

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03481

研究課題名（和文）赤血球-マラリア原虫タンパク質インタラクトームの解明

研究課題名（英文）Comprehensive analyses of RBC-malaria parasite PPI interactome

研究代表者

坪井 敬文（Tsuboi, Takafumi）

愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・特命教授

研究者番号：00188616

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：ワクチンや薬剤開発には、マラリア原虫と宿主のタンパク質-タンパク質間相互作用（PPI）の理解が必須である。本研究は、マラリア病害の主戦場である赤血球期に焦点を絞り、原虫と赤血球のPPIを解明することを目的に実施した。まず、マラリア原虫メロゾイトのタンパク質EBLと赤血球タンパク質のPPIを解明し、赤血球レセプターを発見した。次に、マラリア原虫と赤血球のPPIを阻害できれば新規のマラリアワクチン開発に進むことができると考え、赤血球表面のレセプターに結合するメロゾイトの侵入関連タンパク質PfRipr5の機能を阻害することにより、新規マラリアワクチン開発への道が開けることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、赤血球期におけるマラリア原虫と赤血球のタンパク質間PPIデータが得られ、赤血球期マラリアで生起する宿主-寄生体分子機構の一端を明らかにすることができた。したがって、本研究をさらに進展させれば、赤血球期マラリア原虫にとっての「アキレス腱」となる原虫タンパク質や赤血球レセプターの同定は勿論、これらのPPIをターゲットとした新規抗マラリア薬及びワクチンの開発にも発展することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Understanding the protein-protein interactions (PPI) between malaria parasite and its host is essential for vaccine and drug development. This study focused on the asexual blood-stage malaria, the main battleground of malaria disease, and aimed to elucidate the PPI between merozoites and erythrocytes. First, we elucidated the PPI of the malaria merozoite protein EBL and the erythrocyte protein and discovered an erythrocyte receptor. Next, we hypothesized that if we could inhibit the PPI between parasites and erythrocytes, we could proceed to develop a novel malaria vaccine. We found that inhibiting the function of PfRipr5, a merozoite invasion-related protein that binds to receptors on the erythrocyte surface, would pave the way for the development of a novel malaria vaccine.

研究分野：寄生虫学

キーワード：マラリア原虫 赤血球 タンパク質 インタラクトーム ワクチン

1. 研究開始当初の背景

マラリアは、熱帯地域で流行し 2021 年において毎年 2 億人余りが罹患し 60 万余人が死に至る非常に重要な感染症である。2000 年初頭からの世界的な努力によって、その死亡者数は徐々に減少傾向にあったがここ数年その減少が止まり、さらに 2020 年から始まった新型コロナパンデミックによって、再び増加に転じている (WHO: World Malaria Report 2022)。マラリアは蚊で媒介される感染症で、ヒトに感染したマラリア原虫が赤血球へ侵入し発育することが病気の本態であるが、その分子メカニズムはほとんど判っていない。申請者らは、これまでに 2000 種の組換えタンパク質からなるマラリアタンパク質アレイと、20000 種からなるヒト全タンパク質アレイ (20K-HUPA) を完成させた。これに加え、原虫と宿主のタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) を網羅的にハイスループット測定し、世界初のマラリアインタラクトームを解明する技術基盤も完備した。

2. 研究の目的

本研究では、マラリア病害の主戦場であるヒト血流中の赤血球期原虫に焦点を絞り、原虫とヒト赤血球の PPI を、我々の開発した上記の新技术で網羅的に測定する。これにより、マラリア原虫と赤血球のタンパク質インタラクトームを明らかにし、マラリア原虫メロゾイトの赤血球侵入や、侵入後の原虫の赤血球内での寄生維持の分子機構を解明することを目的とする。本研究により、マラリアという病気の仕組みが分子レベルで解明できる。さらには、それらの知見は、マラリアを制圧するためのワクチンや薬剤の開発につながることを期待できる。

