

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460505

研究課題名(和文)トキソプラズマ性網脈絡膜炎のプロテオーム解析 バイオマーカーの探索

研究課題名(英文)Proteome analysis of toxoplasmic retinochoroiditis-a quest of biomarker

研究代表者

野呂瀬 一美 (Norose, Kazumi)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：30156244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：経口感染によるトキソプラズマ性網脈絡膜炎(本症)のマウスモデルを作成し、眼底写真撮影・蛍光眼底造影を行ない、ヒトにおける本症に類似している所見を得た。さらにこのマウスモデルを用い、前房水や髄液・血清中の様々なサイトカインやケモカインの動態を解析し、前房水と髄液中で感染後著明に増加した分子を同定した。また、網膜より抽出したたんぱく質を2次元電気泳動し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で測定し、感染前後で増減するたんぱく質を同定した。これらの分子は本症の病態に核心的な役割を担っていることが示唆され、これらの分子を測定することは、本症の早期診断に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：We established successfully a murine model of ocular toxoplasmosis (OT) infected perorally. Observations with fundus camera and fluorescein angiogram revealed that this model resembled with the human OT. The levels of cytokines and chemokines in aqueous humor, cerebrospinal fluid and serum were investigated and some molecules were identified to increase significantly after infection. In addition, some specific proteins were identified to either increase or decrease 2-fold after infection by the analysis on mouse retina using two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. It is suggestive that these molecules may play pivotal roles in the pathogenesis of OT and that analyzing these molecules is helpful to diagnose human OT during its early stage.

研究分野：寄生虫学

キーワード：トキソプラズマ トキソプラズマ性網脈絡膜炎 プロテオーム解析 バイマーカー

1. 研究開始当初の背景

トキソプラズマ性網脈絡膜炎(本症)は細胞内寄生原虫トキソプラズマ(終宿主はネコ)による感染症で、眼球特に網膜・ブドウ膜を障害し失明原因の一角を占める。眼球には血液網膜柵が存在するため本症の診断は血清抗体価の上昇のみでは不可能であり、前房水・硝子体中からトキソプラズマ DNA を PCR 法で増幅することによりなされてきた。しかし、本症が日和見感染であるため DNA の存在のみでは確定診断や病態把握ができない。また、後部ブドウ膜炎であるため生検は技術的に困難である。以上より本症の発症機序の解明による早期診断可能なバイオマーカーや早期治療に役立つ分子標的治療の開発が急務である。本症は、免疫抑制状態で劇症化し、感染防御機構にはインターフェロンガンマ(IFN- γ)が重要な役割を担っている。我々は網膜には炎症性細胞が多数浸潤しており、これらの細胞浸潤には IFN- γ 、ケモカイン・ケモカインレセプター、接着因子が関与していることを動態解析している。

疾患の生体内での種々の経過の殆どはタンパク質によって統御されている。近年、ゲノム科学の発展により、遺伝子レベルでの生命現象の機序や疾患の原因が解明されてきたが、今後はゲノム科学の成果を踏まえたタンパク質レベルの疾患発症機序の解明や、診断・治療への応用が求められる。しかし、本症のタンパク質レベルの研究は未だなされていない。個々のタンパク質の定性的な構造や機能解析、タンパク質複合体や機能タンパク質の相互作用の複雑さを解析することは、より詳細な疾患発症機序のダイナミクスの理解に繋がり、効率的な診断手法や治療法を開発する上で不可欠である。最近、質量分析計(MS)の目覚ましい進歩に伴い、生体試料中の微量なタンパク質の同定も可能となった。プロテオーム解析により本症の発症機序の解明や早期診断に役立つバイオマーカーの開発、さらに分子標的治療に直結するタンパク質の同定が可能になると思われる。

2. 研究の目的

(1)本症の発症機序や病期・再発に關与するタンパク質を網羅的に解析し同定する。

(2)前房水や硝子体中のバイオマーカーを探索し、選別する。

(3)分子標的治療に寄与するタンパク質を探索し同定する。

3. 研究の方法

(1)トキソプラズマを WT の感染感受性(C57BL/6)に感染させ、感染前、感染後2週目及び4週目に眼底写真撮影と蛍光眼底造影を行い、動物モデルを確立する。感染後4週目には眼球を摘出し、病理学的解析及び免疫病理学的解析を行う。

