

6. 寄生動物部

部長 野崎智義

概要

当部は、原虫及び蠕虫による感染症全般に係る基礎ならびに応用研究を行っている。疾患対象としては、赤痢アメーバ、ジアルジア、クリプトスポリジウム、ミクロスポリジアなどの腸管寄生性の原虫、アカントアメーバ等自由生活性アメーバ等原虫、マラリア原虫などの単細胞真核生物である原虫(原生生物)による感染症と、条虫・回虫・肺吸虫・アニサキス・エキノコックス症など、多細胞真核生物である蠕虫による感染症が挙げられる。国内外のこれら寄生虫感染症の現況把握のために、疫学・分子疫学調査を行った。また、これら寄生虫感染症に対する検査・診断法の開発・評価、治療法の創成に繋がる基盤的な研究を行った。同時に、寄生虫感染症の病理と寄生・病原機構の分子レベルでの理解を目指した基礎研究を行った。また、各寄生虫に関する依頼検査、レファレンス業務、研修、国際協力活動を行った。

第一室では、腸管原虫症、特に赤痢アメーバ症・ジアルジア症・クリプトスポリジウム症・ミクロスポリジア症の診断法開発や分子疫学研究を行った。また赤痢アメーバの病原機構の統合的解明を目指し、膜輸送やオミクス研究を開始した。同時に、原虫特異的代謝経路を標的とした創薬研究を行った。また、自由生活性アメーバの起こす角膜炎ならびにこれに媒介される細菌感染症に関する疫学・分子疫学・病因学的な研究を行った。

第二室では、食品媒介性寄生蠕虫と動物由来寄生蠕虫を軸にした研究を行った。前者に関しては、肺吸虫、アニサキス亜科線虫、裂頭条虫、テニア属条虫の分子系統解析、ならびに遺伝子鑑別法の開発を行った。また、臨床病理標本内に見出される寄生蠕虫についても遺伝子解析法を導入した研究を行った。テニア症、裂頭条虫症、肺吸虫症に関しては、海外の流行地における疫学情報の収集や寄生虫研究材料の採取も行った。後者に関しては、多包条虫の汚染地域拡大防止やアライグマ回虫による幼虫移行症の発生予防と監視を目的にした調査研究を行った。中国とチリにおいて単包虫症の状況調査を行った他、食肉衛生検査所を対象に分子病理診断に関する研修事業も行った。一方、幼虫移行症として重要なトキ

ソカラ症の血清診断法に関して、イヌ回虫幼虫抗原に対する合成ペプチド抗原、あるいはレコンビナント抗原を用いた迅速診断キットの開発を行った。

第三室では、国際的に重要な寄生虫症、マラリア、住血吸虫症を主な研究対象とした。マラリアや住血吸虫症は、現在は専ら輸入感染症として問題になっているが、国内にベクターとなる蚊や陸生貝が生息しており、今後、日本でも再興感染症となる可能性を否定できない。そこで、浸淫地との交流拡大や気候・環境変化に伴う日本への侵入・感染拡大の可能性を検討し、数理モデルも利用して、効果的対策に関する研究を行った。また、これらの病原体の国内侵入と蔓延を阻止するのに利用可能な検査・診断法の研究を重点的に進め、研究成果の一部は改変され、実際に途上国での寄生虫症対策にも応用された。

研究費としては厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興研究事業費、顧みられない病気に関する研究等)、文部省科学研究費補助金、ヒューマンサイエンス財団政策創薬総合研究事業費等を取得した。人事面では7月1日付けで野崎智義が新部長として、10月1日付けで津久井久美子が主任研究官として赴任し、新しい研究体制を構築した。再任用職員として、川中正憲、古屋宏二、客員研究員として影井昇、Felipenas F. Natividad、亀井喜世子、千種雄一、河合覚、松田肇、協力研究員として下河原理江子、黒木俊郎、荒川京子、小村麻子、高岡紀子、佐藤暖、岡田麻美、Youngah Lee、Avik Kumar Mukherje、Jeelani Ghulam、Ahmad Bilal Andrabi Syed、Bethel Kwansa-Bentum、Mohammed Essa Marghany Tolba、流動研究員として梅原梓里、三田村文香、坪井久美子、研究生として Mohammad Abu Yousuf、Afzal Husain、Aleyla Escueta de Cadiz、Gil Mallari Penuliar、臨時研究補助員として榎田京子、森有加、中曽根英子、村上裕子、古川教らが在籍し、研究等に従事した。

