

令和 5 年 9 月 27 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02337

研究課題名(和文)ピロプラズマ病に対するコンビネーション治療法の家畜への実用化を目指した研究開発

研究課題名(英文) Development of practical application of combination therapy against piroplasmosis in animals

研究代表者

五十嵐 郁男 (Igarashi, Ikuo)

帯広畜産大学・原虫病研究センター・名誉教授

研究者番号：80159582

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)：ピロプラズマ病は、世界的規模で畜産業に大きな被害を与えている難治性の赤血球内寄生原虫病である。現在使用されている本病に対する薬剤は副作用が強く、治療後も再発することが重大な問題となっている。本研究は、治療効果の高い薬剤の併用により、効果と安全性が高いコンビネーション治療法の開発を目的とした。最初に培養原虫を用い、殺滅効果が高い数種類の薬剤の組み合わせを発見した。次にマウスを用いた実験モデルで、コンビネーション治療法が高い治療効果を示すことが認められた。さらに、牛赤血球置換マウスや犬の感染治療実験により、ピロプラズマ病に対する新規コンビネーション治療法の実用化のためのシーズが提供された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピロプラズマ病は世界的に甚大な被害を与えており、安全性と治療効果が高い新規の治療法の開発が喫緊の課題となっている。本研究では、原虫殺滅効果が高い数種類の薬剤が発見され、これらの組み合わせにより、従来の治療薬より効果が高く、副作用の少ない安全な治療の開発が可能となる結果が示唆された。現在世界的人口増加に伴う動物性タンパク質の需要の拡大に対して、これらの安定供給が危惧されている現在、本研究の成果は、将来地球規模の食肉、乳製品の生産増加に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Piroplasmosis is an intra-erythrocytic protozoan disease that causes enormous economic loss to animal industry globally. Current drugs have strong side effect and high relapse possibility. In the current study, drug combination effect was evaluated to develop a new chemotherapy with high efficacy and less low side effect. New several drug combinations were found to kill parasites by in vitro culture system. These combination drugs showed high chemotherapeutic effect in mouse experimental model. Similar chemotherapeutic effects were observed in dog piroplasmosis and Scid mice that were substituted bovine erythrocytes. These results suggest a high possibility for the combination drug therapy for piroplasmosis.

研究分野：原虫病

キーワード：ピロプラズマ病 併用薬剤治療 動物

## 1. 研究開始当初の背景

ピロプラズマ病は、バベシアとタイレリア原虫がダニによって媒介され、動物(犬、牛、馬など)の赤血球に寄生し、発熱、貧血、血色素尿症を引き起こす難治性の原虫病である。ピロプラズマ病は世界的に分布し、その経済的被害は毎年約数千億円に上り、獣医学領域で最も重要な感染症のひとつである。しかし、現在使用されている抗ピロプラズマ薬は副作用が強く安全性に大きな課題を抱えている。また、治療を受けた動物でも再発することが多い。更に、近年薬剤に抵抗性を示す薬剤耐性の原虫の出現も報告されている。しかしながら、ピロプラズマ病に対する新規薬剤の開発は世界的にほとんど試みられていないのが現状である。そのため、原虫を殺滅する効果と安全性が高い薬剤の開発が喫緊の課題となっている。

## 2. 研究の目的

原虫は、動物細胞と構造や機能が類似しているため、殺虫効果が高く安全性に優れた薬剤に開発が困難である。現在使用されている抗ピロプラズマ原虫薬の多くは副作用、再発、安全性に大きな課題を抱えている。従って、原虫を完全に殺滅する効果の高い新規の薬剤の開発が喫緊の課題となっている。そこで、研究代表者は、長年新規薬剤の探索を進めて、多数のピロプラズマ治療薬の有力な候補を発見してきた。更に、治療効果と安全性を高めるため、複数の薬剤を用いる新規コンビネーション療法の開発もマウス実験モデルを用いて進めてきた。そこで、本研究では新規コンビネーション療法の家畜への応用を目指して、牛赤血球置換 SCID マウスおよび犬、更にモンゴルにおいて牛と馬を用いて新規コンビネーション治療効果の評価を行い、ピロプラズマ病に対する新規治療法の実用化のためのシーズを提供することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 1) 培養原虫を用いた新規薬剤候補の原虫殺滅の検討