(2)感染前と感染後4週目に、前房水、脳脊髄液、血清を採取し、multiplex bead 法でサイトカイン・ケモカイン等の濃度を測定し、感染前後の濃度の比較、及び前房水中濃度と

髄液中や血清中の濃度を比較する。

(3)感染後4週目に眼底写真撮影により、感染成立の有無を確認し、感染成立しているマウスの心臓より PBS 灌流後、眼球を摘出し網膜を剥離し、タンパク質を抽出する。未感染マウスの網膜からも同様にタンパク質を抽出し、二次元電気泳動によるゲルベース及び MS ベースによるタンパク質の網羅的同定を合わせて行い、本症の発症・感染時期・再発等に關与するタンパク質を探索し、バイオマーカー候補タンパク質とする。

4. 研究成果

自然な感染経路である経口感染による本症のマウスモデルを作成し、眼底写真撮影・蛍光眼底造影を行なったところ、網膜に軟性白斑や網脈絡膜炎の炎症、網膜血管の怒張・蛇行、血管炎、蛍光色素の漏出が確認された。これらの所見は感染後4週目には軽減し、軟性白斑は硬性白斑となり、網膜血管の怒張・蛇行は軽微となった(図1)。

眼底写真と蛍光眼底造影-1

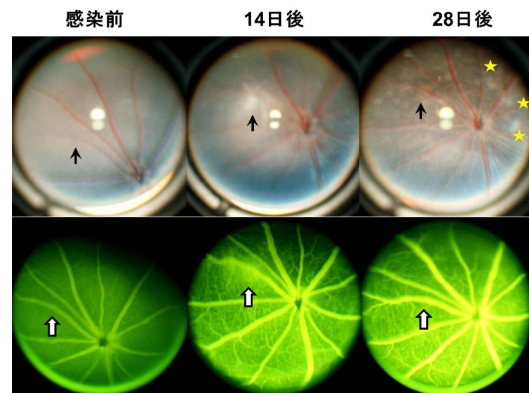


図1

これらの所見はヒトにおける本症に類似していることが示された。さらにこのマウスモデルを用い、前房水や髄液・血清中の様々なサイトカインやケモカインの動態を multiplex bead 法で解析したところ、IFN- γ 、IL-12(p40)、IL-10、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、CCL2/MCP-1、CCL3/MIP-1 α 、CCL4/MIP-1 β 、CCL5/RANTES、CXCL1/KC の濃度は前房水と髄液中で感染後著明に増加した。血清中では IL-17A の濃度が感染後有意に減少した以外、変化は認められなかった(図2)。

これらのサイトカインやケモカインの前房水や髄液中の濃度は IL-10 と IL-1 β 以外、血清中の濃度より高値であったことより、これらの分子は血清中からの漏出ではなく、眼内および脳内で産生されていることが示された。以上の結果より、これらのサイトカインやケモカインは本症の病態に核心的な役割を担っていることを明らかにした。

さらに、感染前後の網膜から抽出したタンパク質を2次元電気泳動し、184個のスポットが得られた。感染前後で発現の差が2倍以上で有意差が0.05以下の蛋白質に焦点を当て、ゲル内消化を行い、液体クロマトグラ

フ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で測定後データベース検索の結果、感染後2倍以上上昇したタンパク質8種類、2倍以上減少した45種類のタンパク質を同定した。

