

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19434

研究課題名（和文）熱帯熱マラリア原虫の赤血球表面抗原を研究可能なマウス実験モデルの開発

研究課題名（英文）Development of experimental model for surface antigens of human malaria parasite

研究代表者

岩永 史朗（IWANAGA, SHIROH）

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：20314510

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：熱帯熱マラリア原虫はヒトに感染するマラリア原虫の内、最も病原性が高く、発熱・脾腫に加え、特有の脳機能障害による重篤な昏睡（脳マラリア）を引き起こす。原虫ゲノム上には多数の赤血球表面抗原分子（PfEMP1；約60種、RIFIN；約200種、STEVOR；約30種）が存在し、原虫はこれらの分子を使い宿主免疫回避・抑制、並びに病原性を示す。しかし、熱帯熱マラリア原虫が人にしか感染しないため、有効な動物モデルの開発が急務である。本研究ではネズミマラリア原虫の感染赤血球表面にRIFINを発現することに成功した。今後、これを用いた動物モデルの開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では熱帯熱マラリア研究の動物モデルを開発することを目標とし、熱帯熱マラリア原虫の感染赤血球表面抗原の一つであるRIFINをネズミマラリア原虫の感染赤血球表面に発現することを試みた。具体的にはネズミマラリア原虫の感染赤血球膜に局在するPbEMAP1にRIFINを融合発現する組換え原虫を作製した。最終的に2種類のRIFINについて、これらを感染赤血球表面に発現する原虫を作製した。この成果によってこれまで不可能であった熱帯熱マラリア原虫の感染赤血球表面抗原のin vivo研究が可能となり、ワクチン開発の重要な研究ツールとなると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Among human malaria parasites, Plasmodium falciparum is the most virulent, causing severe symptoms such as fever, splenomegaly, and cerebral malaria a serious condition characterized by coma due to specific brain dysfunction. The parasite's genome contains numerous red blood cell surface antigen molecules (approximately 60 types of PfEMP1, about 200 types of RIFIN, and around 30 types of STEVOR), which the parasite uses to evade and suppress the host's immune system and to exhibit pathogenicity. However, because Plasmodium falciparum infects only humans, there is an urgent need to develop effective animal models. In this study, we successfully expressed RIFIN on the surface of red blood cells infected with rodent malaria parasites. The development of an animal model using this system is anticipated in the future.

研究分野：寄生虫学

キーワード：マラリア原虫 感染赤血球表面抗原 動物モデル

1. 研究開始当初の背景

熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) はヒトに感染するマラリア原虫の内、最も病原性が高く、発熱・脾腫に加え、特有の脳機能障害による重篤な昏睡 (脳マラリア) を引き起こし、その感染による被害は年間数十万人規模の死者に上る。原虫ゲノム上には多数の赤血球表面抗原分子 (PfEMP1; 約 60 種, RIFIN; 約 200 種, STEVOR; 約 30 種) が存在し、原虫はこれらの分子を使い宿主免疫回避・抑制、並びに病原性を示す。例えば、原虫は多数の PfEMP1、RIFIN、STEVOR の内、各 1~数種だけを選択的に発現し、抗体によりこれらが認識されると別の分子に発現を転換して、免疫を回避する (図 1-①)。加えて、一部の RIFIN は骨髄系細胞 (マクロファージ・樹状細胞等)、B 細胞、NK 細胞に発現する免疫抑制受容体 (LILRB1, LILRB2) に特異的に結合し、宿主のシグナル伝達を介して免疫を抑制する (図 1-②)。更に PfEMP1 は血管内皮上の CD36、EPCR、ICAM-1 と結合し、末梢血管を塞栓させ、脳機能障害を引き起こす (図 1-③)。また近年、流行地での血清学的調査により抑制受容体遺伝子が偶発的に挿入された抗体が発見され、これが複数の RIFIN をブロードに認識し、感染防御に関与することが示唆された。以上の知見を総合すると、「感染赤血球表面抗原分子はワクチン開発、脳マラリア治療の重要な標的分子である」と示唆される。しかし、熱帯熱マラリア原虫がヒトや一部の霊長類にしか感染しないため、前臨床試験に不可欠なマウス実験が実施できず、その研究開発は進んでいない。更にマラリアの動物モデルであるネズミマラリア原虫は PfEMP1 や RIFIN の相同分子を有さないため、研究に利用できない。よって、赤血球表面抗原を研究可能なマウス実験モデルの開発が求められている。

