

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05184

研究課題名(和文) マラリア原虫の赤血球侵入期におけるシグナルカスケード

研究課題名(英文) Signaling in malaria parasites during erythrocyte invasion

研究代表者

金子 修 (KANEKO, Osamu)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号：50325370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：マラリア原虫は宿主体内では赤血球へ侵入する必要があるが、一連の侵入過程を担う細胞内シグナルには解明されていない事が多い。そこで、赤血球侵入期に発現する原虫分子の発現を抑制することができるネズミマラリア原虫 *Plasmodium yoelii* を作製し解析することで、理解を深化させることを目的とした。その結果、複数の原虫リン酸化酵素が赤血球侵入期に必須であること、一つの偽リン酸化酵素が赤血球侵入期だけでなく、蚊体内での有性生殖期でも作用することを明らかにした。また、赤血球結合原虫分子 EBL がいないと原虫が赤血球に結合できないことを可視化するとともに、本原虫株間の病原性の差に関する新たな知見も得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マラリア原虫は人体内で増殖するために赤血球へ侵入しなくてはならない。そのため、赤血球侵入期原虫に発現する分子はワクチンや薬剤開発の標的と考えられる。本研究では、ネズミマラリア原虫 *P. yoelii* を用いて、赤血球侵入期に発現する複数の原虫リン酸化酵素が原虫に必須であることを明らかにし、これらを標的とする薬剤により原虫を殺滅させることができる可能性を示した。また、本研究で開発した *P. yoelii* の遺伝子改変・編集の技術や動画解析法、病原性に関する新知見などの情報を研究者コミュニティに提供することで、マラリア研究への貢献ができた。

研究成果の概要(英文)：Erythrocyte invasion is an essential step for malaria parasites, however, its intracellular signaling is not fully understood. To gain further insights of such signaling mechanism, we generated and analyzed a panel of transgenic rodent malaria parasite *Plasmodium yoelii*, in which the expression of target proteins can be inducibly silenced. We identified several kinases are essential during erythrocyte invasion and one pseudokinases has a role at sexual stage in the mosquitoes in addition to a role during erythrocyte invasion. We also visualized that the parasite could not tightly bind to the erythrocyte when a parasite ligand called EBL was silenced. Lastly, we gained a new insight about the virulence of *P. yoelii*.

研究分野：基礎医学・寄生虫学(含衛生動物学)

キーワード：原虫 マラリア 細胞侵入 シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

マラリアは世界中で年間約2億人の感染者、100万人弱の死者を出す重大な感染症である。マラリア原虫はヒト体内では赤血球で発育増殖してこれを破壊することで病害を与えるが、感染成立には、マラリア原虫の赤血球への侵入が必須であるため、原虫の赤血球侵入関連分子はワクチンや薬剤開発の標的と考えられる。ところが、長年の研究にもかかわらず、マラリアワクチンの開発は遅れており、有効な予防方法を開発するためには、マラリア原虫が赤血球に侵入する際の種々の抗原候補分子の役割や細胞侵入の分子機序を理解し、それをもととした機能阻害の方法を考える事が重要であると考えられる。

我々は上述した観点から、赤血球侵入型原虫に発現する赤血球侵入関連分子群の機能解析を中心に研究を進めてきた。種々の分子が赤血球侵入中のどのステップで放出され、どのように局在を変えるのかを光学的に明らかにするため、マラリア原虫の赤血球侵入のタイムラプス解析の系を確立し、*Plasmodium yoelii* は感染赤血球から放出後、形態を変えないと次の赤血球に侵入できない事を見出した (Yahata et al. 2012)。培養ができるヒト感染性の熱帯熱マラリア原虫では、赤血球からの放出直後から新たな赤血球に侵入することができるため、*P. yoelii* では、赤血球からの放出後に数十秒かけて、侵入に必要な分子を活性化したり、あるいは、原虫表面に赤血球認識リガンドを放出していると思われる。実際に熱帯熱マラリア原虫では AMA1 と呼ばれるマイクロネーム分子は赤血球放出時にはメロゾイト表面に局在するが、*P. yoelii* では赤血球からの放出後、形態を変えないと表面には出現しない。マラリア原虫の赤血球侵入関連分子の活性化シグナルは、熱帯熱マラリア原虫を対象として進められているが、上述したように熱帯熱マラリア原虫では活性化が赤血球からの放出前か放出中に起きるため解析が難しく、この侵入ステップの研究はほとんど進んでいない。そこで、ネズミマラリア原虫 *P. yoelii* を用いることにより、マラリア原虫の赤血球侵入分子の活性化シグナルを詳細に解析することができ、この分野の理解にブレークスルーをもたらすことができると考えた。