日本で初めて確立した牛と馬のピロプラズマ原虫(*Babesia bovis*, *B. bigemina*, *B. caballi*, *Theileria equi*)の試験管内培養系を用いて、殺滅効果が高い数種類の薬剤の探索した。また、現在バベシア病の治療に用いられているジミナゼン・アセチュレート(DMA)との組み合わせによる増殖抑制効果についても検討する。

### 2) マウスと *B. microti* の感染系を用いた薬剤コンビネーションによる治療効果の評価

*B. microti* は齧歯類に感染するバベシアであり、人にも感染し人獣共通感染症として重要である。*B. microti* をマウスに実験に感染させ、薬剤の治療効果と副作用について検討する。

### 3) 犬を用いた複数のコンビネーション療法による治療効果の評価

ビーグル犬に *B. gibsoni* を感染させ、2~3組のコンビネーション療法を行い、治療効果を検証する。また、再発のおこる可能性について、生残している原虫の有無についてPCRにより検討する。

### 4) モンゴルの家畜を用いた併用予防効果の検証

モンゴルの共同研究者の所属機関であるモンゴル獣医学研究所の協力により、マウスおよび犬で得られたコンビネーション治療の結果を家畜への応用の可能性について検証する。*B. bovis* および *B. bigemina* を牛に実験的に感染させ、*B. caballi* および *T. equi* を馬に感染させ、治療開始後、赤血球寄生率の算出、PCRにより殺虫並びに治療効果を検討する。

## 4. 研究成果

### 1) 培養原虫を用いた新規薬剤候補の原虫殺滅の検討

nitidine 塩化物(NC)とおよびカンプトテシン(Cpt)のバベシアとタイレリアに対する増殖抑制

効果を検討した結果、NC と Cpt の *B. bovis*, *B. bigemina*, *B. divergens*, *B. caballi*, *T. equi* に対するして優れた増殖抑制効果が認められた。また、エノキサシンあるいはトロパフロキサシンと現在バベシア病の治療に用いられているジミナゼン・アセチレート(DMA)との組み合わせにより増殖抑制効果が増大した。さらに、チモキノン(TQ)は *B. bovis*, *B. bigemina*, *B. divergens* および *T. equi*, *B. caballi* に対して優れた増殖抑制効果を示した。また、TQ と DMA との組み合わせにより増殖抑制効果が増大した。更に DMA 、 クロファジミン(CFZ)、 Pyronaridine tetraphosphate (PYR) を用いて、培養 *B. bovis* に対する増殖抑制効果を検討した結果、DMA と CFZ を 1:2 の割合での組み合わせが最も高い抑制効果を示した。

#### 2) マウスと *B. microti* の感染系を用いた薬剤コンビネーションによる治療効果の評価

*B. microti* 感染マウスに NC を投与すると、DMA と同様の治療効果が認められ、明らかな副作用も認められなかった。また、*B. microti* を感染したマウスにおいて、エノキサシンと DMA の組み合わせにより、その治療効果が増強することが認められた。更に、*B. microti* 感染マウスに、70mg/kg の経口投与および 50mg/kg の腹腔内投与によって、顕著な治療効果が認められ、ピロプラズマ病の治療薬の一つとして期待される。人バベシア病は免疫系が弱っている高齢者やがん患者に多く認められている。そこで、免疫不全マウスである SCID マウスを用いた治療効果の検討も行った。SCID マウスに *B. microti* を感染させると、SCID マウスは死亡する。現在、人バベシア病の治療に用いられているアドバコーン、アジスロマイシンおよびこれら2種類の併用でも SCID マウス感染マウスは完全に治癒できなかった。しかし、我々が *B. microti* に対する治療効果の高いことを発見したクロファジミンとアドバコーンを併用投与すると、非常に治療効果が高く、完全治癒することが明らかになった。

