

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05026

研究課題名(和文)ベクター媒介性病原体における宿主トランジション応答機構

研究課題名(英文)Host transition response mechanism in vector-borne pathogens

研究代表者

福本 晋也 (Fukumoto, Shinya)

帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授

研究者番号：50376422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においてマラリア原虫の哺乳動物宿主-ベクター昆虫間の双方向性宿主移動に関わる遺伝子の同定に成功した。これは生殖母体産生能、唾液腺スポロゾイト形成能と感染能の低下によることが明らかとなった。この遺伝子の欠損はマラリア原虫生ワクチン開発に高い有用性を示すことが明らかになった。このほかにも2つの宿主移動関連遺伝子を表現型ベースで同定することができた。さらには新規の齧歯類マラリア原虫多重変異体作製法の開発に成功した。これらの研究成果の今後のさらなる発展によりマラリアを含むベクター媒介性感染症制御に繋がることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、マラリア原虫の昆虫と哺乳動物の移り変わりを両方向的に制御する遺伝子の同定に成功した。1遺伝子が双方向性の宿主移動を高いレベルで制御していることはマラリアの制御につながる学術的に重要な知見である。また、齧歯類マラリア原虫の実用的な多重変異体作製法の開発がなされたことを極めて学術的意義が大きい。さらに、遺伝子改変によるマラリア原虫感染防御生ワクチンの可能性を示すことができ、この結果は極めて社会的意義が高いものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we succeeded in identifying genes involved in bidirectional host transitions of rodent malaria parasite between mammalian host and vector insects. It was clarified that this was due to a decrease in reproductive maternal productivity, salivary gland sporozoite formation and infectivity. It has been revealed that the deficiency of this gene has high utility in the development of a live vaccine for malaria parasite. Two other host transition-related genes could be identified on a phenotype basis. Furthermore, we succeeded in developing a novel method for producing multiple mutants of rodent malaria parasites. It is expected that further development of these research results will lead to the control of vector-borne infectious diseases including malaria.

研究分野：獣医学

キーワード：ベクター マラリア原虫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物は適応を行うことで進化を遂げてきた。病原体も同様に自己の存続のため、寄生適応を行うことで固有の感染形質獲得に至った。多くの病原体は哺乳動物感染性など、宿主域が限定的であるのに対し、マラリア原虫やフィラリア等のベクター媒介性病原体は特徴的な感染形質を持つ。昆虫と哺乳動物の生物学的に大きく異なる宿主間を伝播し、その生活環を完結させる。伝播は吸血行動による機械的な移動のみによるものではなく、ベクター体内での複雑な分化・増殖プロセスの結果、初めて次世代の感染が可能となる。限定的な宿主のみに感染性を持つことは、生体構成コストの点から病原体にとって合理的である。ベクター媒介性病原体の多宿主嗜好性はこの点ではデメリットとなるが、メリットとして自己の拡散効率を飛躍的に高めることが可能となる。一例を挙げると、一人の感染者に起因する新たな罹患者の数は、インフルエンザで3程度であるが、マラリアの場合は100を超え、時に3,000にも至る。即ち、ベクターの介在により、病原体の伝播効率は飛躍的に高まることを示している。

以上のように、ベクター媒介性病原体はその進化の過程で自己の拡散効率化のため、多宿主適応性を獲得するに至ったと考えられる。しかしながら、その引き替えとして大きなデメリットを抱え込むことになった。宿主多様性に起因する、大きく異なる寄生環境へ適応する必要が生じたのである。例えば、ネズミマラリア原虫の場合、ネズミと蚊の間を伝播するが、この両宿主の生体内環境は大きく異なる。マウスの体温は約37度であるが、蚊の原虫媒介至適温度は20度弱である。すなわち、宿主が変わることでマラリア原虫は約20度もの温度変化に対応を強いられるのである。その他、宿主の進化生物学的差異に起因する免疫機構・生体維持機構などの違いが存在するため、病原体は宿主トランジション時において寄生環境変化への適応を行う必要が生じる。したがって、宿主トランジションに対する病原体の応答機構はその存続において重要な役割を果たしているものと推測され、このベクター媒介性病原体に特徴的な現象の詳細を明らかにすることは、新たな概念に基づく感染症制御法を提唱する一助になるのではと考えた。