3. 研究の方法

(1) 赤血球期マラリア原虫タンパク質アレイ (SPMAPA) の合成

2000 種類のマラリア原虫完全長 cDNA クローンセットから、赤血球期原虫で発現しかつ宿主分子との直接 PPI の可能性がある分泌型または膜貫通領域を持つ原虫タンパク質の cDNA クローン 300 種を選択し、赤血球期マラリア原虫タンパク質アレイ (SPMAPA) としてコムギ無細胞法で合成した。なお、SPMAPA の合成の際には、後述する AlphaScreen による測定のため N 末に 1 分子のビオチンを付加した。

(2) AlphaScreen による SPMAPA とヒト赤血球タンパク質アレイ (RBCPA) の PPI の測定

当初の目標: ハイスループットな相互作用検出系である AlphaScreen を用いて、赤血球期マラリア原虫タンパク質アレイ (SPMAPA) と 2300 種類のタンパク質からなる赤血球タンパク質アレイ (RBCPA) の PPI を測定する。RBCPA は、既にタンパク質合成済みの 20K-HUPA から選択して用いる。これにより 1 日で 4 万反応の PPI を測定することができる。一分子ビオチン化された原虫タンパク質はストレプトアビジン修飾ドナービーズと結合し、一方 RBCPA のヒトタンパク質は、全て N 末に FLAG タグが付加されているため、抗 FLAG 抗体を介してプロテイン A 修飾アクセプタービーズと結合する。ドナービーズを励起し、双方のタンパク質が結合した場合にのみアクセプタービーズが発光する。それを AlphaScreen プレートリーダーでハイスループットに測定し、マラリア原虫タンパク質 SPMAPA に対する RBCPA の PPI を測定する。

当初の目標達成に向けて実施したプロジェクト: まず手始めに、赤血球タンパク質アレイ (RBCPA) のうち、直接マラリア原虫メロゾイトが赤血球に侵入する際のレセプターとなる可能性の高い赤血球膜タンパク質 (GPI アンカー型も含む) 237 種類を選択し、N 末に FLAG タグを付加して合成した。その品質評価を目的に、赤血球レセプターが不明のメロゾイトリガンド erythrocyte binding-like proteins (PyEBL) をモデルに用いて、AlphaScreen で赤血球膜タンパク質との PPI を総当たりで測定した。

(3) 優先的に解析すべき赤血球期マラリア原虫タンパク質の同定

本研究開始の後、並行して進めてきた我々の別の研究で、マラリアの重症度に関係することが予想されていた多型表面抗原 (VSA) と呼ばれる分子セットも追加で合成した。VSA は原虫感染赤血球と血管内皮細胞表面や隣接する正常赤血球表面との PPI を介した接着と密接に関連すると考えられている。そこで、上記の SPMAPA に加えて、VSA タンパク質セットを加えて合計 579 種類の赤血球期マラリア原虫タンパク質セットを調製し、優先すべき赤血球期マラリア原虫タンパク質候補とした。本研究を効率的にすすめるため、先ずこれらの中から、マラリア発病により重要な原虫タンパク質を絞り込み、その後、赤血球表面タンパク質セットとの PPI 解析へ進むこととした。その方法として、我々が保有しているウガンダにおける流行地住民血清サンプル 66 名分を用いて、AlphaScreen によりマラリア発病阻止抗体の標的となっておりマラリア発病に関連する重要な原虫タンパク質をハイスループットに探索した。