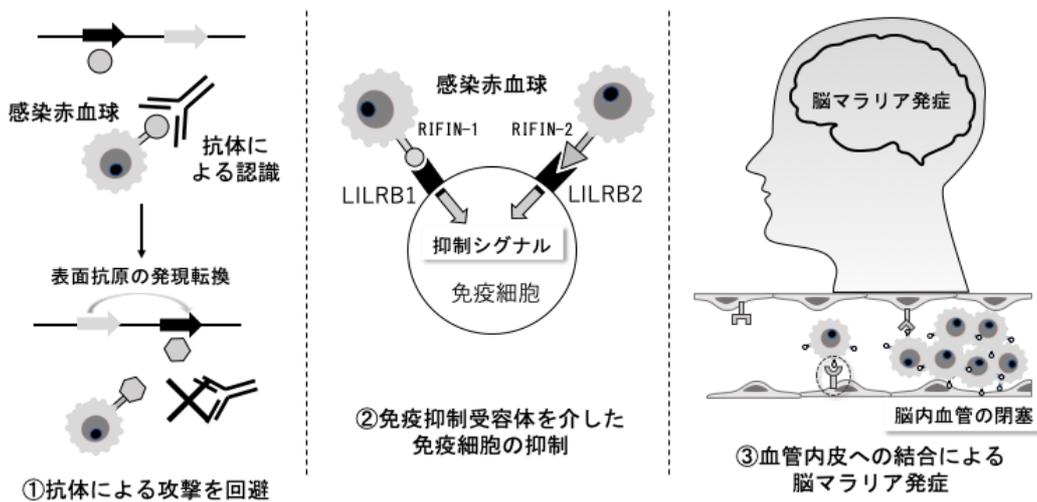


図1: 熱帯熱マラリア原虫感染赤血球表面抗原の機能とそれによる免疫回避や病態

2. 研究の目的

本研究では標的分子が同定された PfEMP1 および RIFIN に着目し、これらを赤血球表面に発現する遺伝子組換えネズミマラリア原虫を作出する。また、新たな宿主レセプターを探索し、遺伝子組み換え動物の作製を試みる。本研究の成果は熱帯熱マラリアのワクチン開発・脳マラリア治療薬開発に新たな道を与え、波及効果は極めて大きい。

3. 研究の方法

(1) PfEMP1、RIFIN を発現する組換えネズミマラリア原虫の作出

本研究ではネズミマラリア原虫として *P. berghei* を用いる。*P. berghei* は潜在的に血管内皮細胞と結合するので、次項で述べる PfEMP1 の結合評価の精度を上げることを目的に血管内皮結合性を欠失した *P. berghei* 変異株 (K173 株) を用いる。PfEMP1 および RIFIN の赤血球膜への輸送には Erythrocyte membrane associated protein-1 (EMAP1) を利用する。即ち、CD36、EPCR、ICAM1 との結合が確認された PfEMP1、並びに LILRB1、LILRB2 との結合が確認された RIFIN を選択し、EMAP1 との融合タンパク質 (HA-tag 付加) として発現し、その機能を利用して膜へ輸送する。既に予備実験において、EMAP1-GFP 融合タンパク質を発現する *P. berghei* を作出し、GFP が赤血球表面外側に発現することを確認しており、PfEMP1 および RIFIN も同様に表面上に提示されると期待される。PfEMP1 と RIFIN の赤血球表面での発現は抗 HA 抗体を用いた IFA 解析により確認する。続いて、発現した PfEMP1 および RIFIN が標的分子との結合活性を有することを確認する。即ち、PfEMP1 に関しては感染赤血球をヒト CD36、EPCR ICAM-1 を個別に発現する細胞株と共培養し、顕微鏡下で結合を確認する。RIFIN に関しては LILRB1-Fc 及び LILRB2-Fc との結合を Cell Analyzer により確認する。