宿主トランジション応答機構を解明する上で問題となるのは、多様な宿主を持つことによるそのライフサイクルの再現である。特にベクターステージ実験系確立の煩雑さがその解析を妨げている。そこで申請者は、ベクター・哺乳動物の両ステージの解析が比較的簡便であり、病原体・宿主ともに逆遺伝学的手法が確立されていることから、ネズミマラリア原虫-ハマダラカ媒介系を実験モデルとして選定した。マラリア原虫宿主トランジション関連因子を同定するため、プロモータトラップ型強制発現変異体原虫ライブラリーの表現型スクリーニングを行った。その結果、ハマダラカ・マウス間の双方向の宿主トランジションに障害を持つ原虫クローンの分離に成功した。

宿主トランジション時に原虫は環境適応を強いられていること、また、単一の遺伝子により双方向の宿主トランジションの可否が大きく規定されていることが確認された。したがって、ベクター媒介性病原体にとって宿主トランジションは多大な負荷を伴うイベントであり、その応答機構を欠いた場合、宿主間移動は不可能となる。すなわち、宿主トランジション応答機構が備わっているものと考えられ、その解析は重要な意義を持つものと示唆された。

2. 研究の目的

以上の背景、研究成果に基づき本研究課題では、上記クローンの責任遺伝子の同定および当該遺伝子の機能解析によるハマダラカ-マウス間のトランジションへの関与の検証を目的とした。また、更なる宿主トランジション関連遺伝子の同定・機能解析を行うことで、どのような分子がマラリア原虫の感染現象の成立に寄与するのかを明らかにしていくことを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

3.1. トランジション障害クローン責任遺伝子の同定と解析

クローニングした原虫よりゲノムDNAを抽出、インバースPCR法とサンガーシーケンス法により変異部位の同定を行う。同定した遺伝子について、当該遺伝子(TBTEX1)ノックアウト原虫および強制発現原虫、ノックアウトのレスキュー原虫を作製した。これらの原虫株についてマウスおよびハマダラカにおける感染表現型の解析を行った。TBTEX1遺伝子の発現動態を解析するために、qPCR法を用いた発現解析をおこなった。また、当該遺伝子のプロモータ領域をクローニング、このプロモーター支配下で緑色蛍光蛋白を発現する組換え原虫の作製を行った。この原虫のGFP発現を蛍光顕微鏡で観察することで、TBTEX1の発現動態モニタリングを試みた。当TBTEX1の欠損によって、どのような遺伝子転写ネットワークの変化が起きるのかを明らかにするため、このノックアウト原虫と野生型原虫由来RNAを抽出、次世代シーケンサーを用いたRNA-Seq解析に供した。

3.2. マラリア原虫トランジション関連遺伝子の網羅的解析

研究開始時に得られていたトランジション障害候補ライブラリー原虫よりインバースPCR法とサンガーシーケンス法により責任候補遺伝子群の座位の同定を行った。同定された17遺伝子座について相同組み換え法による当該遺伝子ノックアウト用ベクタープラスミドを構築し、又クレオフェクション法とピリメタミンによるドラッグセレクションにより、目的K0原虫の分離を試みた。このうち9遺伝子についてK0原虫の分離に成功したことから、その後の解析に供し

た。これらの組換え原虫についてマウスおよびハマダラカに感染させ感染表現型の解析を行った。とくにハマダラカからマウスへの感染およびマウスからハマダラカへの感染ステージに着目して解析を行った。

3.3. 多重遺伝子 KO 法の新規開発

上述した3.2.の解析において、ターゲット遺伝子がファミリー遺伝子を形成している場合が見受けられた。しかしながら、研究実施時においてはネズミマラリア原虫において多数の遺伝子を同時にノックアウトする多重遺伝子 KO 原虫の作出は困難な点が多かった。使用可能なドラッグセレクションマーカーの数が限られているためであった。その理由として、研究で用いた齧歯類マラリア原虫のドラッグセレクションが *in vivo* で行う必要があるため、一般的に他の生物種・細胞で *in vitro* で用いられているマーカー・薬剤が使用できないためである。そこで *in vitro* 短期培養-ドラッグセレクション系の開発を試みた。ピューロマイシン耐性遺伝子およびプラスタサイジン耐性遺伝子を *Plasmodium berghei* Heat shock protein 70 遺伝子プロモーター支配下でドライブするプラスミドを構築し、セレクションマーカーとして使用可能か検討を行った。また、セレクションマーカー発現効率の最適化のため、ピューロマイシン耐性遺伝子およびプラスタサイジン耐性遺伝子のコドン使用頻度をマラリア原虫に最適化した人口マーカー遺伝子を合成し、Elongation factor 1 alpha プロモーター支配下でドライブするプラスミドを構築し、セレクションマーカーとして使用可能か検討を行った。