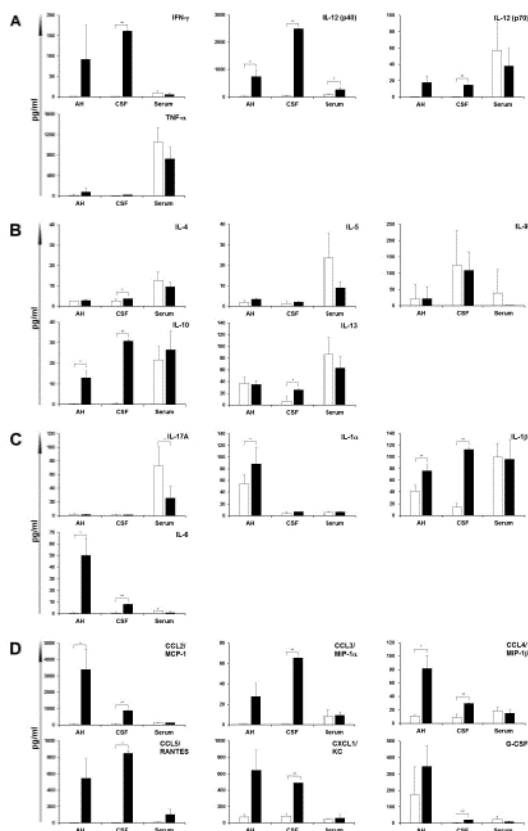


図2

これらの分子を測定することは、本症の早期診断に役立つことが示唆され、早期治療に直結することが期待された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 48 件)

1. Nakajima N, Norose K (5 番目), 他 4 名. Rosai-Dorfman disease and uveitis. *Eur. J. Dermatol.* in press 査読有
2. Fukumoto T, Norose K(6 番目), 他 7 名. Cutaneous Rosai-Dorfman disease associated with uveitis. *Eur J Dermatol.* 27(1):85-86, 2017. doi:10.1684/ejd.2016.2885. 査読有
3. Mizuno S, Satoh M(5 番目), 他 5 名. Dioleoyl-phosphatidic acid selectively binds to α -synuclein and strongly induces its aggregation. *FEBS Lett.* 591(5):784-791, 2017. doi:10.1002/1873-3468.12592. 査読有
4. Satoh M, 他 11 名. Immune-complex level of cofilin-1 in sera is associated with cancer progression and poor prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 108:795-803, 2017. doi:10.1111/cas.13181. 査読有
5. Matsumura T, 他 9 名, Hiwasa T. Circulating anti-coatomer protein complex subunit epsilon (COPE) autoantibodies as a potential biomarker for cardio- and cerebro-vascular events in patients with obstructive sleep

- apnea. *J Clin Sleep Med.* 13(3), 393-400, 2017. doi:10.5664/jcsm.6488. 査読有
6. Iwadate Y, Hiwasa T(7 番目), 他 7 名. The pluripotent stem-cell marker alkaline phosphatase is highly expressed in refractory glioblastoma with DNA hypomethylation. *Neurosurgery.* 80(2):248-256, 2017. doi:10.1093/neuros/nyw026. 査読有
7. Nakamura R, 他 50 名, Hiwasa T. An anti-deoxyhypusine synthase antibody as a marker of atherosclerosis-related cerebral infarction, myocardial infarction, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. *SM Atheroscler J;* 1(1): 1001, 2017.(doi 番号は無し) 査読有
8. Belal US, Norose K, 他 7 名. Quantitative assessment of the effects of sulfamethoxazole on *Toxoplasma gondii* loads in susceptible WT C57BL/6 mice as an immunocompetent host model. *Parasitol Int* 65(1):1-4, 2016. doi:10.1016/j.parint.2015.09.004 査読有
9. Motomura A, Norose K, 他 9 名. Forensic study of *Schistosoma japonicum* eggs found in an autopsy case. *Parasitol Int* 65(3): 285-287, 2016. doi:10.1016/j.parint.2016.02.008 査読有
10. Sumi M, Norose K, 他 11 名. Clinical characteristics and computed tomography findings of pulmonary toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 104(6):729-740, 2016. doi:10.1007/s12185-016-2077-0 査読有
11. 栗原太郎, 野呂瀬一美(13 番目), 他 12 名. 早期診断・早期治療を行い救命しえた臍帯血移植後の播種性トキソプラズマ症 臨床血液 57: 736-741, 2016. doi: 10.11406/rinketsu.57.736. 査読有
12. Sueyoshi S, Satoh M(3 番目), 他 6 名. Fractionation of gamma-glutamyltransferase in patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 8(36):1610-1616, 2016. doi:10.4254/wjh.v8.i36.1610. 査読有
13. Ogawa S, Satoh M(6 番目), 他 6 名. Enhancing analysis throughput, sensitivity and specificity in LC/ESI-MS/MS assay of plasma 25-hydroxyvitamin D3 by derivatization with triplex 4-(4-dimethylaminophenyl)-1,2,4-triazoline-3,5-dione (DAPTAD) isotopologues. *J Pharm Biomed Anal.* 136:126-133, 2016. doi:10.1016/j.jpba.2016.11.030. 査読有
14. Hashida T, Satoh M(3 番目), 他 5 名. Proteome analysis of hemofilter adsorbates to identify novel substances of sepsis: a pilot study. *J Artif Organs.* 20:132-137, 2016. doi:10.1007/s10047-016-0936-3 査読有
15. Kikuchi W, Satoh M(6 番目), 他 8 名. Fibrinogen alpha C chain 5.9 kDa fragment (FIC5.9), a biomarker for various