(2) RIFIN の新規レセプターの同定と遺伝子組換え動物の作製

RIFIN の新規レセプターを同定するために熱帯熱マラリア原虫のシズントと免疫レセプター-Fc 融合タンパク質との結合を網羅的に検討する。具体的にはこれまで RIFIN との結合が検出されたレセプターがイムノグロブリンドメインを有することに着目し、免疫細胞に発現し、かつ同ドメインを持つレセプターを中心的に検討する。結合が確認された場合は実際に細胞内にシグナルを誘導できるかどうか検討する。

遺伝子改変マウスは微生物病研究所において確立した CRISPR/Cas9 法により作製する。ヒト型 LILRB1 及び新規免疫レセプターは免疫細胞特異のプロモーターを用いて発現する。また、EMAP1-RIFIN 発現原虫を作製した遺伝子改変マウスに感染させ、B 細胞、NK 細胞、骨髄系細胞に対する影響を細胞マーカーと HA-tag に対する抗体を用いた二重染色により検討することを試みる。

4. 研究成果

(1) PfEMP1、RIFIN を発現する組換えネズミマラリア原虫の作出

PfEMP1 と RIFIN を発現する遺伝子組換えネズミマラリア原虫を作出することを目的にこれらの遺伝子を EMAP1 との融合発現を試みた。まず、EMAP1 が赤血球膜を貫通することを想定し、EMAP1 を C 末端側、N 末端側に PfEMP1 と RIFIN 遺伝子を融合発現する Plasmid を構築した。発現の際には PfEMP1 及び RIFIN の本来の Signal peptide 配列を除去し、代わりに EMAP1 の signal peptide 配列を融合した。転写はネズミマラリア原虫で最も強力な HSP70 遺伝子のもを使用した。更に作製した Plasmid にはネズミマラリア原虫第 5 番染色体由来の Centromere を組み込み、原虫内で episomal かつ安定的に保持されるようにした。またピリメサミン耐性選択マ

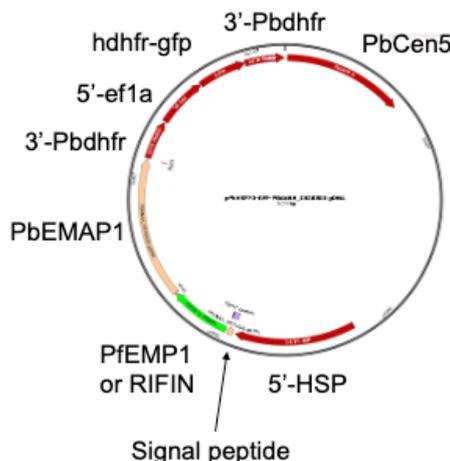


図2: PfEMP1 及び RIFIN 遺伝子発現用 Plasmid の概略図

ーカー遺伝子としてヒト由来のジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子を組み込んだ(図 2)。続いて Leiden 大学より分与された K173 株をマウスに接種し、適当な寄生率になった際に全血を採取した。これに RPMI 培地を加え、16 時間以上培養し、成熟シズントへと分化させた。得られた成熟シズントを精製し、前述の Plasmid を電圧ポレーションにより導入した。導入後は原虫を直ちにマウスへ接種し、飲水でピリメサミンを与え、目的とする組換え原虫を選択した。遺伝子導入から 10 日後にマウス末梢血中に組換え原虫が確認され、これを回収し実験へと供した。

PfEMP1 を発現するようにした組換え原虫 (以下、Pb_EMAP-PfEMP1) をマウスに接種し、感染血液を回収して培養後、そのシズントを回収・精製した。同時に PfEMP1 と目的とするレセプター (CD36、ICAM1、EPCR) の結合を確認するためにこれらの Fc 融合タンパク質を HEK293T 細胞で作製した。次にシズントと各種 Fc 融合タンパク質との結合を見るために、これらを混合し、感染赤血球表面への結合を APC-抗 Fc 抗体により検出した。しかし、顕著な結合は確認されず、目的とする PfEMP1 を発現したネズミマラリア原虫は作製できていないと判断した。

