

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：82111

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21380190

 研究課題名（和文）マダニが保有する殺バベシア原虫蛋白質の役割とバベシア症治療薬の開発
 研究課題名（英文）Role of babesiacidal proteins in the vector tick and development of therapeutic agents against babesiosis

研究代表者

辻 尚利 (TSUJI NAOTOSHI)

独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所・細菌・寄生虫研究領域・主任研究員

研究者番号：70355171

研究成果の概要（和文）：バベシア症の媒介者であるフタトゲチマダニから、複数のバベシア原虫の分化・増殖に関する殺バベシア原虫蛋白質を単離した。蛋白質の構造をもとに作製したペプチドにはバベシア症の発症を惹起する赤血球ステージ虫体を殺滅する効果があることを突き止めた。さらに、このペプチドはトキソプラズマ症などの原虫病にも有効であることが分かった。

研究成果の概要（英文）：Several babesiacidal proteins associated with differentiation and proliferation of *Babesia* parasites were identified from the piroplamosis vector tick, *Haemaphysalis longicornis*. Peptides based on the secondary structure possessed lethal effect on the intra-erythrocytic stage of *Babesia* that cause animal babesiosis. Lethal-effects of these peptides were also detected against other animal protozoan disease including toxoplasmosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2011年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2012年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学・応用獣医学

キーワード：獣医学・感染症・吸血性節足動物・マダニ・バベシア症

1. 研究開始当初の背景

(1) ジミナゼン製剤（ガナゼック）が食と環境の両面における安全性の面から製造中止となり、国内ではバベシア症予防治療薬不在の状況が続いている。バベシア症はマダニが媒介するバベシア原虫に起因する難治性の原虫感染症で、獣医学領域ではイヌ、ウシ、ウマなどの動物でその発生と被害が、日本を含む世界各国で拡大の一途にあり、加えて近年では、ネズミとウシのバベシア原虫によるヒトの被害も、国内外で顕在化し、今やマダニ媒介性人獣共通感染症の中で最大の脅威

と言っても過言ではない。本症はマラリア同様に、赤血球に寄生した赤内型虫体の分裂増殖によって、宿主赤血球の崩壊が招来され、重篤な貧血・黄疸を発症する。予防には当然ながらワクチンが最適であるが、バベシア原虫の多様な抗原変異から、その開発は困難を極め、短期的には全く望めない状況にある。貧血を抑える対症療法のみ現状から脱却するためには、原虫を標的とする特効薬としてのバベシア症治療薬の創出が急務である。

(2) バベシア原虫を標的とした治療薬開発の国内外の現状と問題点：バベシア症の治療

薬のほぼ全ては抗マalaria化合物の転用・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 (Vial, 2006)。しかし、バベシア原虫はマalaria原虫と同じ Apicomplexa に属するものの、ベクターを含むその生活史は著しく異なり、現行薬剤が主要な治療ターゲットとする赤内型虫体においても、その分裂・増殖様式は全く相違する。したがって、バベシア原虫に限らず、治療薬開発は対象病原体に特有の生理や分化・増殖の特性に立脚することを基盤とすべきであるものの、バベシア治療薬の現状はこの原則から大きく逸脱している。

(3) ベクターにおける病原体排除の仕組み：ベクターにおける病原体排除機構は、モデル生物のショウジョウバエを中心に飛躍的な研究進展をみている。Toll, Imd, JAK/STAT のシグナル伝達を介して産生される抗菌ペプチドなどのエフェクター分子の存在が明らかにされ、デングウイルスやマalaria原虫に対して蚊が産生するエフェクター分子についても、シグナル伝達経路の違いから、伝播する病原体ごとに異なることが示されている。蚊が産生する 165kDa のヒト補体様分子 TEPI の殺マalaria原虫作用は、加水分解酵素で切断されたチオールエステル基 C 末側約 50 残基の低分子ペプチドによって、殺原虫活性が発揮されることが解明されている。こうした蚊が保有する抗病原体伝播分子は、いずれも低分子のペプチドである。