#### 3) 犬を用いた新規治療法の検討

*B. gibsoni* は犬に感染し、貧血、血色素尿、重篤な症状を示し、完全治癒は困難である。脾臓を摘出したビーグル犬に *B. gibsoni* を感染させ、赤血球寄生率が1%に達した時点で、MMV396693 と Pyronaridine tetraphosphate を、翌日に Imidocarb dipropionate を投与した。その結果、非治療群に比較して80%の高い治療効果が得られた。また、最近抗マラリア薬として米国で承認されたタフェノキン(TAF)の *B. gibsoni* に対する治療効果を検討した。脾臓を摘出したビーグル犬に *B. gibsoni* を感染させ、赤血球感染率が14.8%に達した時に TAF を投与した結果、3日後に原虫は完全に認められなくなった。しかし、3頭のうち1頭から原虫がみとめられ、2回目、3回目の投与が必要であった。今後他の薬剤との併用も検討する必要があることが示唆された。

#### 4) モンゴルの家畜を用いた併用予防効果の検証

4種類のピロプラズマ病は家畜法定伝染病にされているため、日本での家畜の感染実験は不可能である。モンゴルでは、ピロプラズマ病による経済的被害が大きく、家畜の新たな治療予防法の開発が切望されている。そこで、家畜と原虫の入手が可能なモンゴルにおいて、治療実験を計画した。しかしながら、新型コロナ感染症により、海外渡航、現地での行動制限により研究計画の延期を余儀なくされた。さらに、新型コロナ感染症に対策が緩和された後、マウスの

実験結果に基づいて、モンゴルにおける家畜を用いた治療実験計画の再検討を行った。家畜の種類、頭数、年齢、感染に用いる家畜の輸送や管理、用いる薬剤の選定、価格の調査、入手法、モンゴルへの輸送、通関手続き、家畜への投与量、投与方法、さらに観戦実験に用いる原虫の準備、感染実験に用いる原虫の準備、接種方法、評価項目、検査方法、サンプル採取のスケジュール作成、実験に協力者への謝礼などについて打ち合わせを行った。その結果、新型コロナウイルス感染症の影響により、用いる薬剤の十分な在庫不足、治療に用いる薬剤の価格の高騰、必要量が当初予想量よりもはるかに高く、治療実験の実施が困難であることが判明した。そこで代替策として、牛赤血球に置換した SCID マウスを用いてウシバベシア原虫 *B. bovis*, *B. bigemina* にセミ in vivo の薬剤評価系を用い、牛を用いることなく治療効果を検討した。97%以上の牛赤血球に置換された SCID-Bo マウスに、*B. bovis* を腹腔内接種し、赤血球寄生率が1%に達した時点で、DMA、CFZ、PYR および DMA と CFZ のコンビネーションで1回投与し、その後の赤血球寄生率を検討した。その結果、DMA と CFZ のコンビネーション治療群で感染後7日で原虫が認められなくなり非治療群に比較して高い治療効果を示した。また、コンビネーション治療群で体重の減少も軽減されていた。新型コロナウイルス感染症により研究遂行が制限され、対策緩和後も当初計画した家畜を用いた治療実験は実施できない結果になった。しかし原虫培養系、マウスおよび犬実験感染系、牛赤血球に置換した SCID マウスを用いて得られた知見は、ピロプラズマ病に対する新規治療法開発のシーズとなり、更なる研究の進展により実用化されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 39件／うち国際共著 39件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Tayebwa Dickson Stuart, Tuvshintulga Bumduuren, Guswanto Azirwan, Nugraha Arifin Budiman, Batiha Gaber El-Saber, Gantuya Sambuu, Rizk Mohamed Abdo, Vudriko Patrick, Sivakumar Thillaiampalam, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 The effects of nitidine chloride and camptothecin on the growth of Babesia and Theileria parasites	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ticks and Tick-borne Diseases	6. 最初と最後の頁 1192 ~ 1201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpddr.2018.02.005	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 該当する