(4) マラリア原虫と赤血球の PPI を阻害する新規のマラリアワクチン候補の同定

本研究で見出された PPI がワクチン開発に有用であることを実証することは、本研究の今後

の展開を左右する重要なテーマである。そこで、本研究開始直後に我々が発見した新規 PPI を手がかりに、新たに以下の研究を進めることとした。具体的には、赤血球侵入関連原虫タンパク質 PfRipr5 が赤血球表面の SEMA7A に結合するという PPI に焦点をあてた。PfRipr5 をワクチン開発に進めるためには、先ず高品質の PfRipr5 を大量に準備することが必須である。そこで、PfRipr5 をヒト培養細胞 HEK293、及び昆虫細胞 (Sf9 及び High Five) を用いて発現し、最も PfRipr5 の大量発現に適した方法を選択した。次に、得られた高品質の PfRipr5 がマラリア原虫メロゾイトの赤血球侵入を阻害する抗体を誘導出来るか、また、今後のワクチン開発を進めるために、どのアジュバントと組み合わせることが最も有効なのか検討した。ヒトに使用できる安全性がすでに確認されている 3 種類のアジュバント、Alhydrogel、GLA-SE または CAF01 を PfRipr5 と製剤化し、ウサギに免疫した。得られたウサギ血清の PfRipr5 に対する抗体価と、培養熱帯熱マラリア原虫の赤血球侵入阻害活性を測定した。

4. 研究成果

(1) PyEBL の赤血球レセプタータンパク質の同定

ネズミマラリア原虫 *Plasmodium yoelii* には、1 コピーの EBL 分子しか存在していないため、EBL の標的赤血球レセプタータンパク質の探索に最適のマラリア実験モデルである。先ず全長 PyEBL タンパク質 (図 1) を用いて、237 種類の赤血球表面タンパク質との PPI を AlphaScreen を用いて測定した。その結果、図 2 のように、Basigin との結合が認められた。次に、PyEBL のどの部分が Basigin と結合しているか決定するため、図 1 に示す各部位 (Region 1~R2、R2、R3~5、R6) で組換えタンパク質を作製し、表面プラスモン共鳴 (SPR) を用いて Basigin との結合を検証した。その結果、PyEBL の N 末 Cys-rich domain である R2 が Basigin との結合部位であることが明らかとなった (Yuguchi, et al. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:656620)。



図 1. PyEBL の一次構造

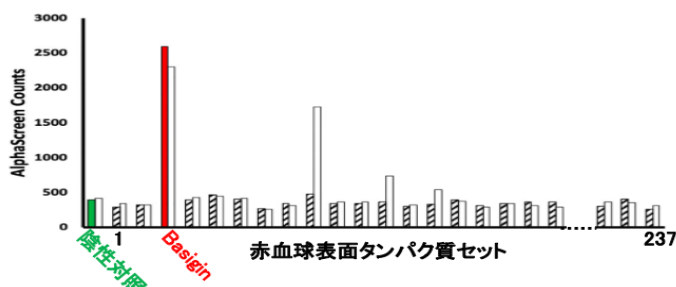


図 2. PyEBL は赤血球表面の Basigin と結合する

(2) 優先的に解析すべき赤血球期マラリア原虫タンパク質の同定

我々が保有しているウガンダにおける流行地住民から得た血清サンプルは、採血後の各人のマラリア発症が 1 年間フォローアップされている。したがって、採血から初回のマラリア発症までの期間の長短が防御免疫の指標となる。すなわち、その期間が長い人は防御免疫が強いと考えることができる。そこで、ウガンダ住民血清 66 名分中の 579 種類の赤血球期マラリア原虫タンパク質セットに対する抗体価を AlphaScreen によりハイスループットに測定し、その抗体価と、各人のマラリアに対する防御との関連性を解析した。その結果、マラリア発病阻止抗体の標的となりマラリア防御と有意に関連する原虫タンパク質を 22 種類同定した (図 3、赤枠内)。その内の 20 種類は、多型表面抗原 (VSA) に属するもので、残りの 2 種類は、

