした。各セッションでのデータ量は 3GB、10M reads とし、Service menu は Transcriptomics の Eukaryotic mRNA-seq とした。Blood stage RNA と Tick stage RNA のそれぞれ 2 サンプル、(S\_1B 及び S\_2B) 及び (S\_1T 及び S\_2T) について RNA-seq. のデータを取得した。最初に、Trimmomatic ([www.usadellab.org/cms/?page=trimmomatic](http://www.usadellab.org/cms/?page=trimmomatic)) を使用し、アダプターの除去およびクオリティフィルタリングを行った。次に、HISAT2 (<http://daehwankimlab.github.io/hisat2/>) を使用し、リードを全ゲノムのデータにマッピングしてどの配列がどの領域から転写されたものなのか割当てた。マッピングされたリード数をカウントするため、htseq-count (<https://htseq.readthedocs.io/en/master/htseqcount.html>) を使用してリードカウントデータを取得した。最後に、得られたリードカウントデータを転写産物発現量として利用するため、transcripts per million (TPM) を計算した。TPM の計算には TPM Calculator (<https://github.com/ncbi/TPMCalculator>) を使用し、リードカウントデータを総リード数と転写産物長で補正した。計算した TPM から Blood stage/Tick stage 間での遺伝子発現比較解析を行った。TPM にはリボソーム RNA 配列とトランスファー RNA 配列が含まれていたため、まずこれを除去した。次に、S\_1T 及び S\_2T あるいは S\_1B 及び S\_2B 間において共通して発現が見られたリードについて、 $TPM((S_{1T}+S_{2T})/2)$  vs  $TPM((S_{1B}+S_{2B})/2)$  を比較し、各遺伝子が Tick stage と Blood stage のどちらのステージでより多く発現しているかを比較した。最後に、TPM 比  $((S_{1T}+S_{2T})/2)/((S_{1B}+S_{2B})/2)$  が 2 以上かつ、TPM (S\_1T) と TPM (S\_2T) が 100 以上の、Tick stage において発現量の大きい遺伝子を選出した。選出された遺伝子を TPM 比  $((S_{1T}+S_{2T})/2)/((S_{1B}+S_{2B})/2)$  が大きい順に 50 個抽出した。これらについて、Wolf PSORT (<https://wolfsort.hgc.jp>) による局在推定で、細胞表在性である確率が 70% 以上になるタンパク質をコードする遺伝子を探索した。また、遺伝子の翻訳配列について TMHMM (<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?TMHMM-2.0>) で膜貫通ドメインの有無を調べた。Wolf PSORT で細胞膜に局在すると推定され、かつ TMHMM で膜貫通ドメインが認められたものを細胞膜表面に局在すると推定した。結果、TPM  $((S_{1T}+S_{2T})/2)$  vs  $((S_{1B}+S_{2B})/2)$  では、Tick stage で発現量が大きい遺伝子が 1,588、Blood stage で発現量が大きい遺伝子が 3,165、Tick stage で発現量が大きい 1,588 の遺伝子のうち、特に Blood stage よりも 2 倍以上発現量が大きい遺伝子が 413 認められ、そのうち S\_1T\_TPM と S\_2T\_TPM がともに 100 以上の遺伝子は 253 認められた。TPM が大きい上位 50 遺伝子のうち、原虫の細胞表面に局在すると推定されたタンパク質をコードする遺伝子が 14 同定された (表 2)。これらのうち、バベシアと同じアピコンプレクサ亜門の原虫であるマラリア原虫において、そのオルソログが生存に重要であると考えられている遺伝子として、以下の 4 つが見出された ; BOVATA\_007670 (chloroquine resistance transporter : CRT)、BOVATA\_024940 (arginine decarboxylase; putative : AD)、BOVATA\_036750 (conserved *Plasmodium* membrane)、BOVATA\_038700 (cysteine protease : CP) (表 3)。

**5. 結論 :** 今回の解析結果から、TBV 標的分子の候補として、CRT、AD、CP および機能未知の 1 分子の合計 4 分子を同定した。今後、これら分子について (1) マダニ体内 Tick stage でのタンパク質発現と細胞表在性の確認 (2) 組換え体タンパク質及び中和抗体の作製とその中和能の確認 (3) 発現したタンパク質の免疫原性の確認、などの実験を進める必要がある。