1. 著者名 Rizk Mohamed Abdo, AbouLaila Mahmoud, El-Sayed Shima Abd, Guswanto Azirwan, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 Volume 11
2. 論文標題 Inhibitory effects of fluoroquinolone antibiotics on &lt;em>Babesia divergens&lt;/em> and &lt;em>Babesia microti&lt;/em>;, blood parasites of veterinary and zoonotic importance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 1605 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2018.04.019	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 El-Sayed Shima Abd El-Salam, Rizk Mohamed Abdo, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of the in vitro and in vivo inhibitory effect of thymoquinone on piroplasm parasites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parasites & Vectors	6. 最初と最後の頁 37-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IDR.S159519	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 Tuvshintulga Bumduuren, Sivakumar Thillaiampalam, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of unstable resistance to diminazene aceturate in Babesia bovis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 87 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpddr.2019.02.001	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 Nugraha Arifin Budiman, Tuvshintulga Bumduuren, Guswanto Azirwan, Tayebwa Dickson Stuart, Rizk Mohamed Abdo, Gantuya Sambuu, El-Saber Batiha Gaber, Beshbishy Amany Magdy, Sivakumar Thillaiampalam, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Screening the Medicines for Malaria Venture Pathogen Box against piroplasm parasites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 84 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpddr.2019.06.004	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 El-Saber Batiha Gaber, Magdy Beshbishy Amany, Stephen Adeyemi Oluyomi, Hassan Nadwa Eman, kadry Mohamed Rashwan Eman, Alkazmi Luay M., Elkelish Amr A., Igarashi Ikuo	4. 巻 25
2. 論文標題 Phytochemical Screening and Antiprotozoal Effects of the Methanolic Berberis Vulgaris and Acetonic Rhus Coriaria Extracts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030550	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Nassif Medhat, Mosqueda Juan, Xuan Xuenan, Igarashi Ikuo	4. 巻 279
2. 論文標題 Assay methods for in vitro and in vivo anti-Babesia drug efficacy testing: Current progress, outlook, and challenges	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Veterinary Parasitology	6. 最初と最後の頁 109013 ~ 109013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpddr.2019.02.001	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 AbouLaila Mahmoud, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Omar Mosaab A., Al-Aboody Mohammad Saleh, Abdel Aziz Amer R., Abdel-Daim Mohamed M., Rizk Mohamed Abdo, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Myrrh Oil in Vitro Inhibitory Growth on Bovine and Equine Piroplasm Parasites and Babesia microti of Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 173 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16101736	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 Batiha Gaber El-Saber, Beshbishy Amany Magdy, Guswanto Azirwan, Nugraha Arifin, Munkhjargal Tserendorj, M. Abdel-Daim Mohamed, Mosqueda Juan, Igarashi Ikuo	4. 巻 25
2. 論文標題 Phytochemical Characterization and Chemotherapeutic Potential of Cinnamomum verum Extracts on the Multiplication of Protozoan Parasites In Vitro and In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 996 ~ 996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0007030	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 Beshbishy Amany Magdy, Batiha Gaber El-Saber, Alkazmi Luay, Nadwa Eman, Rashwan Eman, Abdeen Ahmed, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Therapeutic Effects of Atranolin towards the Proliferation of Babesia and Theileria Parasites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 127 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-019-01294-8	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 Li Yongchang, Liu Mingming, Rizk Mohamed Abdo, Moumouni Paul Franck Adjou, Lee Seung-Hun, Galon Eloiza May, Guo Huanping, Gao Yang, Li Jixu, Beshbishy Amani Magdy, Nugraha Arifin Budiman, Ji Shengwei, Tumwebaze Maria Agnes, Benedicto Byamukama, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo, Xuan Xuenan	4. 巻 210
2. 論文標題 Drug screening of food and drug administration-approved compounds against Babesia bovis in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Parasitology	6. 最初と最後の頁 107831 ~ 107831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exppara.2020.107831	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 El-Saber Batiha Gaber, Magdy Beshbishy Amany, Stephen Adeyemi Oluyomi, Nadwa Eman, Rashwan Eman, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 15