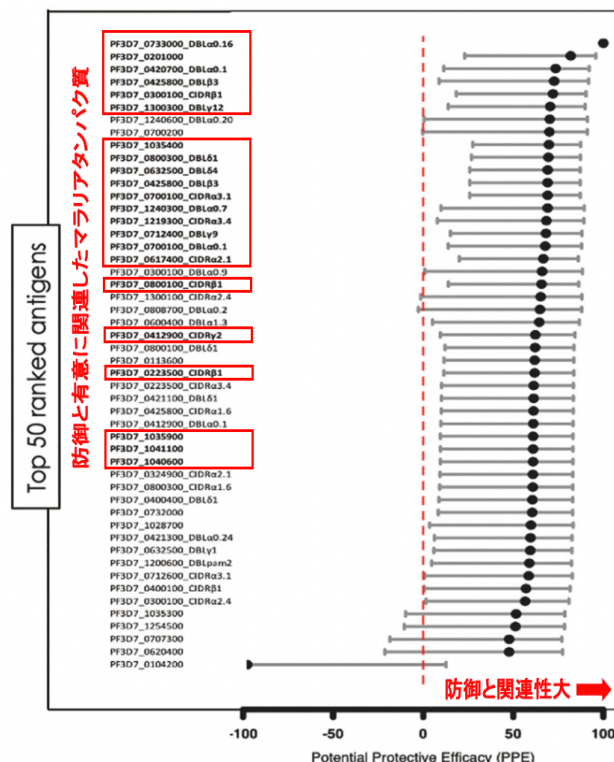


図 3. マラリア防御抗体を誘導する原虫抗原の同定

赤血球期マラリア原虫タンパク質アレイ (SPMAPA) に属する分子であった (Takashima, et al. *Front Immunol* 2022;13: 887219)。

(3) PPI を阻害する新規のマラリアワクチン候補の同定

我々は愛媛大学プロテオサイエンスセンターで開発されたコムギ無細胞系を駆使することにより、マラリア原虫メロゾイト期のタンパク質 140 種余りを網羅的に合成し、それぞれをウサギに免疫して抗体を作製した (未発表)。そして、これらのウサギ抗体をマラリア原虫 *in vitro* 培養系に加え、原虫増殖阻害活性 (GIA) を測定することで、最適な赤血球期ワクチン抗原を探索してきた。その結果、本研究の開始直後に、非常に遺伝子多型の少ない PfRipr5 を新規な赤血球ワクチン候補抗原として見出すことに成功した。さらに、PfRipr5 の赤血球レセプターを探索するため、AlphaScreen を用いて赤血球表面タンパク質ライブラリを対象に PPI を測定した結果、SEMA7A が PfRipr5 のレセプターであることを見出した (Nagaoka, et al. *Sci Rep* 2020;10:6573)。

そこで、PfRipr5 が SEMA7A との PPI を阻害する新規のマラリアワクチン候補となれば、原虫と赤血球の PPI の研究成果が今後のワクチン開発に有用であることを実証できると考えた。先ず高品質の PfRipr5 を大量に準備するため、PfRipr5 をヒト培養細胞 HEK293、及び昆虫細胞 (Sf9 及び High Five) を用いて発現し、最も PfRipr5 の大量発現に適した方法を選択した。その結果、HEK293 細胞では、PfRipr5 の発現はほとんど認められず、他方昆虫細胞では Sf9 および High Five 細胞とも、高純度で組換え PfRipr5 を発現することができた (図 4)。次に、発現 PfRipr5 の収量を比較したところ、図 5 のように、High Five 細胞が最も高濃度で PfRipr5 を発現できることが判明した (Correia, et al. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;13: 908509)。