6. 図 表：

表 1：PCR に使用したプライマー

Locus	Primer sequences (5'→3')	TM (°C)	cDNA (bp)	gDNA (bp)
CCp1	F: GCAGCATCCGGTAACTCGATTG R: GAAGTTCCTGCTCCCGCAC	60	115	156
CCp2	F: CGTTGTCAACGGCGACCCTTAC R: CGTCAAATACGGGTTCCAAACCC	60	131	181
CCp3	F: GCATCGCTTCTCCGATGAGTGG R: GCAACGGGACGACTTCGATTGTG	62	120	204
HAP2	F: GAGACCGTTCAAGGGAGCTCGAG R: GCGCACGTTTAGGGCACACTTC	62	120	155
PMG	F: GACAAAGGCTGCCTCGACACC R: CGGCTGAAACAGTATCCACGAGC	62	192	367
MRS	F: GGTAGTGATTACGTTGTGCCTGC R: GTGAAGGCACCGATACCTCTCC	60	145	182

RT-PCR で増幅させる遺伝子は、*B. bovis*、*B. bigemina* のマダニ体内発育ステージにおいて有意に発現が増加しているという報告があった遺伝子(CCp1、CCp2、CCp3、hap2、Putative methyltransferase gene (PMG) 遺伝子 (Bastos *et al.* 2013 PMID: 23844089; Bohaliga *et al.* 2018 PMID: 30143025; Hussein HE *et al.* 2017 PMID: 28985216) の *B. ovata* におけるオルソログと、ハウスキープイング遺伝子として過去に報告されている遺伝子 Methyonyl-tRNA synthetase (MRS) (Hakimi *et al.* 2016 PMID: 27008652)を選択した。

F : Forward primer, R : Reverse primer, TM : Annealing temperature

cDNA : cDNA 由来の PCR プロダクトのサイズ

gDNA : gDNA 由来の PCR プロダクトのサイズ

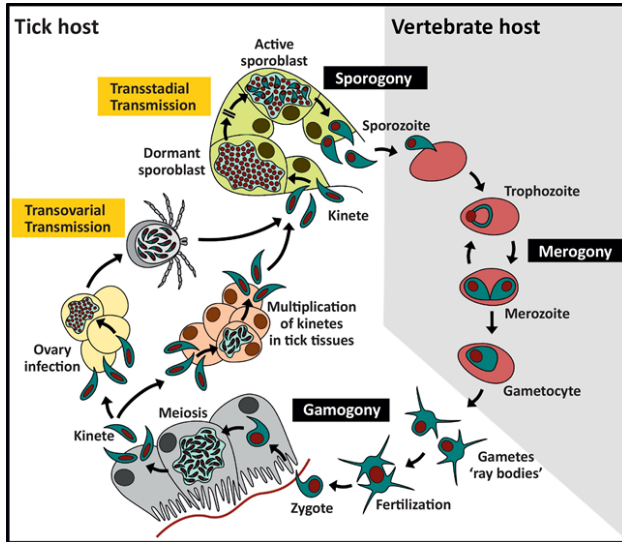
表 2：細胞表在性と推定されたタンパク質をコードする 14 遺伝子

Gene_ID	Description
BOVATA_000380	n-acetylglucosaminyl transferase component gpi1
BOVATA_003540	transmembrane 14C
BOVATA_007670	chloroquine resistance transporter
BOVATA_008120	integral membrane family I protein
BOVATA_011090	zinc finger 36 family 3
BOVATA_019230	dephospho kinase
BOVATA_022830	signal transduction histidine kinase; putative
BOVATA_024940	arginine decarboxylase; putative
BOVATA_027540	alpha beta hydrolase
BOVATA_027560	hypothetical protein; conserved
BOVATA_027750	diguanylate phosphodiesterase
BOVATA_028540	zinc finger 831 isoform X1
BOVATA_036750	conserved Plasmodium membrane
BOVATA_038700	cysteine protease

表 3：表 2 示したものでマラリア原虫において生存に重要とされる遺伝子の *B. ovata* におけるオルソログ

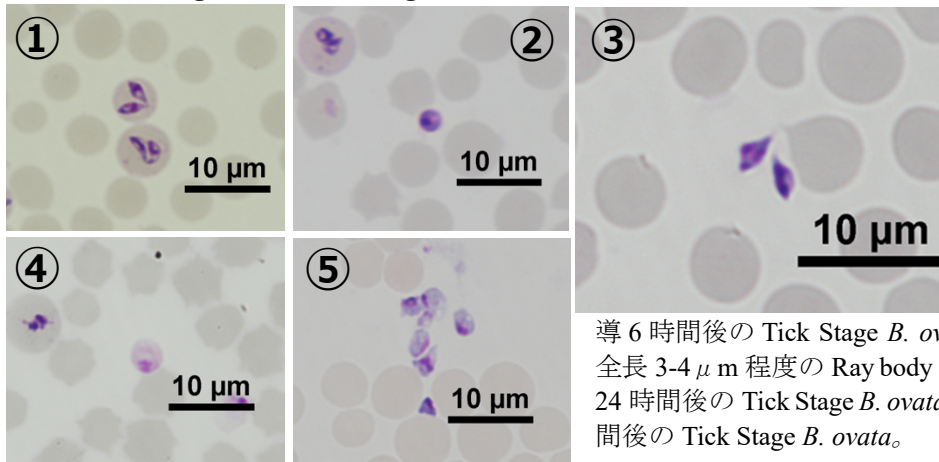
Gene_Id	Description	<i>Plasmodium</i> における機能
BOVATA_007670	chloroquine resistance transporter	クロロキン耐性
BOVATA_024940	arginine decarboxylase; putative	不明
BOVATA_036750	conserved Plasmodium membrane	不明
BOVATA_038700	cysteine protease	宿主細胞からの脱出