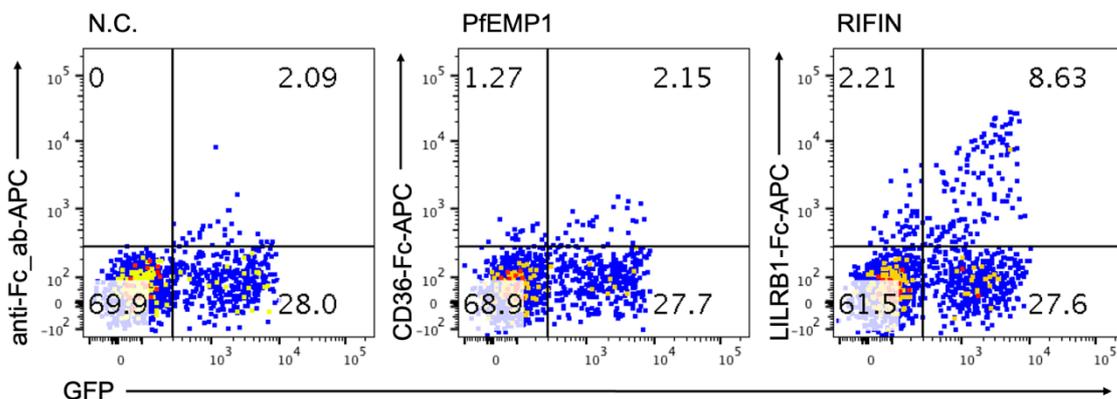


図3: PfEMP1 及び RIFIN を PbEMAP1 に融合発現させたネズミマラリア原虫の FACS 解析
 全ての組換え原虫は GFP を発現する。PfEMP1 については CD36 との結合を、RIFIN については LILRB1 との結合を指標に感染赤血球表面での発現を検討した。

次に RIFIN を発現する原虫について標的レセプターとの結合活性を検討した。RIFIN については LILRB1 及び LILRB2 に特異的に結合するものが判明しているためこれらについて組換え原虫を作製した。その結果、LILRB1 を用いた場合、顕著な結合が確認された。すなわち、コントロールに用いたマウス赤血球と比較し、約 4 倍以上の感染赤血球が結合活性を示すことが明らかとなった (図 3)。一方、LILRB2 についても同様の実験を行ったが顕著な結合は見られなかった。

(2) RIFIN の新規レセプターの同定と遺伝子組換え動物の作製

前述の実験より LILRB1 結合性 RIFIN をネズミマラリア原虫の感染赤血球表面へと発現することに成功した。しかし、これは一部にしか過ぎず、200 種類以上ある RIFIN について実験可能かどうか不明である。そこで RIFIN に結合する新規な免疫抑制レセプターを同定し、ネズミマラリア原虫の感染赤血球の表面へと発現させることを試みた。まず、熱帯熱マラリア原虫の実験標準株に対し、T 細胞、B 細胞、NK 細胞上に発現する免疫抑制レセプターで、かつイムノグロブリンドメイン

を有するレセプター (9 種類) に対する結合活性を検討した。その結果、いずれのレセプターとの結合も見出すことはできなかった。次に患者から採取した熱帯熱マラリア原虫について同様の実験を行った。その結果、1 種類のレセプターに結合する原虫集団が存在することが明らかとなった (図 4)。更にこの結合を確認するために実験に用いた原虫集団から結合活性を持つ原虫のみをセルソーターで単離し、これらを培養して増殖させ、再度、結合活性を検討した。これらの選択した原虫集団は明らかに強く同定した免疫レセプターに結合することが示され、新規レセプターの同定に成功したと判断した (図 4)。続いて選択した細胞集団から RNA を抽出し、RIFIN をユニバーサルに増幅可能なプライマーセットを用いて RT-PCR を行った。得られた配列は RIFIN に特徴的な配列を有し、これが新規免疫レセプターに結合する RIFIN と推定された。更にこの RIFIN を発現する組換え原虫を作製し、新規免疫レセプターとの結合活性を検討したところ、明確な結合活性が確認された (図 5)。以上の結果より新規な免疫抑制レセプターに結合する RIFIN の同定に成功した。次に同定した RIFIN と免疫抑制レセプターの結合により実際に細胞内にシグナルが導入されるか否かを NFAT-GFP を用いた Reporter assay により検討した。すなわちマウス CT237 細胞に同定したレセプター遺伝子を発現させ、目的とする RIFIN を発現する感染赤血球との結合を