(4) マダニにおける TBP の重要性：殺バベシア原虫蛋白質 (TBP) とは、バベシア原虫のベクターのフタトゲチマダニが産生する、原虫などの媒介病原体の生存を直接的に減弱させる作用を保有する蛋白質、あるいはこれが修飾・切断されたペプチドのことである。我々は、世界ではじめてベクターが保有する抗菌ペプチドの中から、ベクター自身が伝播する病原体、バベシア原虫に対して殺効果を発揮する 74 アミノ酸残基のロンギシンを発見した。しかし、マダニではハエや蚊など多くのベクター昆虫で最も重要な病原体排除機構である局所的凝固・メラニン化 (急性蛋白融解カスケード) が、多くの研究にもかかわらず、その存否を含めていまだに明らかでない。このことから我々は、フタトゲチマダニのバベシア原虫排除には、急性蛋白融解カスケードを代替する極めて強力なエフェクター作用を備えた TBP が、最も重要な役割を果たしていることを推測するに至った。

2. 研究の目的

マダニ個体内でバベシア原虫の伝播制御に関与する TBP をコードする遺伝子を網羅的に検索し、分子細胞生物学的手法、原虫 *in vitro* 培養系及び各種実験動物を活用して、マダニ吸血行動における原虫伝播時の TBP 産生応答機構、局在及び殺バベシア原虫機構を

明らかにする。合成した TBP からバベシア原虫 *in vitro* 培養系とマウスのバベシア症モデルで殺原虫効果が発揮されるペプチドを明らかにし、同時に相加・相乗効果が発揮される TBP の混合ペプチドを同定する。バベシア原虫感染イヌにおける TBP の有効性を明らかにし、マダニが保有する TBP をもとに作製した世界初の合成ペプチドによるバベシア症治療薬の創出を図る。

3. 研究の方法

本研究は国内最優占種マダニでバベシア原虫のベクターであるフタトゲチマダニ、各種バベシア原虫、実験動物及び宿主動物を主要な実験材料として各種機能解析の手法を取り入れながら以下の手順で実施された。

(1) マダニ中腸、ヘモサイト、唾液腺の完全長 EST からの TBP 単離：マダニ完全長 EST データベースを活用して、ロンギシンなどすでに単離されている TBP から推定されている殺メロゾイト活性基をもとに、中腸、ヘモサイト及び唾液腺 EST データベースより、類似のアミノ酸構造をコードする cDNA を単離し、蛋白質一次及び二次構造を解析し、蛋白質の全長がアミノ酸 100 残基以下で構成される cDNA を選抜した。

(2) 合成ペプチドの設計・作製、それらを特異的に認識する抗体作製、発現動態の解析：TBP の構成アミノ酸に基づく合成ペプチド、大腸菌・酵母・バキュロウイルス等の発現系を用いて作製した組換え体で、マウス・ウサギを用いて、それぞれの TBP を特異的に認識する抗体を作製した。

(3) マダニアレイを用いた TBP の遺伝子発現動態を解明した。

(4) TBP の発現動態と原虫の膜蛋白質との分子間相互作用を解析した。

(5) バベシア原虫 *in vitro* 培養系を用いた TBP の殺原虫効果及び混合ペプチドによる殺原虫効果の相加・相乗効果を検証した。

(6) マウスバベシア症モデルにおける TBP 由来ペプチドの治療効果、安全性の検証と混合ペプチドを選抜した。

(7) イヌバベシア症における混合ペプチド剤の有効性と安全性を検証した。

4. 研究成果

(1) 単離された TBP の分子性状

複数の TBP 候補分子を単離し、それらの組換え体を作製した結果、可溶性蛋白として、ロンギスタチンの標品を作出することができた。ロンギスタチンには EF-hand ドメイン 2 つと Ca 結合ドメインが確認された。ロンギスタチン遺伝子はマダニの全発育環で確認され、吸血に伴って発現が増大することが分かった。また、内在型の発現増大も吸血によって誘導されることが分かった。特に、吸血量が増える吸血後期において、ロンギスタチンの発現は著しく増大し、飽血後は

発現が停止することが分かった。内在型ロンギスタチンは、宿主皮下に形成される Blood pool に放出されていることがわかった(図1)。*In vitro* で確認されたロンギスタチンの血液凝固阻止活性から、宿主血液の搾取に重要な役割を果たしていることが想定された。