図 1 : バベシアの生活環



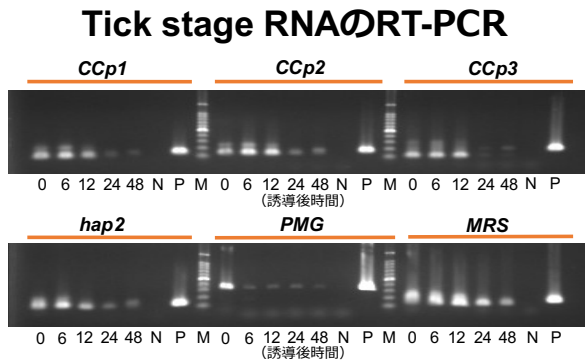
Jalovecka *et al.* PMID: 27502772 より引用した。Ray body はザイゴート (接合体) の形成、細胞侵入、増員増殖、キネートの形成とマダニ体内各種臓器への拡散の前段階の形態であり、このステージで原虫の発育を止めることが出来れば、*H. longicornis* による *B. ovata* の伝播を効率的に阻止できる。また、Ray body は、TBV 抗体が効率よく原虫と反応することが期待できる、マダニ中腸内で形成される Tick stage でもある。

図 2 : Blood stage および Tick stage *B. ovata* の薄層塗抹標本をギムザ染色像



① : Blood stage *B. ovata* : 典型的な双梨子状虫体 (Binary form) を示す。②: 誘導 3 時間後の Tick Stage *B. ovata*。③: 誘導 6 時間後の Tick Stage *B. ovata* : 赤血球外の全長 3-4  $\mu$ m 程度の Ray body を示す。④: 誘導 24 時間後の Tick Stage *B. ovata*。⑤: 誘導 48 時間後の Tick Stage *B. ovata*。

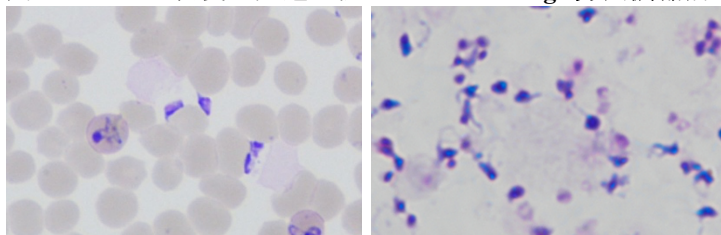
図 3 : RT-PCR 増幅産物の UV 撮影像



0: Blood stage, M: マーカー  
N: ネガティブコントロール (超純水), P: ポジティブコントロール (*B. ovata* gDNA)  
の増幅産物のサイズが、gDNA 由来のそれ (イントロンを含む) より小さいことで、mRNA から目的遺伝子の増幅が行われていることが確認出来る。

Tick stage 誘導後、6、12、24 および 48 時間後の各遺伝子の発現を示す。0 は誘導前 (Blood stage) から調整した RNA を鋳型とした RT-PCR の成績を示す。N は陰性対照として蒸留水を鋳型とした RT-PCR の成績を示す。P は陽性対照として Blood stage gDNA を鋳型とした RT-PCR の成績を示す。M はマーカーを示す。RNA サンプルから