- pathological conditions, is produced in post-blood collection by fibrinolysis and coagulation factors. *Clin Proteomics*. 13:27, 2016. doi:10.1186/s12014-016-9129-6 査読有
16. Kobayashi S, Hoshino T, Hiwasa T, Satoh M, 他 8 名. Anti-FIRs (PUF60) auto-antibodies are detected in the sera of early-stage colon cancer patients. *Oncotarget*. 7(50):82493-82503, 2016. doi:10.18632/oncotarget.12696. 査読有
 17. Arai MA, Satoh M(7 番目), 他 7 名. Valosin-containing Protein is a Target of 5'-l Fuligocandin B and Enhances TRAIL Resistance in Cancer Cells. *ChemistryOpen*. 5(6):574-579, 2016. doi: 10.1002/open.201600081. 査読有
 18. Sogawa K, Satoh M(4 番目), 他 14 名. Identification of a novel serum biomarker for pancreatic cancer, C4b-binding protein α -chain (C4BPA) by quantitative proteomic analysis using tandem mass tags. *Br J Cancer*. 115(8):949-956, 2016. doi: 10.1038/bjc.2016.295. 査読有
 19. Higashi T, Satoh M(7 番目), 他 6 名. A Method for Simultaneous Determination of 25-Hydroxyvitamin D3 and Its 3-Sulfate in Newborn Plasma by LC/ESI-MS/MS after Derivatization with a Proton-Affinitive Cookson-Type Reagent. *Mass Spectrom (Tokyo);5(Spec Iss):S0051*, 2016. doi: 10.5702/massspectrometry.S0051. 査読有
 20. Satoh M, 他 6 名. Development and validation of the simultaneous measurement of four vitamin D metabolites in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications. *Anal Bioanal Chem*. 408(27):7617-7627, 2016. doi: 10.1007/s00216-016-9821-4 査読有
 21. Kobayashi S, Hiwasa T(3 番目), Satoh M(4 番目), 他 9 名. Anti-FIRs (PUF60) auto-antibodies are detected in the sera of early-stage colon cancer patients. *Oncotarget* 7(50): 82493-82503, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12696. 査読有
 22. Hiwasa T, 他 22 名. Elevated adiponectin antibody levels in sera of patients with atherosclerosis-related coronary artery disease, cerebral infarction, and diabetes mellitus. *J Circ Biomark* 5:8, 2016. doi: 10.5772/63218 査読有
 23. Miyagi T, Norose K(5 番目), 他 16 名. Successful treatment of toxoplasmic encephalitis diagnosed early by polymerase chain reaction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: two case reports and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 17(4):593-598, 2015. doi:10.1111/tid.12401. 査読有
 24. Abdel-Hafeez EH, 他 4 名, Norose K. Polymerase Chain Reaction: A Better Method for Diagnosing Chronic *Schistosoma mansoni* Infections. *Trop Med Health*. 43(4):205-209, 2015. doi:10.2149/tmh.2015-22. 査読有
 25. Maeda H, Satoh M(10 番目), 他 11 名. Urinary albumin and transferrin as early diagnostic markers of chronic kidney disease. *J Vet Med Sci*. 77(8):937-943, 2015. doi: 10.1292/jvms.14-0427. 査読有
 26. Matsushita K, Satoh M(6 番目), 他 21 名. Haploinsufficiency of the c-myc transcriptional repressor FIR, as a dominant negative-alternative splicing model, promoted p53-dependent T-cell acute lymphoblastic leukemia progression by activating Notch1. *Oncotarget*. 6(7):5102-5117, 2015. doi:10.18632/oncotarget.3244 査読有
 27. Beppu M, Satoh M(7 番目), 他 7 名. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. 279:7-10, 2015. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.12.017.
 28. Ogita M, Satoh M(4 番目), 他 11 名. Increased cell proliferation and differential protein expression induced by low-level Er:YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts: proteomic analysis. *Lasers Med Sci*. 30(7):1855-1866, 2015. doi:10.1007/s10103-014-1691-4. 査読有
 29. Kazami T, Satoh M(3 番目), 他 6 名. Nuclear accumulation of annexin A2 contributes to chromosomal instability by coilin-mediated centromere damage. *Oncogene*. 34(32):4177-4189, 2015. doi: 10.1038/onc.2014.345. 査読有
 30. Machida T, 他 7 名, Hiwasa T. Identification of stroke-associated-antigens via screening of recombinant proteins from the human expression cDNA library (SEREX). *J Transl Med*. 13:71, 2015. doi:10.1186/s12967-015-0393-4. 査読有
 31. Goto K, 他 26 名, Hiwasa T. Identification of cerebral infarction-specific antibody markers from autoantibodies detected in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Mol Biomark Diagn* 6:2, 2015. doi:org/10.4172/2155-9929.1000219 査読有
 32. Shimada H, 他 11 名, Hiwasa T. Elevated serum antibody levels against cyclin L2 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Sci Ther*. 7:60-66, 2015. doi:org/10.4172/1948-5956.1000326 査読有
 33. Kuroiwa N, 他 3 名, Hiwasa T. Up-regulation of growth-inhibitory or tumor suppressive genes by overexpression of C/EBP α or C/EBP β in ras-transformed NIH3T3 cells. *Integr Mol Med* 2:150-157, 2015 doi: 10.15761/IMM.1000131 査読有
 34. Muto M, Hiwasa T(3 番目), 他 8 名. Novel serum autoantibodies against talin1 in