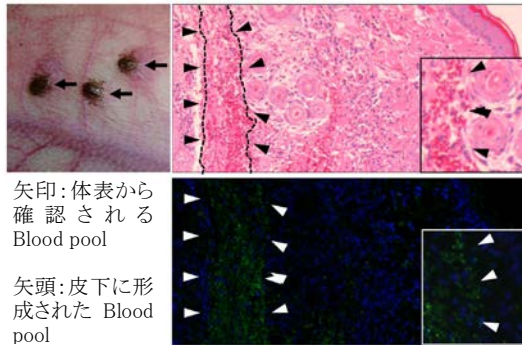


図1 吸血時、宿主皮下組織の Blood pool に放出されるロンギスタチン

(2) 抗バベシア原虫に対する TBP をベースに設計したペプチドの殺原虫作用

TBP 候補分子として単離されたマダニアプロチニン(図2)に殺バベシア原虫活性が確認され、その効果を発揮できる約 20 残基のペプチド P4, P3 を構築することができた(図3)。P4 に暴露された原虫は核濃縮、核崩壊が認められ、添加後 5 日で、原虫寄生赤血球は消失した(図4)。

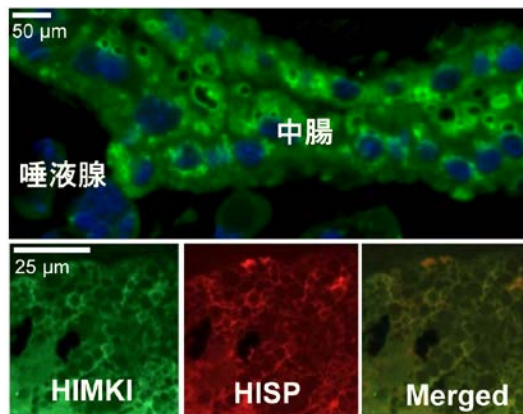


図2 中腸上皮細胞で発現するアプロチニン

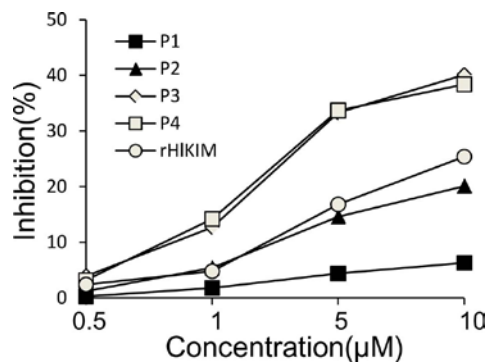


図3 アプロチニンの濃度依存性バベシア原虫増殖抑制効果

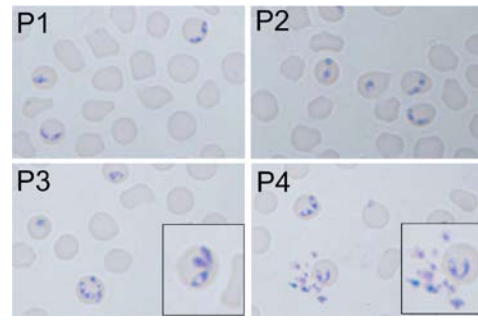


図4 ギムザ染色した赤血球寄生培養バベシア原虫 P4 の添加によって核崩壊が確認された

(3) トキソプラズマ原虫などの家畜・人の原虫に対する殺作用を示す TBP

牛ピロプラズマ症の病原虫である *Babesia bigemina* に対して殺作用を発揮するロンギシン C 末残基 (P4:24aa) は、トキソプラズマなど Apicomplexa 原虫に対しても殺原虫活性を発揮することが分かった(図5,6)。