図 4 : Percoll 密度勾配遠心法による Tick stage 分画濃縮前



(左図: 分画濃縮前) 原虫の周囲に多数の赤血球が認められる。  
(右図: 分画濃縮後) 赤血球が取り除かれ、Tick stage 原虫のみが認められる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 8件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Hakimi, H., Asada, Ishizaki, T., and Kawazu, SI.	4. 巻 8(10)
2. 論文標題 Recent Advances in Molecular Genetic.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vet. Sci.	6. 最初と最後の頁 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vetsci8100222.	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 Hakimi, H., Asada, and Kawazu, SI.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 solation of viable Babesia bovis merozoites to study parasite invasion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 16959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96365-w.	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 Elata, A., Suganuma, K., Mossaad, E., Zafar, I., Galon, EM., Yoshimoto, K., Tanaka, T., Xuenan, X., and Kawazu, SI.	4. 巻 1(4)
2. 論文標題 Evaluation of 5-aminolevulinic acid plus ferrous ion for its potential to improve symptoms of bovine babesiosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitologia	6. 最初と最後の頁 218-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/parasitologia1040023	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 Hakimi, H., Ishizaki, T., Kegawa, Y., Kaneko, O., Kawazu, S., and Asada, M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Genome editing of Babesia bovis using the CRISPR/Cas9 system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 e00109-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00109-19.	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 Nguyen, TT., Dang-Trinh, MA., Higuchi, L., Mosqueda, J., Hakimi, H., Asada, M., Yamagishi, J., Umemiya-Shirafuji, R., and Kawazu, S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Initiated Babesia ovata sexual stages under in vitro conditions were recognized by anti-CCp2 antibodies, showing changes in the DNA content by imaging flow cytometry.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens8030104.	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 Mosqueda, J., Hidalgo-Ruiz, M., Calvo-Olivera, DA., Hernandez-Silva, DJ., Ueti, MW., Mercado-Uriostegui, MA., Rodriguez, A., Ramos-Aragon, JA., Hernandez-Ortiz, R., Kawazu, SI., and Igarashi, I.	4. 巻 146
2. 論文標題 RON2, a novel gene in Babesia bigemina, contains conserved, immunodominant B-cell epitopes that induce antibodies that block merozoite invasion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parasitology	6. 最初と最後の頁 1646-1654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0031182019001161.	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 Hakimi, H., Yamagishi, J., Kawazu, SI., and Asada, M.	4. 巻 18(9)
2. 論文標題 Advances in understanding red blood cell modifications by Babesia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS Pathog.	6. 最初と最後の頁 e1010770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1010770.	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 Mercado-Uriostegui, MA., Castro-Sanchez, LA., Batiha, GE., Valdez-Espinoza, UM., Falcon-Neri, A., Ramos-Aragon, JA., Hernandez-Ortiz, R., Kawazu, SI., Igarashi, I., and Mosqueda, J.	4. 巻 11(5)
2. 論文標題 The GP-45 Protein, a Highly Variable Antigen from Babesia bigemina, Contains Conserved B-Cell Epitopes in Geographically Distant Isolates.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens11050591.	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

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 晴希生ハッサン、坂口美亜子、山岸潤也、河津信一郎、金子修、麻田正仁
2. 発表標題 A novel <i>Babesia bovis</i> secreted protein responsible for binding of infected erythrocyte to endothelial cell.
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 麻田正仁、晴希生ハッサン、金子修、河津信一郎
2. 発表標題 <i>Babesia bovis</i> TRAP関連分子p200は赤血球期増殖に重要な役割を担う
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hassan H., Asada M., and Kawazu S.
2. 発表標題 Cyclic GMP-dependent protein kinase plays a central role for egress of <i>Babesia bovis</i> .
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 麻田正仁、晴希生ハッサン、金子修、河津信一郎
2. 発表標題 TRAP関連分子p200は赤血球期増殖に重要な役割を担う
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Thu-Thuy Nguyen、Minh Anh Dang Trinh、樋口留菜、Juan Mosqueda、Hassan Hakimi、麻田正仁、山岸潤也、梅宮-白藤梨可、河津信一郎
2. 発表標題 Babesia ovata tick stages induced under in vitro conditions: Observation of morphological and ploidy changes.
3. 学会等名 第162回日本獣医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hakimi H., Templeton T.J., Sakaguchi M., Yamagishi J., Yahata K., Kawazu S., Kaneko O., and Asada M.
2. 発表標題 The expression of a novel multigene family is correlated with channel activity in Babesia bovis-infected erythrocytes.
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会大会 口頭発表(集會中止・誌上発表)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾針由真、白藤(梅宮)梨可、河津信一郎
2. 発表標題 放牧地および自然環境の境界域におけるマダニ類の局所的な種多様性の比較
3. 学会等名 89回日本寄生虫学会大会 ポスター(集會中止・誌上発表)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

帯広畜産大学 原虫病研究センター (日本語版) <a href="https://www.obihiro.ac.jp/facility/protozoa/">https://www.obihiro.ac.jp/facility/protozoa/</a> 帯広畜産大学 原虫病研究センター (英語版) <a href="https://www.obihiro.ac.jp/facility/protozoa/en">https://www.obihiro.ac.jp/facility/protozoa/en</a>
---

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	白藤 梨可  (SHIRAFUJI Rika)  (00549909)	帯広畜産大学・原虫病研究センター・助教    (10105)	
研究分担者	麻田 正仁  (ASADA Masahito)  (40587028)	帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授    (10105)	
研究分担者	山岸 潤也  (YAMAGISHI Jyunya)  (80535328)	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター・准教授    (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			
メキシコ	ケレタロ自治大学			
チェコ	チェコ科学アカデミー(CAS)			