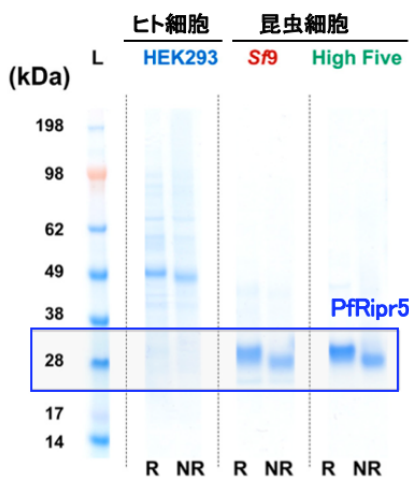


図4. 発現PfRipr5の品質比較

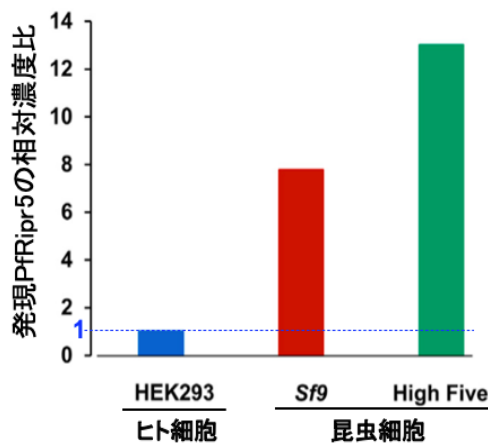


図5. 発現PfRipr5の収量比較

得られた高品質の PfRipr5 が、マラリア原虫メロゾイトの赤血球侵入を阻害する抗体を誘導出来るか、また、今後のワクチン開発を進めるために、どのアジュバントと組み合わせることが最も有効なのか検討するため、3種類のアジュバント、Alhydrogel、GLA-SE または CAF01 を PfRipr5 と製剤化し、ウサギに免疫した (各群ウサギ 6 匹)。得られたウサギ血清の PfRipr5 に対する抗体価を比較したところ、図 6 のように、抗原のみを免疫した群 (●) と比較して、いずれのアジュバントと製剤化した PfRipr5 も高い抗体価をウサギに誘導した。

PfRipr5タンパク質をワクチンにするためには 免疫増強剤(アジュバント)が必要 - ヒトに使えるアジュバントで比較 -

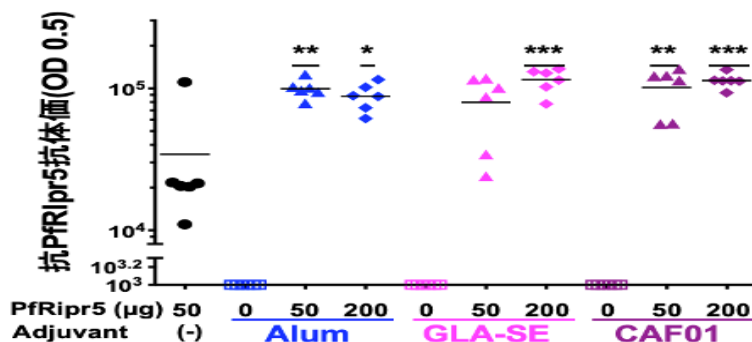


図6. PfRipr5はウサギに抗体を誘導

次にウサギ血清から総 IgG を精製し原虫増殖阻害活性 (GIA) を測定した。その結果、CAF01 と製剤化した 200 μ g の PfRipr5 を免疫したウサギ抗体において、平均 50%以上の GIA 活性が認められた (図 7) (Takashima, et al. *Front Immunol* 2022;13:1002430)。