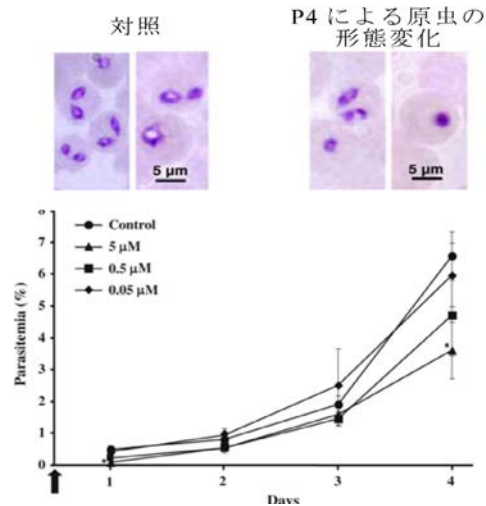


図5 *Babesia bigemina* に対して濃度依存性に発揮されるP4の殺原虫活性

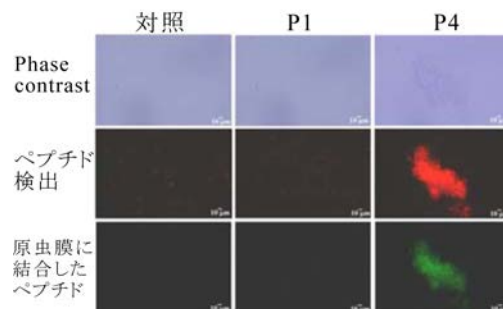
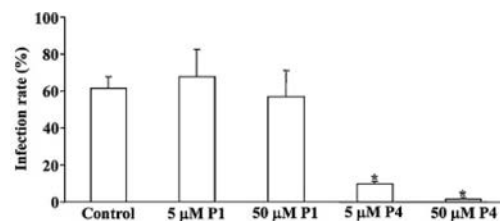


図6 トキソプラズマ原虫に対するP4の殺原虫活性

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 20 件)

- ① Yamaji K, Miyoshi T, Hatta T, Matsubayashi M, Alim MA, Anisuzzaman, Kushibiki S, Fujisaki K, Tsuji N. (2013). HICPL-A, a cathepsin L-like cysteine protease from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, modulated midgut proteolytic enzymes and their inhibitors during blood meal digestion. *Infect Genet Evol.* 16C, 206-11. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.01.018.
- ② Alim MA, Miyoshi T, Islam MK, Hatta T, Yamaji K, Matsubayashi M, Fujisaki K, Tsuji N. (2012). A hemocyte-derived Kunitz-BPTI-type chymotrypsin inhibitor, HlChI, from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, plays regulatory functions in tick blood-feeding processes. *Insect Biochem Mol Biol.* 42, 925-34. DOI: 10.1016/j.ibmb.2012.09.005.
- ③ Hatta T, Miyoshi T, Matsubayashi M, Islam MK, Alim MA, Uzzaman A, Yamaji K, Fujisaki K, Tsuji N. (2012). Semi-artificial mouse skin membrane feeding technique for adult tick, *Haemaphysalis longicornis*. *Parasit Vectors.* 15, 263. DOI: 10.1186/1756-3305-5-263.
- ④ Hatta T, Matsubayashi M, Miyoshi T, Islam MK, Alim MA, Anisuzzaman, Yamaji K, Fujisaki K, Tsuji N. (2012). Quantitative PCR-based parasite burden estimation of *Babesia gibsoni* in the vector tick, *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae), fed on an experimentally pre-infected dog. *J Vet Med Sci.* 75, 1-6. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/75/1/75_12-0175/_article
- ⑤ Aung KM, Boldbaatar D, Umemiya-Shirafuji R, Liao M, Tsuji N, Xuenan X, Suzuki H, Kume A, Galay RL, Tanaka T, Fujisaki K. (2012). HISRB, a Class B scavenger receptor, is key to the granulocyte-mediated microbial phagocytosis in ticks. *PLoS One.* 7, e33504. DOI: 10.1371/journal.pone.0033504
- ⑥ Tanaka T, Maeda H, Galay RL, Boldbattar D, Umemiya-Shirafuji R, Suzuki H, Xuan X, Tsuji N, Fujisaki K. (2012). Tick longicin implicated in the arthropod transmission of *Toxoplasma gondii*. *J Veterinar Sci Technolo.* 3, e112. <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7579.1000112>
- ⑦ Galay RL, Maeda H, Aung KM, Umemiya-Shirafuji R, Xuan X, Igarashi I, Tsuji N, Tanaka T, Fujisaki K. (2012). Anti-babesial activity of a potent peptide fragment derived from longicin of *Haemaphysalis longicornis*. *Trop Anim Health Prod.* 44, 343-348. DOI: 10.1007/s11250-011-0027-7
- ⑧ Tanaka T, Maeda H, Matsuo T, Boldbattar D, Umemiya-Shirafuji R, Kume A, Suzuki H, Xuan X, Tsuji N, Fujisaki K. (2012). Parasiticidal activity of *Haemaphysalis longicornis* longicin P4 peptide against *Toxoplasma gondii*. *Peptides* 34, 242-250. DOI:10.1016/j.peptides.2011.07.027.
- ⑨ Anisuzzaman, Islam MK, Alim MA, Alim, Miyoshi T, Hatta T, Yamaji K, Matsumoto Y, Fujisaki K, Tsuji N. (2011). Longistatin is an unconventional serine protease and induces protective immunity against tick infestation. *Mol Biochem Parasitol.* 182, 45-53. DOI:10.1016/j.molbiopara.2011.12.002
- ⑩ Anisuzzaman, Islam MK, Alim MA, Miyoshi T, Hatta T, Yamaji K, Matsumoto Y, Fujisaki K, Tsuji N. (2011). Longistatin, a novel plasminogen activator from vector ticks, is resistant to plasminogen activator inhibitor-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 413, 599-604. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.009
- ⑪ Anisuzzaman, Islam MK, Alim MA, Miyoshi T, Hatta T, Yamaji K, Matsumoto Y, Fujisaki K, Tsuji N. (2011). Longistatin, a plasminogen activator, is key to the availability of blood-meals for ixodid ticks. *PLoS Pathog.* 7, e1001312. DOI:10.1371/journal.ppat.1001312
- ⑫ Yamaji K, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Hatta T, Alim MA, Anisuzzaman, Kushibiki S, Fujisaki K. (2010). Hlcyst-1 and Hlcyst-2 are potential inhibitors of HICPL-A in the midgut of the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*. *J Vet Med Sci.* 72, 599-604. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/72/5/72_09-0561/_article
- ⑬ Hatta T, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Alim MA, Yamaji K, Anisuzzaman, Fujisaki K. (2010). Leucine aminopeptidase, HILAP, from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, plays vital roles in the development of oocytes. *Parasitol Int.* 59, 286-289. DOI: 10.1016/j.parint.2010.03.001.
- ⑭ Anisuzzaman, M. Islam MK, Miyoshi T, Alim MA, Hatta T, Yamaji K, Matsumoto Y, Fujisaki K, Tsuji N. (2010). Longistatin, a