によりシグナルが誘導され、GFP が発現するかどうか検討した。その結果、コントロールの細胞と比較し、顕著な GFP 確認され、実際にシグナルが誘導できることが示された (図 6)。更に同定した RIFIN について EMP1 と融合し、ネズミマラリア原虫に発現させることに成功し、このレセプターについても動物モデル作製の対象とできると考えられた (図 7)。次に LILRB1 及び新規免疫レセプターを免疫細胞特異的プロモーター下流に配置し、CRISPR/Cas9 を使って発現させるコンストラクトを作製した。LILRB1、及び新規免疫レセプターは NK 細胞に共通して発現することから Ly49 遺伝子のプロモーターを用いた。現在、マウス受精卵への遺伝子導入を終了し、実際の改変マウス作製を試みている。

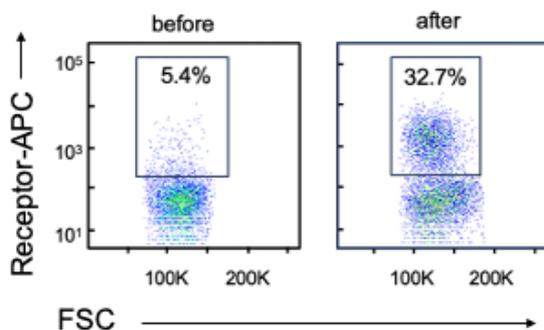


図4: 新規レセプターと感染赤血球の結合のFACS解析

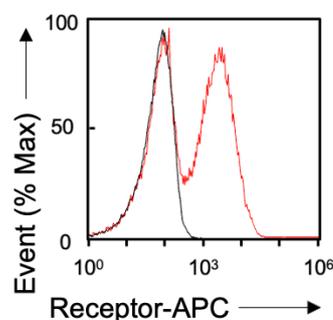


図5: 新規レセプターと結合する RIFIN を発現する組換え原虫の FACS 解析

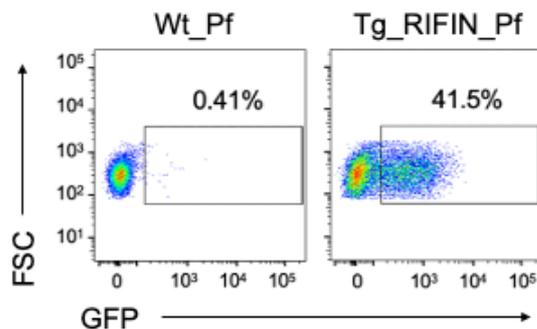


図6: RIFIN と新規レセプターのレポーターアッセイ
Wt_Pf: 実験標準株 (3D7 株)。
Tg_RIFIN_Pf: RIFIN を発現する組換え原虫。