3.4. TBTEX1 遺伝子ノックアウト原虫のマラリア生ワクチンとしての応用

TBTEX1 遺伝子ノックアウト原虫の哺乳類への感染能力が大幅に低下することが明らかとなったため(後述)、このノックアウト原虫を生ワクチンとして応用可能ではと考察し、検定をおこなった。ヒドラジン投与により過剰生殖母体産生を誘導したノックアウト原虫感染マウスをハマダラカに吸血させ、TBTEX1 遺伝子 KO マラリア原虫スポロゾイトを分離した。分離スポロゾイトをマウスに経静脈投与し感染経過をモニタリング、末梢血原虫が出現しないことを確認した。KO 原虫感染 1 ヶ月後に野生型原虫スポロゾイトを感染ハマダラカより分離、頸静脈内投与によりチャレンジ感染実験を行い、末梢血原虫数を指標にワクチン効果の検証を行った。

4. 研究成果

TBTEX1 遺伝子ノックアウトした原虫を作製し感染表現型を解析した。その結果、赤内型原虫の増殖は野生型との間に差は認められなかった。次に生殖母体の形成能を解析した。雄性生殖母体の形成能および雌性生殖母体数ともに野生型原虫と比較し有意に低下することが明らかとなった。優性生殖母体の鞭毛放出能を解析したところ、野生型の5%程度まで有意に低下することが確認された。これらの結果より、TBTEX1 はマラリア原虫のマウスからハマダラカへの宿主トランジションステージにおいて生殖母体形成能が低下することで、ハマダラカへの感染能が著しく低下することが明らかとなった。したがって、無処置マウスに感染した本ノックアウト原虫はハマダラカにおいてオーシストをほぼ形成しないことが確認された。

ヒドラジン処置マウスを用いることで生殖母体を過剰誘導した後にハマダラカに感染させると、野生型と同様に中腸オーシストを形成可能であることが明らかとなった。オーシスト数を野生型原虫と比較したところ、有意に少ないながらも一定数以上のオーシストを形成することが確認された。次に哺乳動物への感染ステージであるハマダラカ唾液腺内のスポロゾイト数の計測を行った。その結果、ノックアウト原虫のスポロゾイト数は野生型原虫と比較し有意に低下することが明らかとなった。スポロゾイト数は野生型原虫の数パーセントであった。以上の結果から TBTEX1 遺伝子ノックアウト原虫のオーシスト形成能はある程度維持されているものの、唾液腺スポロゾイトの形成能に大きな障害を持つことが明らかとなった。

TBTEX1 遺伝子ノックアウト原虫感染ハマダラカ(感染21日後)をマウスに吸血させ、マウスへの感染能を検証した。その結果、感染マウスは得られなかった。スポロゾイトの感染性が全くないのかを確認するため、スポロゾイトを200匹のハマダラカ唾液腺から抽出し感染実験を行った。その結果、約5万スポロゾイトを静脈内投与した場合の感染率は20%程度であることが確認された。これより低いドーズでは感染が成立しないことが確認された。一般的に野生型原虫の唾液腺スポロゾイトを投与した場合、500スポロゾイト程度の投与量で100%の感染率を示す。すなわち、ハマダラカからのマウスへのトランジション能が著しく低下していることが確認された。しかしながら、低率であるが感染するケースも認められている。すなわち、ハマダラカからマウスへのトランジション能力が著しく低下している。しかしながらトランジションステージをくぐり抜けることができた場合には、正常に赤内型ステージに移行可能であると推測された。

TBTEX1 遺伝子の過剰発現原虫を作製し、ノックアウト原虫と同様に感染表現型の確認を行った。その結果、特に顕著な表現型は認められなかった。生殖母体形成能、鞭毛放出能、ハマダラカへの感染能について解析したところ、野生型原虫と比較して有意な差は認められなかった。したがって、TBTEX1 タンパクは基底量の発現で生理的機能を完遂することが明らかとなった。

次に TBTEX1 遺伝子ノックアウト原虫で確認された表現型が TBTEX1 遺伝子のノックアウトによるものかを確認するため、ノックアウト原虫と過剰発現原虫をハマダラカで有性生殖を行い、