- novel EF-hand protein from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, is a potent plasminogen activator and is required for anticoagulation of host blood-meals. *Int J Parasitol.* 40, 721-729.
DOI: 10.1016/j.ijpara.2009.11.004.
- ⑮ Miyoshi T, Tsuji N, Islam MK, Alim MA, Hatta T, Yamaji K, Anisuzzaman, Fujisaki K. (2010). A Kunitz-type trypsin inhibitor from the midgut of the ixodid tick and its endogenous target serine proteinase. *Mol Biochem Parasitol.* 170, 112-115.
DOI: 10.1016/j.molbiopara.2009.12.005.
- ⑯ Rahman M, Tsuji N, Boldbaatar D, Battur B, Liao M, Umemiya-Shirafuji R, You M, Tanaka T, Fujisaki K. (2010). Structural characterization and cytolytic activity of a potent antimicrobial motif in longicin, a defensin-like peptide in the tick *Haemaphysalis longicornis*. *J Vet Med Sci.* 72, 149-156.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/72/2/72_09-0167/_article
- ⑰ Yamaji K, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Hatta T, Alim MA, Anisuzzaman, Kushibiki S, Fujisaki K. (2009). A salivary cystatin, HISC-1, from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis* play roles in the blood feeding processes. *Parasitol Res.* 106, 61-68.
DOI: 10.1007/s00436-009-1626-3.
- ⑱ Islam MK, Tsuji N, Miyoshi T, Alim MA, Huang X, Hatta T, Fujisaki K. (2009). The Kunitz-like modulatory protein, Haemangin, is vital for hard tick blood feeding success. *PLoS Pathog.* 5, e1000497.
DOI doi: 10.1371/journal.ppat.1000497.
- ⑲ Yamaji K, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Hatta T, Alim MA, Anisuzzaman, Takenaka A, Fujisaki K. (2009). Hemoglobinas activity of a cysteine protease from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*. *Parasitol Int.* 58, 232-237.
DOI: 10.1016/j.parint.2009.05.003.
- ⑳ Hatta T, Tsuji N, Miyoshi T, Alim MA, Islam MK, Fujisaki K. (2009). Leucine aminopeptidase in the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*: endogenous expression profiles in midgut. *J Vet Med Sci.* 71, 589-594.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/71/5/71_5_589/_article
- [学会発表] (計 20 件)
- ① アニスザマン, 三好猛晴, 八田岳土, 松林 誠, イスラム カイルル, アリム アブドゥル, 藤崎幸蔵, 辻 尚利. マダニロンギスタチンのRAGE吸着を介した宿主炎症反応の抑制. 2013年3月29日. 東京医科歯科大学湯島キャンパス(文京区)
- ② 田中哲也, Remil Linggatong Galay, 前田大輝, Aung Kyaw Min, 白藤(梅宮) 梨可, 玄学南, 五十嵐郁男, 望月雅美, 辻 尚利, 藤崎幸蔵. フタトゲチマダニロンギシンにおける抗バベシア活性を持つペプチド部位の検索. 2013年3月28日. 東京大学駒場キャンパス(渋谷区)
- ③ 八田岳土, 三好猛晴, 松林 誠, アニスザマン, アリムアブドゥル, 山地佳代子, 五十嵐郁男, 藤崎幸蔵, 辻 尚利. 人工吸血法により作出したバベシア原虫感染マダニの中腸 mRNA-seq解析. 第10回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム. 2012年10月12日. 群馬大学(前橋市)
- ④ 八田岳土, 三好猛晴, 松林 誠, アニスザマン, アリムアブドゥル, 山地佳代子, 五十嵐郁男, 藤崎幸蔵, 辻 尚利. フタトゲチマダニ人工吸血系の確立と *Babesia ovata* 感染マダニ作出への応用. 第154回日本獣医学会学術集会. 2012年09月14日. 岩手大学(盛岡市)
- ⑤ アニスザマン, アリムアブドゥル, イスラムカイルル, 三好猛晴, 八田岳土, 松林 誠, 藤崎幸蔵, 辻 尚利. Longistatin, a plasminogen activator from the tick *Haemaphysalis longicornis*, binds with RAGE and induces protective immunity. 第154回日本獣医学会学術集会. 2012年09月14日. 岩手大学(盛岡市)
- ⑥ Anisuzzaman, Islam Mkhryul, Miyoshi Takeharu, Abdul M Alim, Hatta Takeshi, Yamaji Kayoko, Matsumoto Yasunobu, Fujisaki Kozo, Tsuji Naotoshi. Longistatin, a plasminogen activator from the salivary-gland of ixodid tick with two EF-hand domains, functions like a serine protease. 第80日本寄生虫学会大会. 2011年7月17日. 慈恵医科大学(港区)
- ⑦ 三好猛晴, 八田岳土, M. Abdul Alim, Anisuzzaman, 山地佳代子, 佐藤真澄, 藤崎幸蔵, 辻 尚利. マダニ中腸由来セリンプロテアーゼインヒビターのバベシア原虫増殖抑制効果. 第80日本寄生虫学会大会. 2011年7月17日. 慈恵医科大学(港区)
- ⑧ M. Abdul Alim, Naotoshi Tsuji, Takeharu Miyoshi, M. Khyrul Islam, Takeshi Hatta, Kayoko Yamaji, Anisuzzaman, Kozo Fujisaki. A novel chymotrypsin inhibitor from the hard tick *Haemaphysalis longicornis* is involved in blood-feeding process. 第80日本寄生虫学会大会. 2011年7月17日. 慈恵医科大学(港区)
- ⑨ アニスザマン, Khyrul Islam, Abdul Alim, 三