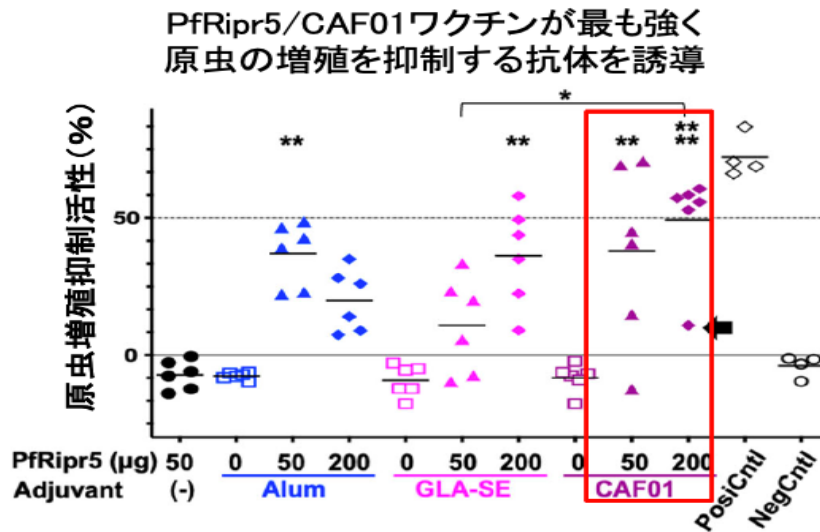


図 7. PfRipr5抗体はマラリア原虫増殖を抑制

(4)まとめと展望

本研究では、PyEBL をモデルにマラリア原虫と赤血球の PPI の解明が可能であることを実証でき、赤血球期マラリアで生起する宿主-寄生体分子機構の一端を明らかにすることができた。また、優先的に解析すべき赤血球期マラリア原虫タンパク質を 22 種類同定でき、これらを標的とする今後の PPI 研究の進展が期待される。さらに、PfRipr5-SEMA7A を標的とするマラリアワクチン研究を進展させることが出来たように、マラリア原虫-赤血球 PPI に寄与するその他の分子に着目すれば、これらの PPI をターゲットとした新たなマラリアワクチンの開発にも発展させることが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Miyazaki Shinya, Chitama Ben-Yeddy Abel, Kagaya Wataru, Lucky Amuza Byaruhanga, Zhu Xiaotong, Yahata Kazuhide, Morita Masayuki, Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Kaneko Osamu	4. 巻 83
2. 論文標題 Plasmodium falciparum SURFIN4.1 forms an intermediate complex with PTEX components and Pf113 during export to the red blood cell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102358 ~ 102358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2021.102358	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 Morita Masayuki, Kanoi Bernard N., Shinzawa Naoaki, Kubota Rie, Takeda Hiroyuki, Sawasaki Tatsuya, Tsuboi Takafumi, Takashima Eizo	4. 巻 11
2. 論文標題 AGIA Tag System for Ultrastructural Protein Localization Analysis in Blood-Stage Plasmodium falciparum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 777291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.777291	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 Ito D, Chen JH, Takashima E, Hasegawa T, Otsuki H, Takeo S, Thongkukiatkul A, Han ET, Tsuboi T	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of a Novel RAMA/RON3 Rhoptry Protein Complex in Plasmodium falciparum Merozoites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 605367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2020.605367	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 Yuguchi Takaaki, Kanoi Bernard N., Nagaoka Hikaru, Miura Toyokazu, Ito Daisuke, Takeda Hiroyuki, Tsuboi Takafumi, Takashima Eizo, Otsuki Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Plasmodium yoelii Erythrocyte Binding Like Protein Interacts With Basigin, an Erythrocyte Surface Protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 656620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.656620	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 Liu Zoe Shih-Jung, Sattabongkot Jetsumon, White Michael, Chotirat Sadudee, Kumpitak Chalermpon, Takashima Eizo, Harbers Matthias, Tham Wai-Hong, Healer Julie, Chitnis Chetan E., Tsuboi Takafumi, Mueller Ivo, Longley Rhea J.	4. 巻 20
2. 論文標題 Naturally acquired antibody kinetics against Plasmodium vivax antigens in people from a low malaria transmission region in western Thailand	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medicine	6. 最初と最後の頁 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12916-022-02281-9	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 Longley Rhea J., ..., Mazhari Ramin, Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Harbers Matthias, Tetteh Kevin, Drakeley Chris, Chitnis Chetan E., Healer Julie, Tham Wai-Hong, Sattabongkot Jetsumon, White Michael T., Cooper Daniel J., Rajahram Giri S., Barber Bridget E., William Timothy, Anstey Nicholas M., Mueller Ivo	4. 巻 3
2. 論文標題 Plasmodium vivax malaria serological exposure markers: Assessing the degree and implications of cross-reactivity with P. knowlesi	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports Medicine	6. 最初と最後の頁 100662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2022.100662	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 Correia Ricardo, Fernandes Barbara, Castro Rute, Nagaoka Hikaru, Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Fukushima Akihisa, Viebig Nicola K., Depraetere Hilde, Alves Paula M., Roldao Antonio	4. 巻 10