- multiple sclerosis: Possible pathogenetic roles of the antibodies. *J Neuroimmunol.* 284:30-36, 2015. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.05.005. 査読有
35. Hiwasa T, 他 6 名. Identification of the p53-responsive element in the promoter region of the human decorin gene. *Mol Biol.* 4:1, 2015. doi:org/10.4172/2168-9547.1000124 査読有
36. Hiwasa T, 他 26 名. Association of serum antibody levels against TUBB2C with diabetes and cerebral infarction. *Gratis J Biomed Sci.* 1:49-63, 2015. doi:10.18314/gjbs.vli2.27 査読有
37. Hirono S, Hiwasa T(4 番目), 他 5 名. Role of Evaluating MGMT Status and 1p36 Deletion in Radiosurgery-Induced Anaplastic Ependymoma That Rapidly and Completely Resolved by Temozolomide Alone: Case Report and Review of the Literature. *J Neurol Surg Rep.* 76(1):e43-7, 2015. doi:10.1055/s-0034-1396657. 査読有
38. Kano M, Hiwasa T(7 番目), 他 7 名. Exogenous expression of FIR demonstrated TP53-independent cell-killing effect and enhanced antitumor activity of carbon-ion beams. *Gene Ther.* 23:50-56, 2015. doi:10.1038/gt.2015.84 査読有
39. Hiwasa T, 他 29 名. Elevated levels of autoantibodies against ATP2B4 and BMP-1 in sera of patients with atherosclerosis-related diseases. *Immunome Res.* 11:97, 2015. doi:org/10.4172/1745-7580.1000097 査読有
40. Dong M, Hiwasa T, 他 6 名. Protein kinase C α -mediated cytotoxic activity of inupatorolide B from *Inula cappa* DC. In HeLa cells. *Int J Oncol.* 47(5):1839-1844, 2015. doi:10.3892/ijo.2015.3172. 査読有
41. Sato S, Norose K(5 番目), 他 4 名. Congenital toxoplasmosis from a mother with type 2 diabetes mellitus: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 40(11):2158-2161, 2014. 査読有
42. Mohamed RM, Norose K(4 番目), 他 3 名. Human Cystic Echinococcosis in the Nalut District of Western Libya: A Clinico-epidemiological Study. *Trop Med Health* 42(4):177-184, 2014. 査読有
43. Nishimura M, Satoh M, 他 2 名. How proteomic ApoE serotyping could impact Alzheimer's disease risk assessment: genetic testing by proteomics. *Expert Rev Proteomics.* 11(4):405-407, 2014. doi:10.1586/14789450.2014.936390. 査読有
44. Sawai S, Satoh M, 他 15 名. Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 83:113-7, 2014 doi:10.1212/WNL.0000000000000566. 査読有
45. Rahmutulla B, Satoh M(3 番目), 他 8 名. Alternative splicing of FBP-interacting repressor coordinates c-Myc, P27Kip1/cyclinE and Ku86/XRCC5 expression as a molecular sensor for bleomycin-induced DNA damage pathway. *Oncotarget.* 5(9):2404-2417, 2014. doi:10.18632/oncotarget.1650 査読有
46. Segawa S, Satoh M(8 番目), 他 12 名. Direct application of MALDI-TOF mass spectrometry to cerebrospinal fluid for rapid pathogen identification in a patient with bacterial meningitis. *Clin Chim Acta.* 435:59-61, 2014. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.024. 査読有
47. Adachi-Hayama M, Hiwasa T(5 番目), 他 6 名. Circulating anti-filamin C autoantibody as a potential serum biomarker for low-grade gliomas. *BMC Cancer.* 14:452, 2014. doi:10.1186/1471-2407-14-452. 査読有
48. Morii S, 他 5 名, Hiwasa T. Inhibition of cell growth by nuclear receptor COUP-TFI: possible involvement of decorin in growth inhibition. *Biochem. Physiol.* S4, S4-001, 2014. doi:10.4172/2168-9652.S4-001 査読有 [学会発表](計 19 件)
1. 星岡佑美、野呂瀨一美(5 番目)、他 4 名. 法医解剖前 CT において小腸内に条虫の存在が示唆された無鉤条虫症の 1 例. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会 2017 年 6 月 24 日 国立国際医療研究センター (東京都新宿区)
2. 古矢裕樹、野呂瀨一美(7 番目)、他 5 名. 全身性エリテマトーデス(SLE)再燃時に播種性トキソプラズマ症の診断に至った一例. 第 28 回日本臨床寄生虫学会大会 2017 年 6 月 24 日 国立国際医療研究センター (東京都新宿区)
3. 李 可歆、野呂瀨一美(4 番目)、他 2 名. 眼トキソプラズマ症:マウスモデルにおける前房水中サイトカイン・ケモカイン解析 髄液および血清との比較 第 86 回日本寄生虫学会大会 2017 年 5 月 28 日-29 日, 北海道大学学術交流会館 (北海道札幌市)
4. 馮 雪、野呂瀨一美(3 番目)、(他 2 名). シトクロム c 酸化酵素サブユニット 1 遺伝子を標的とした PCR による新規トキソプラズマ病診断法の検討 第 86 回日本寄生虫学会大会 2017 年 5 月 28 日-29 日, 北海道大学学術交流会館 (北海道札幌市)
5. 幕内陽介、野呂瀨一美(11 番目)、他 13 名. 早期確定診断に nested PCR 法が有用であった、HLA 半合致同種造血幹細胞移植後に生じたトキソプラズマ脳炎の一例. 第 39 回 日本造血細胞移植学会総会 2017 年 3 月 2 日-4 日 くにびきメッセ・島根県民会館 (島根県松江市)
6. 眞弓あずさ、野呂瀨一美(11 番目)、他 11 名. 同種造血幹細胞移植後に神経症状を呈し経過中に増悪した一例～トキソプラズ