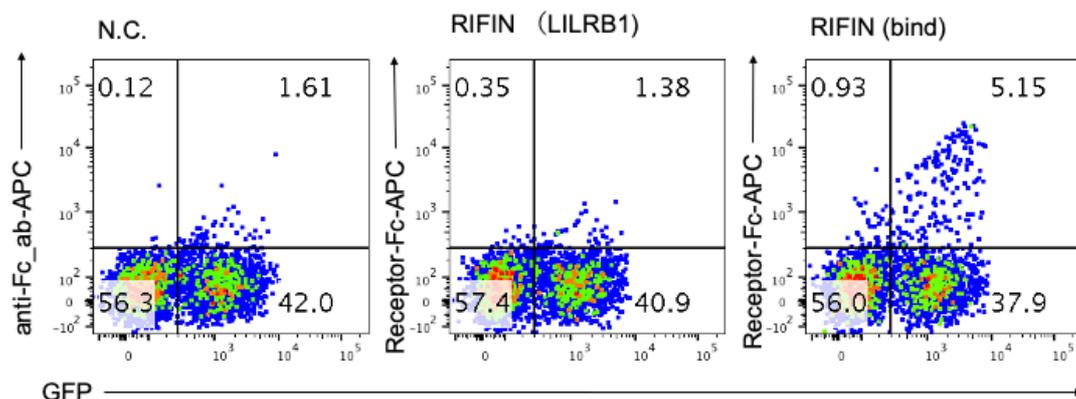


図7: 新たに同定したRIFINをPbEMAP1に融合発現させたネズミマラリア原虫のFACS解析
 全ての組換え原虫はGFPを発現する。Negative controlとしてLILRB1をPbEMAP1に融合した原虫を用いた。