平成 25-27 年度に採択された科研費 (基盤研究 B 一般、課題番号 25293102) にて、我々は *P. yoelii* を対象とした技術開発を進め、テトラサイクリン (Tet) の投与により原虫の生存に必須ではない遺伝子座について、転写を抑制 (条件下ノックダウン、以降 iKD と表記) したり、遺伝子座を破壊 (条件下ノックアウト、iKO) することができる組換え *P. yoelii* 原虫を作成することに成功した。また、赤血球に侵入する能力を保持した *P. yoelii* の赤血球侵入型原虫を精製する方法も確立することができ、その過程で 15 でメロゾイトを保持することで、赤血球侵入活性を 4 時間にわたり精製直後の 50% 以上の活性で維持できることを見出した (Mutungi et al. 2015)。この発見により精製した赤血球侵入型原虫を長時間にわたり扱うことが可能となった。

2. 研究の目的

これまで開発してきた *P. yoelii* に関する解析技術を基盤として、赤血球侵入期に発現している多くの未解析の分子を網羅的に iKD/iKO し、赤血球からの放出、形態変化、一連の赤血球侵入過程 (赤血球表面への初期接着、原虫の方向転換、密着接合形成、寄生胞形成、赤血球内への移動)、赤血球侵入の各現象に関連するマイクロネームおよびロブトリー分子の局在や放出等への影響を分子細胞生物学的手法やタイムラプスイメージング解析法により検討することで、マラリア原虫が赤血球へ侵入する際に原虫細胞内で起きているシグナル伝達経路を担う分子群を明らかにする事を目的とした。

3. 研究の方法

(1) ネズミマラリア原虫 *P. yoelii* の iKD 法の最適化を、異なるプロモーターを用いたり、tet0 の数を調整することで行った。また、iKO 法の最適化を、Tet-ON/OFF と Cre/loxP 法の組み合わせや DiCre/loxP 法を検討することで行った。さらに、組換え原虫を迅速に作製するために、従来の相同性組換えによる遺伝子座改変に代えて、CRISPR/Cas9 ゲノム編集法を用いるため、ゲノム編集用プラスミド内のプロモーターや hDHFR と yFCU を組み合わせた正と負の選択カセット等の最適化を行った。これらのプラスミドでは、目的の組換え原虫やゲノム編集原虫が得られた後に、薬剤選択マーカーがゲノムから除去され、再度、同じ薬剤選択マーカーが利用できるようにデザインされている。

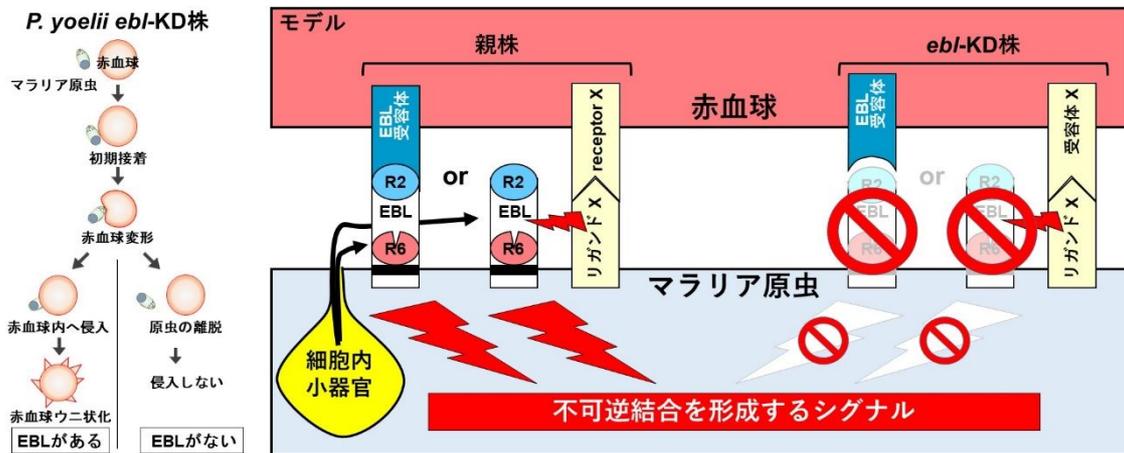
(2) 網羅的転写解析により熱帯熱マラリア原虫の赤血球侵入期に転写活性が高いことが判明している分子の *P. yoelii* 相同体を対象として、各分子の遺伝子座の KO、もしくは、iKD/iKO 組換え原虫を作製した。