ハイブリッド原虫を作製した。その結果、ノックアウト原虫で認められた表現型は過剰発現によりレスキューされ、野生型と同様の表現型に復帰することが確認された。以上の結果より、TBTEX1 遺伝子ノックアウト原虫におけるトランジション能力欠損表現型は、TBTEX1 遺伝子のノックアウトによることが確認された。

TBTEX1 遺伝子プロモーターでレポーターとして緑色蛍光蛋白を発現する原虫を作製し、発現動態を解析した。赤内期からハマダラカステージまで広範な時期でブロードに発現していることが確認された。この結果は qPCR による結果と相関していた。発現動態の解析からは、TBTEX1 の特別な機能ステージを明らかにすることはできなかった。

赤内型ステージについて RNA を抽出し、TBTEX1 遺伝子の KO 原虫の RNA-Seq 解析の結果、生殖母体形成能に関する遺伝子群の発現低下が認められた。この結果は生殖母体形成能が低下する生物学的表現型と完全に相関するものであった。

以上の結果をまとめると、TBTEX1 はハマダラカからマウス、マウスからハマダラカへの 2 つのトランジションステージの双方で機能的役割を担っており、これは生殖母体形成能とスポロゾイトの形成能と感染能に関連するものであった。

スクリーニングで得られたトランジション関連遺伝子群について、真にトランジションに関与する遺伝子の同定を試みた。17 の候補遺伝子がスクリーニングによりえられており、これらについて相同組み換えによるノックアウトを試みた。その結果 8 遺伝子についてはノックアウト原虫を分離することができなかった。すなわちマラリア原虫の増殖に必須であることが確認された。ノックアウトが可能であった 9 遺伝子についてデータベースを用いた機能検索を行った。その結果、生殖母体関連遺伝子が含まれ、また、オス生殖母体の低活性化を示す遺伝子が同定された。これらのノックアウト原虫について順次表現型の解析を行った。その結果、2 遺伝子について、ハマダラカステージおよびマウス肝臓感染ステージで重要な働きを担うことが確認された。これらの遺伝子機能の更なる解析によって、マラリアの感染制御に寄与しうることが期待される結果であった。

これらの遺伝子の解析において問題となったのが機能を補完するファミリー遺伝子の存在であった。ターゲット遺伝子をノックアウトしたとしての他の遺伝子が相補的に機能を補完するため、ダブルノックアウト・トリプロノックアウトの必要性が生じた。しかしながら齧歯類マラリア原虫 *P. berghei* は *in vitro* での長期培養が困難であるとの実験的致命的弱点があるため、組み換え体の作製に必要なドラッグセレクションマーカーが同一経路のものしか無く、ルーチンでのダブルノックアウトが困難であるとの問題があった。そこで短期 *in vitro* 培養により真核生物毒性を示す新規ドラッグセレクションマーカーを利用できないか検討。一般的に他の生物で使用されているピューロマイシンとブラストサイジンを対象に研究を行った。はじめに一般的にマラリア原虫で薬剤耐性マーカー遺伝子の発現に用いられている Elongation factor 1 alpha プロモーター支配下でピューロマイシン耐性遺伝子とブラストサイジン耐性遺伝子をドライブし、組換え原虫の作製を試みた。その結果、目的とする組換え体の分離には失敗した。失敗の原因として、マーカー遺伝子の発現量が不足しているため、ドラッグセレクションに十分な薬剤耐性を付与できなかったことが示唆された。そこでより強い転写活性を持つ HSP70 プロモーターの使用を検討した。その結果、ピューロマイシン・ブラストサイジン双方の系で目的組換え体を分離可能な実験系を構築することに成功した。

この組換え体作製系の問題点として、極めて強力な HSP70 プロモーターの使用がある。マーカーの必要以上の発現は予期せぬ生理的作用をもたらす可能性を否定できないため、必要最低限の発現が望ましい。そこで一般的なマーカー発現プロモーターElongation factor 1 alpha で組換え体を分離可能な実験系の構築を試みた。マラリア原虫のコドン使用頻度は他の生物と比較すると極めて AT リッチである。したがって、他の生物から流用したピューロマイシン・ブラストサイジン耐性遺伝子はマラリア原虫での転写に負荷が生じている必要がある。そこで人工遺伝子合成によってこれらのマーカーのコドン使用頻度をマラリア原虫に最適化したマーカー遺伝子を作製した。これらの人工合成マーカー遺伝子を用いたところ、Elongation factor 1 alpha プロモーター支配下で目的変異体を分離することが可能になった。これらの結果はマーカー遺伝子数の制限から困難であった齧歯類マラリア原虫の多重遺伝子変異体作製を容易にし、マラリア研究の進展を加速させるものであった。