(3) 考察

本研究では熱帯熱マラリア原虫の感染赤血球表面抗原分子である PfEMP1 及び RIFIN を発現するネズミマラリア原虫作製を試みた。RIFIN に関しては一部のものに関して作製に成功したが LILRB2 結合性 RIFIN については作製できなかった。これらは遺伝子サイズやドメイン構造は類似していることから作製できなかった理由は構造的な問題であると推定される。すなわち、熱帯熱マラリア原虫ではきちんと立体構造が形成され、感染赤血球表面へと輸送されるが、ネズミマラリア原虫ではこれが不完全であったため、途中で分解を受けてしまい、目的とする組換え原虫が作製できなかった可能性がある。今後は同じく LILRB2 結合活性を持つ別の RIFIN を同定し、検討する必要があると考えられる。また、PfEMP1 についてはサイズが非常に大きくアミノ酸残基で数千を超えるため、同じく立体構造の再生が不完全であった可能性が考えられる。これについては PfEMP1 をいくつかのドメインに分割し、組換え原虫を作製すると成功する可能性があると考えられる。今回の研究ではこれまで実験が不可能であった熱帯熱マラリア原虫の感染赤血球をマウスの用いた *in vivo* で機能解析できることを示した。今後、この研究を発展させることで熱帯熱マラリアの新たな感染防御方法や治療方法の開発が進むと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kaneko Izumi, Nishi Tsubasa, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao	4. 巻 120
2. 論文標題 Differentiation of Plasmodium male gametocytes is initiated by the recruitment of a chromatin remodeler to a male-specific cis-element.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2303432120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2303432120	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 Kwofie Kofi Dadzie, Hernandez Emmanuel Pacia, Anisuzzaman, Kawada Hayato, Koike Yuki, Sasaki Sana, Inoue Takahiro, Jimbo Kei, Mikami Fusako, Ladzekpo Danielle, Umemiya-Shirafuji Rika, Yamaji Kayoko, Tanaka Tetsuya, Matsubayashi Makoto, Alim Md Abdul, Dadzie Samuel Kweku, Iwanaga Shiroh, Tsuji Naotoshi, Hatta Takeshi	4. 巻 13
2. 論文標題 RNA activation in ticks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-36523-4	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 Hashimoto Takashi, Yoshioka Shoji, Iwanaga Shiroh, Kanazawa Kazuki	4. 巻 67
2. 論文標題 Anti-Malarial Activity of Allyl Isothiocyanate and N-acetyl-S-(N-allylthiocarbamoyl)-l-Cysteine.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 e2300185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202300185	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 Mori Toshiyuki, Nakashima Mai	4. 巻 9
2. 論文標題 Sequence-dependent heterochromatin formation in the human malaria parasite Plasmodium falciparum	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Helicon	6. 最初と最後の頁 e19164 ~ e19164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.helicon.2023.e19164	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 Ladzekpo Danielle, Kwofie Kofi Dadzie, Kawada Hayato, Mikami Fusako, Tsuji Naotoshi, Iwanaga Shiroh, Dadzie Samuel Kweku, Hatta Takeshi, Ishino Tomoko	4. 巻 96
2. 論文標題 A possible circulation of a dominant <i>Dibothriocephalus nihonkaiensis</i> haplotype in Japan revealed by molecular analysis of clinical tapeworm samples	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102771 ~ 102771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2023.102771	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 Murata Yuho, Nishi Tsubasa, Kaneko Izumi, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao	4. 巻 12
2. 論文標題 Coordinated regulation of gene expression in <i>Plasmodium</i> female gametocytes by two transcription factors.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 RP88317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.88317	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 Nishi Tsubasa, Kaneko Izumi, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao	4. 巻 gkae207
2. 論文標題 PbARID-associated chromatin remodeling events are essential for gametocyte development in <i>Plasmodium</i> .	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkae207	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 Nishi Tsubasa, Kaneko Izumi, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao	4. 巻 19
2. 論文標題 PbAP2-FG2 and PbAP2R-2 function together as a transcriptional repressor complex essential for <i>Plasmodium</i> female development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1010890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1010890	査読の有無 無
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 Hashizaki Emi, Sasai Miwa, Okuzaki Daisuke, Nishi Tsubasa, Kobayashi Takashi, Iwanaga Shiroh, Yamamoto Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Toxoplasma IWS1 Determines Fitness in Interferon- γ -Activated Host Cells and Mice by Indirectly Regulating ROP18 mRNA Expression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 mBio	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) 10.1128/mbio.03256-22	査読の有無 無
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 Yuda Masao, Kaneko Izumi, Murata Yuho, Iwanaga Shiroh, Nishi Tsubasa	4. 巻 14
2. 論文標題 Targetome Analysis of Malaria Sporozoite Transcription Factor AP2-Sp Reveals Its Role as a Master Regulator	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 mBio	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) 10.1128/mbio.02516-22	査読の有無 無
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 Yuda Masao, Kaneko Izumi, Murata Yuho, Iwanaga Shiroh, Okubo Kazuhiro, Nishi Tsubasa	4. 巻 93
2. 論文標題 Plasmodium 6-cysteine proteins determine the commitment of sporozoites to liver-infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2022.102700	査読の有無 無
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 Iwanaga Shiroh, Kubota Rie, Nishi Tsubasa, Kamchonwongpaisan Sumalee, Srichairatanakool Somdet, Shinzawa Naoaki, Syafruddin Din, Yuda Masao, Uthaipibull Chairat	4. 巻 13
2. 論文標題 Genome-wide functional screening of drug-resistance genes in Plasmodium falciparum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-022-33804-w	査読の有無 無