(3) 作製した組換え原虫について、マウス体内での増殖率を検討し、増殖率に影響を与えた分

子について、順次、赤血球からの放出後、赤血球侵入に至るまでの間で各分子が関与するステップをタイムラプスイメージングにより決定した。また、細胞内小器官分子の局在や細胞外放出への影響についても検討した。赤血球侵入期以外にも高い転写活性が見られる分子について、それらのステージについても表現型解析を行った。

4. 研究成果

(1) *P. yoelii* の生存に必須である赤血球認識分子 EBL の iKD について、本原虫における iKD 法の最適化を進めた結果、Tet-OFF により EBL 分子が無水テトラサイクリン(ATc)存在下で iKD できる組換え原虫 *ebi-KD* の作出に成功した。*ebi-KD* 原虫では ATc 投与後 12 時間で *ebi* の転写およびタンパク質発現が著しく減少し、赤血球への侵入ができなくなることが分かった。また、タイムラプスイメージング解析により、EBL がない *P. yoelii* は赤血球へ強固に結合できず、赤血球表面から脱落することが明らかになり、原虫と赤血球の間で起こる不可逆的な結合が形成されていないことが示唆された(下図、Kegawa et al. 2018)。

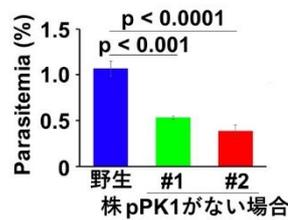


(2) 我々がこれまでに構築し、原虫の生存に必須ではない遺伝子座では成功した Tet-On-Cre/loxP 系の iKO 法を用いて、原虫の生存に必須と考えられる分子を対象に iKO 原虫の作製を試みたが、想定した形で遺伝子座が改変された組換え体を得られなかった。上述した *ebi-KD* 原虫に対する Tet-OFF による iKD 法の最適化にも非常に時間を要したが、原因の一つとして、これらの方法では標的遺伝子座や Cre 遺伝子座の上流へ転写制御のための一連の塩基配列を挿入する必要があるが、転写のタイミングや発現量の最適化が難しく、我々のデザインでは原虫増殖にマイナスの影響を与えたためではないか、と考えた。そこで、転写制御を介さず、タンパク質レベルで発現を制御する DiCre/loxP 系の iKO 法を用いることとした。また、相同性組換えによる遺伝子座改変に変えて、迅速に遺伝子座を改変(編集)できる CRISPR/Cas9 ゲノム編集法を組み合わせることにした。まず、DiCre を恒常的に発現する組換え *P. yoelii* 原虫を作製し、原虫生存に必須であるリン酸化酵素の一つを標的として除去する領域の前後に loxP 配列が挿入された組換え原虫を作製した。解析の結果、DiCre を活性化させる薬剤ラパマイシン投与下で loxP で挟まれた部位が除去され、原虫が死滅することが確認できた(論文投稿準備中)。

(3) 熱帯熱マラリア原虫の赤血球侵入期に発現し、遺伝子座破壊ができないことが報告されているが、遺伝子座破壊の試みの報告がないリン酸化酵素および偽リン酸化酵素 30 について、*P. yoelii* の相同体を対象に CRISPR/Cas9 ゲノム編集法による遺伝子座破壊を試みた。その結果、7 つの遺伝子座について、KO 原虫が得られなかった。そのうち、二つのリン酸化酵素について DiCre/loxP 系による iKO 原虫を作製し、ラパマイシン投与により増殖が抑制されることを確認した。発育ステージを同調した原虫の解析により、一つ目のリン酸化酵素の iKO 原虫は、赤血球侵入が抑制されたが、二つ目のリン酸化酵素の iKO 原虫は、赤血球侵入の抑制に加えて、栄養体から分裂体への発育も阻害されていることがわかった。また、これらのリン酸化酵素によりリン酸化される分子の網羅的解析および阻害される赤血球侵入のステップを同定する準備を整えた。