2. 論文標題 Safety and efficacy of hydroxyurea and eflornithine against most blood parasites Babesia and Theileria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13071-019-3520-x	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 El-Sayed Shima Abd El-Salam, Rizk Mohamed Abdo, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of the in vitro and in vivo inhibitory effect of thymoquinone on piroplasm parasites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parasites & Vectors	6. 最初と最後の頁 37-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030550	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 Tuvshintulga Bumduuren, Sivakumar Thillaiampalam, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of unstable resistance to diminazene aceturate in Babesia bovis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 87 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228996	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 Ganchimeg Dorj, Batbold Badarch, Murata Toshihiro, Davaapurev Bekh-Ochir, Munkhjargal Tserendorj, Tuvshintulga Bumduuren, Sukanuma Keisuke, Igarashi Ikuo, Buyankhishig Buyanmandakh, Sasaki Kenroh, Batsuren Dulamjav, Batkhuu Javzan	4. 巻 7
2. 論文標題 Flavonoids isolated from the flowers of Pulsatilla flavescens and their anti-piroplasm activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9020127	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 El-Saber Batiha Gaber, Magdy Beshbishy Amany, Stephen Adeyemi Oluyomi, Hassan Nadwa Eman, kadry Mohamed Rashwan Eman, Alkazmi Luay M., Elkelish Amr A., Igarashi Ikuo	4. 巻 25
2. 論文標題 Phytochemical Screening and Antiprotozoal Effects of the Methanolic Berberis Vulgaris and Acetonic Rhus Coriaria Extracts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 550 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030550	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 AbouLaila Mahmoud, El-Sayed Shima, Omar Mosaab, Al-Aboody Mohammad, Abdel Aziz Amer, Abdel-Daim Mohamed, Rizk Mohamed, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Myrrh Oil in Vitro Inhibitory Growth on Bovine and Equine Piroplasm Parasites and Babesia microti of Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 173 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9030173	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Nassif Medhat, Mosqueda Juan, Xuan Xuenan, Igarashi Ikuo	4. 巻 279
2. 論文標題 Assay methods for in vitro and in vivo anti-Babesia drug efficacy testing: Current progress, outlook, and challenges	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Veterinary Parasitology	6. 最初と最後の頁 109013 ~ 109013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vetpar.2019.109013	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 AbouLaila Mahmoud, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Omar Mosaab A., Al-Aboody Mohammad Saleh, Abdel Aziz Amer R., Abdel-Daim Mohamed M., Rizk Mohamed Abdo, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Myrrh Oil in Vitro Inhibitory Growth on Bovine and Equine Piroplasm Parasites and Babesia microti of Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 173 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9030173	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 Batiha Gaber El-Saber, Beshbishy Amany Magdy, Guswanto Azirwan, Nugraha Arifin, Munkhjargal Tserendorj, M. Abdel-Daim Mohamed, Mosqueda Juan, Igarashi Ikuo	4. 巻 25
2. 論文標題 Phytochemical Characterization and Chemotherapeutic Potential of Cinnamomum verum Extracts on the Multiplication of Protozoan Parasites In Vitro and In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 996 ~ 996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25040996	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 Beshbishy Amany Magdy, Batiha Gaber El-Saber, Alkazmi Luay, Nadwa Eman, Rashwan Eman, Abdeen Ahmed, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Therapeutic Effects of Atranolin towards the Proliferation of Babesia and Theileria Parasites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 127 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9020127	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 El-Saber Batiha Gaber, Magdy Beshbishy Amany, Stephen Adeyemi Oluyomi, Nadwa Eman, Rashwan Eman, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 15
2. 論文標題 Safety and efficacy of hydroxyurea and eflornithine against most blood parasites Babesia and Theileria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228996	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 Tuvshintulga Bumduuren, Vannier Edouard, Tayebwa Dickson S, Gantuya Sambuu, Sivakumar Thillaiampalam, Guswanto Azirwan, Krause Peter J, Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 222