- 好猛晴,八田岳士,山地佳代子,松林 誠,松本安喜,藤崎幸藏,辻 尚利. HICHI, a blood induced Kunitz-like protein from the hemocytes of the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, is a potent chymotrypsin inhibitor. 第152日本獣医学会学術集会. 2011年9月21日. 大阪府立大学(堺市)
- ⑩ 辻 尚利. わが国の寄生虫病の現状と研究展開—マダニから学ぶマダニ媒介感染症の手がかり. 平成22年度日本獣医師会獣医学術集会年次大会. 2011年2月11日. 長良川国際会議場(岐阜市)
- ⑪ 辻 尚利. ワクチンの科学:課題と試み. 寄生虫ワクチン分子の探索—マダニの吸血・病原体伝搬調節物質. 第32回東京大学獣医学・応用動物科学セミナー. 2011年11月21日. 東京大学(文京区)
- ⑫ Anisuzzaman, Islam M Khyrul, Miyoshi Takeharu, Abdul M Alim, Hatta Takeshi, Yamaji Kayoko, Matsumoto Yasunobu, Fujisaki Kozo, Tsuji Naotoshi. Longistatin plays vital roles in blood pool formation and successful feeding by ixodid tick, *Haemaphysalis longicornis*. The XIIth International Congress of Parasitology. 2010年5月21日 旭川市大雪クリスタルホール(旭川市)
- ⑬ 三好猛晴,辻 尚利,八田岳士, M. Khyrul Islam, M. Abdul Alim, Anisuzzaman, 山地佳代子,藤崎幸藏. フタトゲチマダニ中腸由来 Kunitz type プロテアーゼインヒビターによるマダニ内在性セリンプロテアーゼ活性の制御. 第79日本寄生虫学会大会. 2010年5月21日. 川市大雪クリスタルホール(旭川市)
- ⑭ 八田岳士,辻 尚利,三好猛晴,山地佳代子,Anisuzzaman,藤崎幸藏. バベシア原虫のマダニ介卵伝播におけるマダニアミノペプチダーゼの役割. 第8回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム. 平成21年10月9日. 千里ライフサイエンスセンター サイエンスホール(大阪市)
- ⑮ 三好猛晴,辻 尚利,Khyrul Islam,八田岳士,Abdul Alim,山地佳代子,Anisuzzaman,藤崎幸藏. マダニ中腸由来Kunitz typeセリンプロテアーゼインヒビターによる内在性プロテアーゼ活性の制御. 第148回日本獣医学会学術集会. 平成21年9月26日. とりぎん文化会館(鳥取市)
- ⑯ 山地佳代子,辻 尚利,三好猛晴,八田岳士,Abdul Alim,Anisuzzaman,藤崎幸藏. マダニカテプシン様システインプロテアーゼの性状解析. 第148回日本獣医学会学術集会. 平成21年9月26日. とりぎん文化会館(鳥取市)
- ⑰ Anisuzzaman, 三好猛晴, Khyrul Islam, 八田岳士, Abdul Alim, 山地佳代子, 松本安喜, 藤