2. 論文標題 Asexual Blood-Stage Malaria Vaccine Candidate PfRipr5: Enhanced Production in Insect Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 908509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2022.908509	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 Takashima Eizo, Kanoi Bernard N., Nagaoka Hikaru, Morita Masayuki, Hassan Ifra, Palacpac Nirianne M. Q., Ewang Thomas G., Horii Toshihiro, Gitaka Jesse, Tsuboi Takafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Meta-Analysis of Human Antibodies Against Plasmodium falciparum Variable Surface and Merozoite Stage Antigens	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 887219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.887219	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 Huang Wei-Chiao, Mabrouk Moustafa T., Zhou Luwen, Baba Minami, Tachibana Mayumi, Torii Motomi, Takashima Eizo, Locke Emily, Plieskatt Jordan, King C. Richter, Coelho Camila H., Duffy Patrick E., Long Carole, Tsuboi Takafumi, Miura Kazutoyo, Wu Yimin, Ishino Tomoko, Lovell Jonathan F.	4. 巻 5
2. 論文標題 Vaccine co-display of CSP and Pfs230 on liposomes targeting two Plasmodium falciparum differentiation stages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03688-z	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 Tayipto Yanie, Rosado Jason, Gamboa Dionicia, White Michael T., Kiniboro Benson, Healer Julie, Opi D. Herbert, Beeson James G., Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Harbers Matthias, Robinson Leanne, Mueller Ivo, Longley Rhea J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Assessment of IgG3 as a serological exposure marker for Plasmodium vivax in areas with moderate/high malaria transmission intensity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 50909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.950909	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 Takashima Eizo, Nagaoka Hikaru, Correia Ricardo, Alves Paula M., Roldo Antnio, Christensen Dennis, Guderian Jeffrey A., Fukushima Akihisa, Viebig Nicola K., Depraetere Hilde, Tsuboi Takafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 A novel asexual blood-stage malaria vaccine candidate: PfRipr5 formulated with human-use adjuvants induces potent growth inhibitory antibodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1002430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.1002430	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 Cutts Julia C, O'Flaherty Katherine, ..., Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Beeson James G, Nosten Francois, Simpson Julie A, White Nicholas J, Fowkes Freya J I	4. 巻 226
2. 論文標題 Comparison of Antibody Responses and Parasite Clearance in Artemisinin Therapeutic Efficacy Studies in the Democratic Republic of Congo and Asia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 324 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiac232	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18件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 高島英造、坪井敬文、森田将之、 Longley Rhea、 White Michael、 Harbes Matthias、 Ding Xavier、 Mueller Ivo
2. 発表標題 コムギ無細胞系による三日熱マラリアヒブノゾイト血清診断マーカーの開発と検証
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会・第32回日本臨床寄生虫学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡ひかる、カノイ バーナード、森田将之、中田貴敬、ニリアン パラクパック、堀井俊宏、坪井敬文、高島英造
2. 発表標題 赤血球期熱帯熱マラリア原虫 PHISTcタンパク質Pf3D7_0801000の性状解析
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会・第32回日本臨床寄生虫学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森田将之、 Jennison Charlie、石野智子、 O'Neill Matthew、 Boddey Justin A.、 鳥居本美、坪井敬文、高島英造
2. 発表標題 マラリア原虫メロゾイトのデンスグラニュール分子LSA3の赤血球寄生における機能解析