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 Xu Yang, Zhou Ziyou, Brooks Brad, Ferguson Tammy, Obliosca Judy, Huang Jing, Kaneko Izumi, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao, Tsuji Yukiko, Zhang Huitang, Luo Christina C., Jiang Xunqing, Kong Xiang-Peng, Tsuji Moriya, Tison Christopher K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Layer-by-Layer Delivery of Multiple Antigens Using Trimethyl Chitosan Nanoparticles as a Malaria Vaccine Candidate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2022.900080	査読の有無 無
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 Nishi Tsubasa, Kaneko Izumi, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao	4. 巻 18
2. 論文標題 Identification of a novel AP2 transcription factor in zygotes with an essential role in Plasmodium ookinete development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1010510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1010510	査読の有無 無
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 Azerigyik Faustus Akankperiwen, Faizah Astri Nur, Kobayashi Daisuke, Amod-Bosompem Michael, Matsumura Ryo, Kai Izumi, Sasaki Toshinori, Higa Yukiko, Isawa Haruhiko, Iwanaga Shiroh, Ishino Tomoko	4. 巻 16
2. 論文標題 Evaluating the mosquito host range of Getah virus and the vector competence of selected medically important mosquitoes in Getah virus transmission	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Parasites and Vectors	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) 10.1186/s13071-023-05713-4	査読の有無 無
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 Kubota Rie, Ishino Tomoko, Iwanaga Shiroh, Shinzawa Naoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of the Effect of Gene Duplication by Genome Editing on Drug Resistance in Plasmodium falciparum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	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) 10.3389/fcimb.2022.915656	査読の有無 無
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 Teixeira Ana Rafaela, Prez-Cabezas Begoa, Costa David M., S Mnica, Golba Sylvain, Sefiane-Djemaoune H Ina, Ribeiro Joana, Kaneko Izumi, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao, Tsuji Moriya, Boscardin Silvia Beatriz, Amino Rogerio, Cordeiro-da-Silva Anabela, Tavares Joana	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunization with CSP and a RIG-I Agonist is Effective in Inducing a Functional and Protective Humoral Response Against Plasmodium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2022.868305	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 中嶋 舞、森 稔幸、岩永 史朗
2. 発表標題 ヒトマラリア原虫における生殖分化マスター転写因子AP2-G遺伝子のヘテロクロマチン化による制御システムの解明
3. 学会等名 第16回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋 舞、西翔、油田正夫、岩永 史朗
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫におけるヘテロクロマチン局在因子AP2-HC の解析
3. 学会等名 第78回 日本寄生虫学会西日本支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩永 史朗
2. 発表標題 Genome-wide functional screening of drug resistance gene in Plasmodium falciparum
3. 学会等名 第21回松山国際学術シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shiroh Iwanaga
2. 発表標題 Genome-wide functional screening of drug resistance gene in Plasmodium falciparum
3. 学会等名 2023 Annual meeting, American Society of Tropical Medicine and Hygiene (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋 舞、岩永 史朗
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫におけるAP2-Gの転写制御配列
3. 学会等名 第93回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 西 翔、金子 伊澄、油田 正夫、岩永 史朗
2. 発表標題 マラリア原虫生殖母体形成におけるクロマチンリモデリング因子gSNF2とPbAR1Dの役割
3. 学会等名 第93回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Daniel Addo Gyan, 松下遥香、塩谷天、西 翔、油田 正夫、新澤直明、石野智子、岩永史朗
2. 発表標題 Chromosome splitting of Plasmodium berghei using CRISPR/Cas9 system
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西 翔、金子 伊澄、岩永 史朗、油田 正夫
2. 発表標題 転写因子AP2-Zによるマラリア原虫接合体の遺伝子制御
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森稔幸、中嶋舞、油田正夫、岩永史朗
2. 発表標題 マラリア原虫におけるヘテロクロマチン形成分子機構の解析
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Nakashima, Toshiyuki Mori, Tsubasa Nishi, Masao Yuda and Shiroh Iwanaga
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫におけるヘテロクロマチン局在因子AP2-HCの解析
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiroh Iwanaga, Masao Yuda
2. 発表標題 Genome-wide functional screening of drug resistance gene in Plasmodium falciparum
3. 学会等名 The 20th Awaji International Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihito Sakoguchi, Samuel G. Chamberlain, Shiroh Iwanaga, Matthew K. Higgins, Hisashi Arase
2. 発表標題 Immune activating receptors specific for variant surface antigens of Plasmodium falciparum
3. 学会等名 第51回日本免疫学会集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋 舞、森 稔幸、岩永 史朗
2. 発表標題 ヒトマラリア原虫の有性生殖制御遺伝子における、ヘテロクロマチン解除と転写制御の始点となるシスエレメントの同定
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋 舞、森 稔幸、岩永 史朗
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫における転写因子AP2-Gの遺伝子座配列依存的ヘテロクロマチン形成機構の解明
3. 学会等名 第92回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西翔、金子伊澄、岩永史朗、油田正夫
2. 発表標題 RIME法によるマラリア原虫雌生殖母体特異的転写抑制因子AP2-FG2の子ファクターの同定
3. 学会等名 第92回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩永史朗
2. 発表標題 Genome-wide functional screening of drug-resistance genes in Plasmodium falciparum
3. 学会等名 第二回日本医学会連合ライジングスターリトリート(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shiroh Iwanaga
2. 発表標題 Drug resistance of Malaria
3. 学会等名 Asia Symposium on Social Implementation through the Asian Research Network under the COVID-19 Pandemic: From Research to Practice(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022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