崎幸藏,辻 尚利. Longistatin, an EF-hand protein, plays vital roles in the acquisition of blood-meals by ticks. 第148回日本獣医学会学術集会. 平成21年9月26日. とりぎん文化会館(鳥取市)

- ⑱ 八田岳士,辻 尚利,三好猛晴,Abdul Alim,山地佳代子,Anisuzzaman,藤崎幸藏. アミノペプチダーゼHILAP遺伝子発現抑制マダニにおける産卵数減少メカニズムの解析. 第148回日本獣医学会学術集会. 平成21年9月26日. とりぎん文化会館(鳥取市)
- ⑲ 辻 尚利. マダニの病原体伝搬ネットワーク:バベシア原虫伝搬におけるヘモグロビン分解経路の役割. 第20回日本生体防御学会学術集会. 平成21年7月26日. 東京医科歯科大学(文京区)
- ⑳ 八田岳士,辻 尚利,三好猛晴,Abdul Alim,山地佳代子,Anisuzzaman,藤崎幸藏. バベシア原虫感染フタトゲチマダニ栃木県総合文化センター. 栃木県における卵巣内移行原虫の定量的検出. 第147回日本獣医学会学術集会. 平成21年4月3日. 栃木県総合文化センター(宇都宮市)

[図書](計2件)

- ① 辻 尚利,藤崎幸藏(2012)マダニの生存戦略と病原体伝播.化学と生物 50, 119-126.
- ② 辻 尚利(2011)マダニの吸血調節物質.日本獣医師会雑誌 4, 263-267.

[その他]

<http://www.niah.affrc.go.jp/collab/person/tsuji/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

辻 尚利(TSUJI NAOTOSHI)
独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所・細菌・寄生虫研究領域・主任研究員
研究者番号:70355171

(2)研究分担者

藤崎 幸藏(FUJISAKI KOZO)
国立大学法人鹿児島大学・農学部・教授
研究者番号:00292095

(3)連携研究者

八田 岳士(HATTA TAKESHI)
独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所・細菌・寄生虫研究領域・研究員
研究者番号:00455304