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会・第32回日本臨床寄生虫学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤大輔、Chen jun-Hu、高島英造、長谷川倫之、大槻均、竹尾暁、Thongkukiatkul、HanEun-Taek、坪井敬文
2. 発表標題 Isentification of a novel RAMA/RON3 rhoptry protein complex in Plasmodium falciparum merozoites
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会・第32回日本臨床寄生虫学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 面田彩馨、橘 真由美、石野智子、鳥居本美、坪井敬文、入子英幸
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫の生殖母体期における原虫タンパク質輸送機構の解析
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会・第32回日本臨床寄生虫学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永聡、長岡ひかる、小澤龍彦、岸裕幸、村口篤、坪井敬文、高島英造、澤崎達也
2. 発表標題 新規マラリアワクチン候補PfRiprに対するウサギモノクローナル抗体の評価
3. 学会等名 第90回日本寄生虫学会・第32回日本臨床寄生虫学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長岡ひかる、カノイ バーナード、神岡花奈、森田将之、ニリアン パラクパック、堀井俊宏、坪井敬文、高島英造
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫 MSP10の赤血球侵入におけるメカニズムの解明
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島英造、カノイ バーナード、長岡ひかる、パラックパック ニリアン、堀井俊宏、坪井敬文
2. 発表標題 熱帯熱マラリア発症阻止に関連する感染赤血球表面抗原のゲノム網羅的免疫スクリーニング
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坪井敬文、高島英造、森田将之、 Longley Rhea、 White Michael、 Harbes Matthias、 Ding Xavier、 Mueller Ivo
2. 発表標題 三日熱マラリアヒプノゾイト保有者の血清診断マーカーの開発と検証
3. 学会等名 第89回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坪井敬文
2. 発表標題 愛媛発イノベーションによるマラリアワクチン開発への貢献
3. 学会等名 日本学術会議中国・四国地区会議主催学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 曾我郁弥、徳永聡、小澤龍彦、長岡ひかる、高島英造、岸裕幸、村口篤、坪井敬文、澤崎達也
2. 発表標題 新規マラリアワクチン候補GAMAに対する侵入阻害抗体の作製
3. 学会等名 第61回 日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashima E, Nagaoka H, Kanoi B, Morita M, Fukushima A, Miura K, Tsuboi T
2. 発表標題 Plasmodium falciparum vaccine candidate discovery leveraged by wheat germ cell-free system
3. 学会等名 The 20th Protein Island Matsuyama (PIM) International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashima E, Nagaoka H, Correia R, Roldao A, Fukushima A, Viebig N, Tsuboi T
2. 発表標題 PfRipr5, a novel blood-stage malaria vaccine candidate, formulated with adjuvants for human use, induced potent growth inhibitory antibodies
3. 学会等名 ASTMH 71st annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Morita M, Kanoi B, Shinzawa N, Takeda H, Sawasaki T, Tsuboi T, Takashima E
2. 発表標題 Ultrastructural localization analysis of Plasmodium falciparum proteins using AGIA tag system
3. 学会等名 The 20th Protein Island Matsuyama (PIM) International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Morita M, Kanoi B, Shinzawa N, Kubota R, Takeda H, Sawasaki T, Tsuboi T, Takashima E
2. 発表標題 Ultrastructural localization analysis of Plasmodium falciparum merozoite proteins using AGIA tag-monoclonal antibody system
3. 学会等名 International Congress of Parasitology (ICOPA) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島英造、カノイ バーナード、坪井敬文
2. 発表標題 熱帯熱マalaria原虫感染赤血球 VSA 網羅的タンパク質ライブラリーによる防御抗原の探索
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 長岡ひかる、福島晃久、坪井敬文、高島英造
2. 発表標題 熱帯熱マラリア原虫メロゾイト侵入機構解明に向けた原虫増殖活性を有する抗 Riprモノクローナル抗体の作出
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 森田将之、カノイ バーナード、新澤直明、窪田理恵、竹田浩之、澤崎達也、坪井敬文、高島英造
2. 発表標題 AGIA タグシステムによるマラリア原虫タンパク質の超微細局在解析
3. 学会等名 第91回日本寄生虫学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛媛大学プロテオサイエンスセンター http://www.pros.ehime-u.ac.jp
--

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	竹田 浩之 (Takeda Hiroyuki) (40609393)	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・准教授 (16301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	高島 英造 (Takashima Eizo) (50366762)	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・准教授 (16301)	

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			
	PATH	NIAID	State University of New York	他1機関
米国				
ドイツ	EVI			
ポルトガル	iBET			
オーストラリア	WEHI	Burnet Institute	University of Melbourne	
ケニア	Mount Kenya University			