前述のように TBTEX1 遺伝子ノックアウト原虫スポロゾイトのマウスへの感染能は野生型と比べ著しく低下していることが明らかとなった。マラリアワクチンにおいて最も高い感染防御効果を付与できるのは感染能を欠失した生スポロゾイトワクチンである。その生産法については放射線照射などの方法がある。免疫原性に関わらない遺伝子のノックアウトにより、感染能を欠失したスポロゾイトを作製する手段が担保されれば、生ワクチンとしての応用性は極めて高いものと考えられる。そこで、TBTEX1 遺伝子ノックアウトマラリア原虫の感染防御生ワクチンとしての有用性を検証した。本遺伝子ノックアウトマラリア原虫感染蚊より唾液腺スポロゾイトを精製し、マウス一匹あたり約 5000 スポロゾイトを経静脈内投与した。末梢血中の赤内型原虫の出現を指標とし、感染の有無を判定した。その結果、全個体で感染は成立しなかった。このノ

ックアウト原虫感染 1 ヶ月後に、野生型原虫のスポロゾイトを 2000 スポロゾイト/マウスでチャレンジ投与し、感染防御効果を判定した。その結果、コントロール群については全個体感染が成立したが、TBTEX1 遺伝子ノックアウトマラリア原虫プレ投与群は全個体とも感染が成立しなかった。チャレンジ感染に用いたスポロゾイトのドーズは最小感染ドーズの数倍であり、本ノックアウト原虫のマラリア原虫生ワクチンとしての高い有用性が示唆された。

本研究においてマラリア原虫の哺乳動物宿主-ベクター昆虫間の双方向性宿主トランジションに関わる遺伝子の同定に成功した。これは生殖母体産生能、唾液腺スポロゾイト形成能と感染能の低下によることが明らかとなった。この遺伝子の欠損はマラリア原虫生ワクチン開発に高い有用性を示すことが明らかになった。このほかにも 2 つの宿主トランジション関連遺伝子を表現型ベースで同定することができた。さらには新規の齧歯類マラリア原虫多重変異体作製法の開発に成功した。これらの研究成果の今後のさらなる発展によりマラリアを含むベクター媒介性感染症制御に繋がることが期待される。