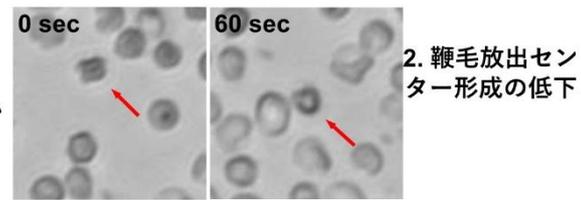
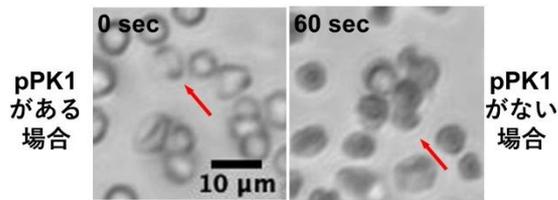
(4) 一方、遺伝子座が破壊できたものの、増殖速度が遅い pPK1 と名付けた偽リン酸化酵素について、蚊のステージでも転写活性がみられることに着目し、解析を進めた。myc で標識した pPK1 を発現する *P. yoelii* にて、赤血球期と有性生殖期および虫様体において pPK1 がタンパク質として発現していることを確認した。pPK1 遺伝子座を破壊した原虫(pPK1-KO 原虫)は、赤血球侵入能が低下することに加え、鞭毛放出センターと呼ばれる、雄性生殖母体から放出される雄性母体が赤血球に接着する現象も低下し、その結果と考えられるが蚊中腸内におけるオーシストの形成数も低下した。これは、鞭毛放出センター形成へのリン酸化の関与を示唆する初めての知見である(下図、Ishizaki et al. 2020)。

pPK1 (PY17X_1220300, 319 aa)



pPK1欠損による表現型

1. 赤血球侵入能力の低下



2. 鞭毛放出センター形成の低下

(5) 遺伝子座が破壊できたものの、増殖速度が遅くなったリン酸化酵素の一つジアシルグリセロールキナーゼ DGK1 についても解析を進めた。その結果、*P. yoelii* DGK1-KO 原虫は野生型原虫と比較して、赤血球への侵入率が低下していることを明らかにすることができた。本分子のトキソプラズマ原虫相同体は、マイクロネーム分泌に与する事が報告されていたが、*P. yoelii* DGK1-KO 原虫もマイクロネーム分子 AMA1 の分泌が低下する表現型を示した (石崎ほか、学会発表、2019)。

(6) *P. yoelii* の増殖速度の速い強毒 17XL 株と遅い弱毒 17XNL 株の間の増殖速度を規定する因子として EBL が同定されたが、17XL 型に EBL 遺伝子座を改変された 17XNL 株 (17XNL_EBL-CtoR) は 17XL 株ほど増殖速度が速くならず、他の因子の関与が提唱されていた (Otsuki et al. 2009)。その因子を同定すべく、17XNL_EBL-CtoR と 17XL の間でマウス内での増殖速度を選択圧として遺伝連鎖群解析を行った。その過程で、17XNL 株の別クローンでは他の因子を必要とせず、EBL の一塩基置換だけで、完全に 17XL 株と同様の増殖速度に変化することを見出した (Chaiyawong et al. 学会発表、2020)。