2. 論文標題 Clotazimine, a Promising Drug for the Treatment of Babesia microti Infection in Severely Immunocompromised Hosts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1027 ~ 1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiaa195	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 Batiha Gaber El-Saber, Beshbishy Amany Magdy, Alkazmi Luay M., Nadwa Eman H., Rashwan Eman K., Yokoyama Naoaki, Igarashi Ikuo	4. 巻 14
2. 論文標題 In vitro and in vivo growth inhibitory activities of cryptolepine hydrate against several Babesia species and Theileria equi	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	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) 10.1371/journal.pntd.0008489	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 El-Sayed Shima Abd El-Salam, Rizk Mohamed Abdo, Ringo Aaron Edmond, Li Yongchang, Liu Mingming, Ji Shengwei, Li Jixu, Byamukama Benedicto, Tumwebaze Maria A., Xuan Xuenan, Igarashi Ikuo	4. 巻 81
2. 論文標題 Impact of using pyronaridine tetraphosphate- based combination therapy in the treatment of babesiosis caused by Babesia bovis, B. caballi, and B. gibsoni in vitro and B. microti in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102260 ~ 102260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102260	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 Liu Mingming, Ji Shengwei, Kondoh Daisuke, Galon Eloiza May, Li Jixu, Tomihari Mizuki, Yanagawa Masashi, Tagawa Michihito, Adachi Mami, Asada Masahito, Igarashi Ikuo, Iguchi Aiko, Xuan Xuenan	4. 巻 65
2. 論文標題 Tafenoquine Is a Promising Drug Candidate for the Treatment of Babesiosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	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/AAC.00204-21	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Alkhoudary Mahmoud S., Alsharif Khalaf F., Abdel-Daim Mohamed M., Igarashi Ikuo	4. 巻 26
2. 論文標題 Compounds from the Medicines for Malaria Venture Box Inhibit In Vitro Growth of Babesia divergens, a Blood-Borne Parasite of Veterinary and Zoonotic Importance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7118 ~ 7118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26237118	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Igarashi Ikuo	4. 巻 85
2. 論文標題 Evaluation of the inhibitory effect of Zingiber officinale rhizome on Babesia and Theileria parasites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitology International	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) 10.1016/j.parint.2021.102431	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Eltaysh Rasha, Igarashi Ikuo	4. 巻 247
2. 論文標題 In vivo antibabesial activity and bioinformatic analysis of compounds derived from the Medicines for Malaria Venture box against Babesia microti	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Biochemical Parasitology	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) 10.1016/j.molbiopara.2021.111444	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 Tuvshintulga Bumduuren, Sivakumar Thillaiampalam, Nugraha Arifin Budiman, Ahedor Believe, Batmagnai Enkhbaatar, Otgonsuren Davaajav, Liu MingMing, Xuan Xuenan, Igarashi Ikuo, Yokoyama Naoaki	4. 巻 225
2. 論文標題 Combination of Clofazimine and Atovaquone as a Potent Therapeutic Regimen for the Radical Cure of <i>Babesia microti</i> Infection in Immunocompromised Hosts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 238 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiab537	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Eltaysh Rasha, Igarashi Ikuo	4. 巻 13
2. 論文標題 MMV020275 and MMV020490, promising compounds from malaria box for the treatment of equine piroplasmiasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ticks and Tick-borne Diseases	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) 10.1016/j.ttbdis.2022.101904	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 Liu Mingming, Igarashi Ikuo, Xuan Xuenan	4. 巻 38
2. 論文標題 Babesia gibsoni	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Trends in Parasitology	6. 最初と最後の頁 815 ~ 816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pt.2022.03.001	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 Rizk Mohamed Abdo, Baghdadi Hanadi B., El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, Eltaysh Rasha, Igarashi Ikuo	4. 巻 15
2. 論文標題 Repurposing of the Malaria Box for Babesia microti in mice identifies novel active scaffolds against piroplasmiasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parasites 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/s13071-022-05430-4	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 該当する