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 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Soga Akira, Bando Hironori, Ko-ketsu Mami, Masuda-Suganuma Hirono, Kawazu Shin-ichiro, Fukumoto Shinya	4. 巻 7
2. 論文標題 High efficacy in vitro selection procedure for generating transgenic parasites of Plasmodium berghei using an antibiotic toxic to rodent hosts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4001
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-04244-0	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 Ichikawa-Seki Madoka, Shiroma Tomoko, Kariya Tatsuya, Nakao Ryo, Ohari Yuma, Hayashi Kei, Fukumoto Shinya	4. 巻 66
2. 論文標題 Molecular characterization of Fasciola flukes obtained from wild sika deer and domestic cattle in Hokkaido, Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 519～521
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parint.2017.04.005	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 Yusuf Yenni, Yoshii Tatsuya, Iyori Mitsuhiro, Yoshida Kunitaka, Mizukami Hiroaki, Fukumoto Shinya, Yamamoto Daisuke S., Alam Asrar, Emran Talha Bin, Amelia Fitri, Islam Ashekul, Otsuka Hiromu, Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Yoshida Shigeto	4. 巻 10
2. 論文標題 Adeno-Associated Virus as an Effective Malaria Booster Vaccine Following Adenovirus Priming	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 730
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2019.00730	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 Yusuf Yenni, Yoshii Tatsuya, Iyori Mitsuhiro, Mizukami Hiroaki, Fukumoto Shinya, Yamamoto Daisuke S., Emran Talha Bin, Amelia Fitri, Islam Ashekul, Syafira Intan, Yoshida Shigeto	4. 巻 10
2. 論文標題 A Viral-Vectored Multi-Stage Malaria Vaccine Regimen With Protective and Transmission-Blocking Efficacies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2412
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2019.02412	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 Sombie Aboubacar, Saiki Erisha, Yameogo Felix, Sakurai Tatsuya, Shirozu Takahiro, Fukumoto Shinya, Sanon Antoine, Weetman David, McCall Philip J., Kanuka Hirota, Badolo Athanase	4. 巻 47
2. 論文標題 High frequencies of F1534C and V1016I kdr mutations and association with pyrethroid resistance in <i>Aedes aegypti</i> from Somgand? (Ouagadougou), Burkina Faso	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tropical Medicine and Health	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41182-018-0134-5	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 Soga Akira, Ko ketsu Mami, Fukumoto Shinya	4. 巻 592
2. 論文標題 Development of a bsd blasticidin selection system in <i>Plasmodium berghei</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1847 ~ 1855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13100	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 Soga Akira, Shirozu Takahiro, Ko-ketsu Mami, Fukumoto Shinya	4. 巻 18
2. 論文標題 Improvement of an in vitro drug selection method for generating transgenic <i>Plasmodium berghei</i> parasites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Malaria Journal	6. 最初と最後の頁 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-019-2851-6	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 Bando Hironori, Pradipta Ariel, Iwanaga Shiroh, Okamoto Toru, Okuzaki Daisuke, Tanaka Shun, Vega-Rodríguez Joel, Lee Youngae, Ma Ji Su, Sakaguchi Naoya, Soga Akira, Fukumoto Shinya, Sasai Miwa, Matsuura Yoshiharu, Yuda Masao, Jacobs-Lorena Marcelo, Yamamoto Masahiro	4. 巻 216
2. 論文標題 CXCR4 regulates <i>Plasmodium</i> development in mouse and human hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1733 ~ 1748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20182227	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 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 曾賀晃、瀧瀬摩美、福本晋也
2. 発表標題 宿主毒性薬剤選択系を用いたPlasmodium berghei遺伝子ターゲティング法の確立
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 Akira Soga ; Mami Ko-ketsu ; Shinya Fukumoto
2. 発表標題 Development of high efficacy in vitro drug selection method for sequential genetic manipulation of Plasmodium berghei
3. 学会等名 WAAVP2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Fukumoto ; Aya Yoshimura ; Hirotaka Kanuka
2. 発表標題 Thermoregulation controls the developmental host transition in filarial parasites <i>Dirofilaria immitis</i>
3. 学会等名 WAAVP2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 曾賀晃、瀧瀬摩美、福本晋也
2. 発表標題 ネズミマラリア原虫Plasmodium bergheiにおけるin vitro薬剤選択法の改良
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 曾賀晃、瀧澤摩美、福本晋也
2. 発表標題 宿主毒性薬剤選択系を用いたネズミマラリア原虫効率的遺伝子操作法の開発
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 曾賀晃、瀧澤摩美、福本晋也
2. 発表標題 In vitro哺乳動物毒性マーカーシステムの応用によるマウスマラリアモデル 多重変異体選択技術の開発
3. 学会等名 第159回日本獣医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 曾賀晃、瀧澤摩美、福本晋也
2. 発表標題 哺乳類宿主毒性抗生剤を利用したPlasmodium berghei多重変異体作製技術の開発
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 S. Fukumoto, A. Yoshimura, H. Kanuka
2. 発表標題 Filarial nematode <i>Dirofilaria immitis</i> diverts thermoregulation to developmental transition following transmission by <i>Aedes</i> mosquito
3. 学会等名 Molecular Helminthology: An Integrated Approach Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 曾賀晃、白水貴大、瀧藤摩美、福本晋也
2. 発表標題 マラリア原虫肝臓内ステージにおけるglyoxalase経路の機能解析
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾賀晃、白水貴大、瀧藤摩美、福本晋也
2. 発表標題 PbRBP1はマラリア原虫の宿主転換における生殖母体形成と性比決定に關与する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Soga, Takahiro Shirozu, Mami Koketsu, Shinya Fukumoto
2. 発表標題 Pbrbp1 is involved in formation of gametocytes and gametes in host transition of Plasmodium berghei
3. 学会等名 United States-Japan Cooperative Medical Science Program The 50th Joint Conference on Parasitic Diseases (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akira Soga , Mami Ko-ketsu, Shinya Fukumoto
2. 発表標題 Development of high efficacy in vitro drug selection systems for generating transgenic parasite of Plasmodium berghei
3. 学会等名 14th International Congress of Parasitology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 曾賀晃、瀧澤摩美、福本晋也
2. 発表標題 RNA結合タンパク質PbRBP1のマラリア原虫蚊体内ステージにおける機能解析
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
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
研究分担者	菅沼 啓輔 (Keisuke Suganuma) (60772184)	帯広畜産大学・畜産学部・特任助教 (10105)	