< 引用文献 >

- Yahata K, Trecek M, Culleton R, Gilberger TW, Kaneko O. Time-lapse imaging of red blood cell invasion by the rodent malaria parasite *Plasmodium yoelii*. *PLoS One* 7(12):e50780 (2012)
- Mutungu JK, Yahata K, Sakaguchi M, Kaneko O. Isolation of invasive *Plasmodium yoelii* merozoites with a long half-life to evaluate invasion dynamics and potential invasion inhibitors. *Mol Biochem Parasitol* 204(1):26-33 (2015)
- Kegawa Y, Asada M, Ishizaki T, Yahata K, Kaneko O. Critical role of Erythrocyte Binding-Like protein of the rodent malaria parasite *Plasmodium yoelii* to establish an irreversible connection with the erythrocyte during invasion. *Parasitol Int* 67(6):706-714 (2018)
- Ishizaki T, Chaiyawong N, Hakimi H, Asada M, Tachibana M, Ishino T, Yahata K, Kaneko O. A novel *Plasmodium yoelii* pseudokinase, PypPK1, is involved in erythrocyte invasion and exflagellation center formation. *Parasitol Int* 76:102056 (2020)
- 石崎隆弘, 麻田正仁, 矢幡一英, 金子修. ネズミマラリア原虫 *Plasmodium yoelii* の新規セリンスレオニンキナーゼ及び TgDGK1 ホモログ PyDAGKp は侵入する赤血球選択性に関与する 第 88 回日本寄生虫学会大会 長崎 (2019)
- Otsuki H, Kaneko O, Thongkukiatkul A, Tachibana M, Iriko H, Takeo S, Tsuboi T, Torii M. Single amino acid substitution in *Plasmodium yoelii* erythrocyte ligand determines its localization and controls parasite virulence. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(17):7167-7172 (2009)
- Chaiyawong N, Hakimi H, Asada M, Yahata K, Kaneko O. Erythrocyte-Binding-Like (EBL) protein is the exclusive determinant to explain the difference in the growth speed and the virulence between *Plasmodium yoelii* 17XL and 17XNL lines. *Molecular Approach to Malaria 2020*. Lorne, Australia (2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Abkhallo HM, Martinelli A, Inoue M, Ramaprasad A, Xangsayarath P, Gitaka J, Tang J, Yahata K, Zoungrana A, Mitaka H, Acharjee A, Datta PP, Hunt P, Carter R, Kaneko O, Mustonen V, Illingworth CJR, Pain A, Culleton R.	4. 巻 13
2. 論文標題 Rapid identification of genes controlling virulence and immunity in malaria parasites	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1006447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006447	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 矢幡一英	4. 巻 49
2. 論文標題 マラリア原虫の赤血球侵入と放出の分子メカニズム	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 40-43
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 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 Kegawa Y, Asada M, Ishizaki T, Yahata K, Kaneko O.	4. 巻 67
2. 論文標題 Critical role of Erythrocyte Binding-Like protein of the rodent malaria parasite Plasmodium yoelii to establish an irreversible connection with the erythrocyte during invasion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 706-714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2018.07.006	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 Ishikawa T, Mizuta S, Kaneko O, Yahata K.	4. 巻 122
2. 論文標題 Fragment molecular orbital study of the interaction between sarco/endoplasmic reticulum Ca ²⁺ -ATPase and its inhibitor thapsigargin toward anti-malarial development.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 7970-7977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.8b04509	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 Muh F, Ahmed MA, Han JH, Nyunt MH, Lee SK, Lau YL, Kaneko O, Han ET.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cross-species analysis of apical asparagine-rich protein of Plasmodium vivax and Plasmodium knowlesi.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23728-1	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 Peng YC, Qi Y, Zhang C, Yao X, Wu J, Pattaradilokrat S, Xia L, Tumas KC, He X, Ishizaki T, Qi CF, Holder AA, Myers TG, Long CA, Kaneko O, Li J, Su XZ.	4. 巻 11
2. 論文標題 Plasmodium yoelii Erythrocyte-Binding-like protein modulates host cell membrane structure, immunity, and disease severity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e02995-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.02995-19	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 Ishizaki T, Chaiyawong N, Hakimi H, Asada M, Tachibana M, Ishino T, Yahata K, Kaneko O.	4. 巻 76