- マ症と中枢神経系 EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患 ~ 第 39 回 日本造血細胞移植学会総会 2017 年 3 月 2 日 - 4 日 くにびきメッセ・島根県民会館 (島根県松江市)
7. 鷲野巧弥、野呂瀬一美(10 番目)、他 10 名。脳原発悪性リンパ腫を合併したトキソプラズマ脳炎の再発例 AIDS 学会学術集会 2016 年 11 月 24 日 - 26 日 かがしま県民交流センター (鹿児島県鹿児島市)
 8. 新谷光央、野呂瀬一美(7 番目)、他 5 名。妊娠中の母体トキソプラズマ IgG Avidity が高値であったにも関わらず先天性トキソプラズマ症の診断に至った 2 例。第 27 回日本臨床寄生虫学会大会 2016 年 6 月 18 日 しいのき迎賓館 (石川金沢市)
 9. 住昌彦、野呂瀬一美(4 番目)、他 11 名。造血幹細胞移植後トキソプラズマ肺炎・播種性トキソプラズマ症の臨床的特徴の検討 第 38 回日本造血細胞移植学会総会 2016 年 3 月 4 日 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)
 10. 那須野 将、野呂瀬一美(13 番目)、他 12 名。早期診断・早期治療を行い救命し得た、臍帯血移植後の播種性トキソプラズマ症 第 38 回日本造血細胞移植学会総会 名古屋国際会議場 2016 年 3 月 4 日 (愛知県名古屋市)
 11. Feng Xue, Kazumi Norose (6 番目)、他 4 名。Establishment of a murine model of malarial retinopathy 第 85 回日本寄生虫学会総会 2016 年 3 月 19 日 - 20 日 宮崎市民プラザ (宮崎県宮崎市)
 12. 彦坂 健児、野呂瀬一美(4 番目)、他 3 名。マラリア原虫の遺伝子点変異によるアトバコン耐性獲得様式の解明 第 85 回日本寄生虫学会総会 2016 年 3 月 19 日 - 20 日 宮崎市民プラザ (宮崎県宮崎市)
 13. Satoh M. The role of mass spectrometry in clinical laboratory: focusing on vitamin D testing. The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science - IFBLS 2016 2016 年 8 月 31 日 - 9 月 4 日 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)
 14. Satoh M, 他 6 名。Development and validation of simultaneous measurement of four vitamin D metabolites in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory. The Official 68th AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo (国際学会) 2016 年 7 月 31 日 - 8 月 4 日 Pennsylvania Convention Center (USA, Pennsylvania, Philadelphia)
 15. 日和佐隆樹、他 8 名。動脈硬化症の患者血清において上昇する抗体マーカー ATP2B4 . 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日 - 12 月 2 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
 16. 本村あゆみ、野呂瀬一美、他 2 名。法医解