1. 著者名 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, Igarashi Ikuo	4. 巻 90
2. 論文標題 Ascorbic acid co-administration with a low dose of diminazene aceturate inhibits the in vitro growth of Theileria equi, and the in vivo growth of Babesia microti	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parasitology International	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) 10.1016/j.parint.2022.102596	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 Kumar Abhinav, Kabra Aditya, Igarashi Ikuo, Krause Peter J.	4. 巻 39
2. 論文標題 Animal models of the immunology and pathogenesis of human babesiosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Trends in Parasitology	6. 最初と最後の頁 38 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pt.2022.11.003	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shimaa Abd El-Salam, Igarashi Ikuo	4. 巻 68
2. 論文標題 In Vitro Inhibitory Effects and Bioinformatic Analysis of Norfloxacin and Ofloxacin on Piroplasm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Parasitologica	6. 最初と最後の頁 213 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11686-022-00648-9	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Igarashi Ikuo	4. 巻 117
2. 論文標題 <i>In vivo</i> activity and atom pair fingerprint analysis of MMV665941 against the apicomplexan parasite Babesia microti, the causative agent of babesiosis in humans and rodents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathogens and Global Health	6. 最初と最後の頁 315 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20477724.2022.2128571	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Igarashi Ikuo	4. 巻 117
2. 論文標題 <i>In vivo</i> activity and atom pair fingerprint analysis of MMV665941 against the apicomplexan parasite Babesia microti, the causative agent of babesiosis in humans and rodents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathogens and Global Health	6. 最初と最後の頁 315 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20477724.2022.2128571	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 Rizk Mohamed Abdo, El-Sayed Shima Abd El-Salam, Igarashi Ikuo	4. 巻 14
2. 論文標題 Diminazene aceturate and imidocarb dipropionate-based combination therapy for babesiosis ? A new paradigm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ticks and Tick-borne Diseases	6. 最初と最後の頁 102145 ~ 102145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ttbdis.2023.102145	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14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Arifin Nugraha, Bumduuren Tuvshintulga, Ming Ming Liu, Xuenan Xuan, Naoaki Yokoyama, Ikuo Igarashi
2. 発表標題 Expressing of Green Fluorescent Protein in intraerythrocytic stage of Theileria equi
3. 学会等名 第60回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bunduuren Tuvshintulga, Thillaiampalam Sivakumar, Naoaki Yokoyama, Ikuo Igarashi
2. 発表標題 Development of unstable resistance to diminazene aceturate in Babesia bovis
3. 学会等名 第60回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Isek, Azirwan Guswanto, Chul-min Kim, Atsuko Saito-Ito, Yuka Minoda, Hisashi Inokuma, Naoaki Yokoyama, Peter J Krause, and Ikuo Igarashi
2. 発表標題 An immunochromatographic test for serodiagnosis of human babesiosis
3. 学会等名 The first human babesiosis conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikuo Igarashi
2. 発表標題 Development of novel diagnostic methods and drugs for babesiosis
3. 学会等名 The 14th International Congress of Parasitology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikuo Igarashi
2. 発表標題 An immunochromatographic test for human babesiosis caused by Babesia microti
3. 学会等名 The 14th International Congress of Parasitology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 B. Tuvshintulga, T. Sivakumar, N. Yokoyama, I. Igarashi
2. 発表標題 Clrofazimine as a potential agent for treating human babesiosis caused by Babesia microti
3. 学会等名 The 14th International Congress of Parasitology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mohamed Abdo Rizk, Shima Abd El-Salam El-Sayed, Naoaki Yokoyama, and Ikuo Igarash
2. 発表標題 Evaluation of the in vitro and in vivo inhibitory effect of thymoquinone on Babesia and Theileria parasite
3. 学会等名 The 14th International Congress of Parasitology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Amani Magdi Beshbishy, Gaber El-Saber Batiha, Naoaki Yokoyama, Ikuo Igarashi
2. 発表標題 Cryptolepine and ellagic acid inhibit Babesia and Theileria in vitro
3. 学会等名 The 14th International Congress of Parasitology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Arifin Budiman Nugraha, Umi Cahyaningsih, Amrozi, Azirwan Guswanto, Sambuu Gantuya, Bumduuren Tuvshintulga, Thillaiampalam Sivakumar, Naoaki Yokoyama, Ikuo Igarashi
2. 発表標題 Serological and molecular prevalence of equine piroplasmosis in Western Java, Indonesia
3. 学会等名 The 116th Annual Meeting of the Japanese Society of Veterinary Medicine
4. 発表年 2018年