2. 論文標題 A novel Plasmodium yoelii pseudokinase, PypPK1, is involved in erythrocyte invasion and exflagellation center formation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102056	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32件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 石崎隆弘、麻田正仁、外川裕人、矢幡一英、金子修
2. 発表標題 マラリア原虫赤血球侵入関連分子分泌調節を担うキナーゼの同定
3. 学会等名 第24回分子寄生虫ワークショップ/第14回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 外川裕人、麻田正仁、矢幡一英、金子修
2. 発表標題 Plasmodium yoeliiにおけるテトラサイクリン発現誘導システム(Tet-Offシステム)の確立とその応用
3. 学会等名 第24回分子寄生虫学ワークショップ/第14回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Asada M, Kegawa Y, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Development of Tet-On-Cre/loxP conditional gene knockout system for rodent malaria parasite Plasmodium yoelii
3. 学会等名 第5回感染症若手フォーラム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kegawa Y, Asada M, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Erythrocyte binding-like protein is essential for the erythrocyte invasion by the rodent malaria parasite Plasmodium yoelii
3. 学会等名 The 13th Nagasaki-Singapore Medical Symposium / Leading Program International Symposium 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 外川裕人、麻田正仁、矢幡一英、金子修
2. 発表標題 Plasmodium yoelii erythrocyte-binding-like (EBL) 遺伝子は赤血球侵入に必須である
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 石崎隆弘、麻田正仁、矢幡一英、金子修
2. 発表標題 ネズミマラリア原虫赤血球侵入関連分子分泌動態の解析
3. 学会等名 第25回分子寄生虫学ワークショップ/第15回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kegawa Y, Asada M, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Erythrocyte binding-like protein is essential for the erythrocyte invasion by the rodent malaria parasite Plasmodium yoelii
3. 学会等名 The 16th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Abkallo HM, Martinelli A, Inoue M, Hayashida K, Sugimoto C, Kaneko O, Illingworth CJR, Pain A, Culleton R
2. 発表標題 Rapid identification of genes controlling major phenotypes in malaria parasites using a genomics-driven Linkage Group Selection (LGS) approach
3. 学会等名 The 16th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kegawa Y, Asada M, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Erythrocyte binding-like protein is essential for the erythrocyte invasion by the rodent malaria parasite Plasmodium yoelii
3. 学会等名 2017 (28th) Annual Molecular Parasitology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子修
2. 発表標題 マラリア原虫の赤血球侵入
3. 学会等名 第73回日本寄生虫学会西日本支部大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yahata K, Asada M, Kaneko O
2. 発表標題 Molecular signaling during RBC invasion by malaria parasites
3. 学会等名 20th Forum Cheju (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chaipayong N, Asada M, Medard E, Yahata K, Yamagishi J, Culleton R, Kaneko O
2. 発表標題 Identification of factor(s) that determine growth rate and virulence in the rodent malaria parasite Plasmodium yoelii
3. 学会等名 The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishizaki T, Asada M, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Distinct timing of secretion of the erythrocyte invasion-related molecules from Plasmodium yoelii merozoite
3. 学会等名 The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kegawa Y, Asada M, Ishizaki T, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Critical role of Erythrocyte Binding-Like protein of the rodent malaria parasite Plasmodium yoelii to establish an irreversible connection with the erythrocyte during the invasion
3. 学会等名 The 17th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kegawa Y, Asada M, Ishizaki T, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Erythrocyte binding-like protein is essential for the erythrocyte invasion by the rodent malaria parasite Plasmodium yoelii
3. 学会等名 Forum Cheju 19
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石崎隆弘、麻田正仁、矢幡一英、金子修
2. 発表標題 ネズミマラリア原虫を用いた赤血球侵入関連分子分泌動態
3. 学会等名 第87回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 外川裕人、麻田正仁、石崎隆弘、矢幡一英、金子修
2. 発表標題 Plasmodium yoeliiのErythrocyte-Binding-Like(EBL)タンパク質は赤血球侵入に必須である
3. 学会等名 第87回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kegawa Y, Asada M, Ishizaki T, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Erythrocyte-Binding-Like protein of Plasmodium yoelii is critical for the erythrocyte invasion