剖において発見された日本充血吸虫ランの法医学的考察 第 85 回日本臨床寄生虫学会 2015 年 6 月 20 日 栃木県総合文化センター (栃木県宇都宮市)

17. Tetsuya Mitsunaga, 他 3 名, Kazumi Norose. Peyer's patches are the primary invasion sites of *Toxoplasma gondii* regardless of the host immune status. 第 84 回日本寄生虫学会大会 2015 年 3 月 21 日 - 22 日 東京 杏林大学三鷹キャンパス (東京都三鷹市)
18. 松浦潤、野呂瀬一美(5 番目)、他 4 名。メトトレキセート内服中にトキソプラズマ脳症の発症が疑われた 1 例 第 102 回日本神経学会近畿地方会 2015 年 7 月 4 日 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪) (大阪府大阪市)
19. 岡田隆宏、他 15 名、野呂瀬一美。Early diagnosis of toxoplasmosis after CBT by PCR analysis of peripheral blood 第 77 回日本血液学会学術集会 2015 年 10 月 16 日 ~ 18 日 石川県立音楽堂、他 (石川県金沢市)

〔図書〕(計 1 件)

野呂瀬一美 今日の治療指針 私はこう治療している 医学書院 2016 年 総ページ数 2096

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 「動脈硬化の検出方法」

発明者: 黒田英行、中村利華、富吉郷、日和佐隆樹

権利者: 千葉大学及び藤倉化成株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2016-222657 号

出願年月日: 平成 28 年 11 月 15 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/infection-hostdefense/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

野呂瀬 一美 (NOROSE, Kazumi)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号: 30156244

(2) 研究分担者

佐藤 守 (SATO, Mamoru)

千葉大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号: 20401002

日和佐 隆樹 (HIWASA, Takaki)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号: 30260251