1 . 発表者名 Gaber El-Saber Batiha, Amany Magdy Beshbishy, Naoaki Yokoyama and Ikuo Igarashi
2 . 発表標題 Inhibitory effects of chalcone and trans-chalcone on the growth of Babesia and Theileria
3 . 学会等名 The 116th Annual Meeting of the Japanese Society of Veterinary Medicine
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ikuo Igarashi, Dickson S. Tayebwa, Bumduuren Tuvshintulga, Azirwan Guswanto, Thillaiampalam Sivakumar, Naoaki Yokoyama
2 . 発表標題 Evaluation of the Chemotherapeutic Potential of Nitidine chloride and Camptothecin Against Babesia and Theileria
3 . 学会等名 The 67th Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Arifin Budiman Nugraha, Bumduuren Tuvshintulga, Mohamed Abdo Rizk, Sambuu Gantuya, Gaber El-Saber Batiha, Thillaiampalam Sivakumar, Naoaki Yokoyama, Ikuo Igarashi.
2 . 発表標題 Screening the Medicines for Malaria Venture Pathogen Box against piroplasm parasites
3 . 学会等名 The 59th Annual Meeting of Japanese Society of Tropical Medicine
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Gaber El-Saber Batiha, Amany Magdy Beshbishy, Naoaki Yokoyama and Ikuo Igarashi
2 . 発表標題 Inhibitory effects of ivermectin on the growth Babesia and Theileria
3 . 学会等名 The 59th Annual Meeting of Japanese Society of Tropical Medicine
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Mohamed A. Rizk, Shima El-Sayed, Noakia Yokoyama, Ikuo Igarashi
2. 発表標題 The in vitro and in vivo inhibitory effect of Moringa olivera leaves on Babesia and Theileria parasites
3. 学会等名 The 88th Annual Meeting of Japanese Society of Parasitology
4. 発表年 2019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	横山 直明  (Yokoyama Naoaki)	帯広畜産大学・原虫病研究センター・教授	
	(80301802)	(10105)	

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			
米国	Yale University	Tufts University		
メキシコ	Universidad Autonoma de Queretaro			
インドネシア	IPB University	Balai Veteriner Subang (DIC Subang)		
日本	東北医科薬科大学			
モンゴル	Mongolian Veterinary Institute	National University of Mongolia,	Khovd University	
エジプト	Mansoura University	Damanhour University		
ウガンダ	Makerere University			