3. 学会等名 US-Japan Cooperative Medical Sciences Program: Parasitic Disease joint meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石崎隆弘, 麻田正仁, 矢幡一英, 金子修
2. 発表標題 ネズミマラリア原虫 Plasmodium yoelii の新規セリンスレオニンキナーゼ及びTgDGK1 ホモログ PyDAGKp は侵入する赤血球選択性に関与する
3. 学会等名 第88回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yahata K
2. 発表標題 Gliding motility of Plasmodium merozoites
3. 学会等名 NUS-NU Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢幡一英, Davies H, 麻田正仁, Templeton T, Treeck M, 金子修
2. 発表標題 マラリア原虫メロゾイトの滑走運動
3. 学会等名 第27回分子寄生虫学ワークショップ/第17回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石崎隆弘, 麻田正仁, 徳舛富由樹, 坂口美亜子, 矢幡一英, 金子修
2. 発表標題 ネズミマラリア原虫Plasmodium yoeliiのdiacylglycerol kinase(DAGKp)は赤血球侵入関連分子の表面分泌に関わる
3. 学会等名 第27回分子寄生虫学ワークショップ/第17回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki M, Ishizaki T, Asada M, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Uncovering the mechanism of erythrocyte invasion through phenotypic characterization of undefined malaria parasite proteins for their roles in host cell invasion
3. 学会等名 第27回分子寄生虫学ワークショップ/第17回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki M, Yahata K, Kaneko O, Uyeda TQP
2. 発表標題 Characterizing actin-binding behaviors of malaria parasite actin depolymerizing factor
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishizaki T, Chaiyawong N, Tachibana M, Ishino T, Yahata K, Asada M, Kaneko O
2. 発表標題 Characterization of a novel Plasmodium yoelii serine threonine kinase related to exflagellation center formation
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishizaki T, Chaiyawong N, Asada M, Yahata K, Culleton R, Kaneko O
2. 発表標題 A novel Plasmodium yoelii serine threonine kinase related to exflagellation center formation
3. 学会等名 30th Annual Molecular Parasitology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaneko O
2. 発表標題 Erythrocyte Invasion by Malaria Parasites
3. 学会等名 International Joint Forum on Infectious Disease Research 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Peng YC, Qi Y, Zhang C, Yao X, Wu J, Lu X, Tumas K, He X, Qi C-F, Holder A, Kaneko O, Myers T, Long C, Li J, Su X
2. 発表標題 Plasmodium yoelii erythrocyte binding-like protein modulates host cell membrane, immunity and virulence
3. 学会等名 The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 68th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chaiyawong N, Hakimi H, Asada M, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 Erythrocyte-Binding-Like (EBL) protein is the exclusive determinant to explain the difference in the growth speed and the virulence between Plasmodium yoelii 17XL and 17XNL lines
3. 学会等名 Molecular Approach to Malaria 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yahata K, Davies H, Asada M, Templeton TJ, Treeck M, Kaneko O
2. 発表標題 Gliding motility of Plasmodium falciparum merozoites
3. 学会等名 Molecular Approach to Malaria 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishizaki T, Chaiyawong N, Hakimi H, Asada M, Tachibana M, Ishino T, Yahata K, Kaneko O
2. 発表標題 A novel Plasmodium yoelii pseudokinase, PypPK1, is involved in erythrocyte invasion and exflagellation center formation
3. 学会等名 US-Japan Cooperative Medical Sciences Program: Parasitic Diseases Panel Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石崎隆弘、Nattawa Chaiyawong、Hakimi Hassan、麻田正仁、橘真由美、石野智子、矢幡一英、金子修
2. 発表標題 ネズミマラリア原虫Plasmodium yoeliiの新規シュードキナーゼ (pPK1) は原虫のexflagellation center (EC)形成に関与する
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2020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	矢幡 一英 (YAHATA Kazuhide) (40467965)	長崎大学・熱帯医学研究所・助教 (17301)	

6. 研究組織 (つづき)

	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	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 協力者	外川 裕人 (KEGAWA Yuto)	米国国立衛生研究所・Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development・ Visiting Fellow	参画時の所属研究機関・部局・職 長崎大学・医歯薬学総合研究科・博士課程大学院生
研究 協力者	石崎 隆弘 (ISHIZAKI Takahiro) (40880810)	長崎大学・熱帯医学研究所・助教 (17301)	参画時の所属研究機関・部局・職 長崎大学・医歯薬学総合研究科・博士課程大学院生
研究 協力者	チャイヤウォン ナタワット (CHAIYAWONG Nattawat)	長崎大学・医歯薬学総合研究科・博士課程大学院生 (17301)	
研究 協力者	晴希生 ハッサン (HAKIMI Hassan) (80745183)	長崎大学・熱帯医学研究所・助教 (17301)	