業績

調査・研究

I. 診断法・検出法の開発

寄生動物部

1. 原虫症診断法・検出法の開発

(1) 免疫クロマト法による原因不明下痢症例からの原虫の検出

昨年に引き続き、感染症発生動向調査で感染性胃腸炎と診断され、病原体検査ではウイルス及び細菌のいずれも検出されなかった原因不明検体に関して、免疫クロマト法を用いてクリプトスポリジウムおよびジアルジア検出を試みた。新たな地域での調査においても原虫類が数%の割合で検出され、10歳以下の低年齢層での感染が統計以上の状況にあることが示唆された。下痢症における原虫検査の必要性は高いが、それをルーチン的に可能にする方法が不足していることが実態把握に影響を及ぼしていると考えられ、コスト、迅速性に見合う検査法の開発が重要課題と考えられた。[八木田健司、泉山信司、浅野由紀子(愛媛県衛生研究所)、佐々木美江(宮城県保健環境センター)、村上光一(福岡県保健環境研究所)]

(2) ジアルジア迅速診断検査法の開発

国内外で重要な消化管寄生性原虫症であるジアルジア症に関しては、汎用性、迅速性、またコスト性に優れた検査法が求められている。ラテックス凝集法はその一つの方法になると考えられ、市販抗ジアルジア抗体を利用してラテックス試薬を試作し、その反応特性を調べることで本法の有用性を検討した。その結果、動物あるいはヒトの糞便検体に対してジアルジア感染陽性検体を凝集反応で判定することが可能であった。特性としては比較的特異性は良いものの、イムノクロマト法に比べて感度は低いという結果を得た。抗体の改良により、感度向上が見込まれるものと考えられた。[八木田健司、権平文夫(デンカ生研)]

(3) クリプトスポリジウムのリアルタイム RT-PCR によるオーシストの検出

河川水等水系より検出されるクリプトスポリジウムの生残性を、リアルタイム定量PCR法(Cycleave法)を用いて定量的に測定する方法を確立した。18S rRNAを標的にPCR反応系を構築し、合成遺伝子に対して $10\sim 10^6$ コピー相当量で検量線を作成し、10コピー相当までの検出感度があることを確認した。さらに感染動物より採取した新鮮オーシストを用いて、 $1\sim 10^4$ のオーシスト数で検量線を作成し、

良好な直線性($R^2=0.9835$)をみた。感度はオーシスト1個、 $CT=30.95$ ($n=5$)であった。これにより、河川水等より検出されたオーシストにおけるその生残率を算出することが可能と考えられた。[八木田健司、泉山信司、村上裕子]

(4) 環境水中のクリプトスポリジウム検出のための RT-LAMP 法の検討

厚生労働省「水道水中のクリプトスポリジウム等対策指針(健康水発第0330005号別添,平成19年3月30日)」では、水中のクリプトスポリジウムの検出法として、試料水を濃縮、精製後に蛍光抗体染色を行い、顕微鏡観察により行うことが示されている。しかし、顕微鏡観察には熟練が必要であり、検査に長時間かかる等の問題点がある。当該研究ではより簡便で迅速な検査法として、クリプトスポリジウムを対象としたLAMP法及びRT-LAMP法を開発してきた。本年度は種々の環境水を用いてこれらの実用性を評価した。RT-LAMP法の感度を改めて検証した結果、0.006オーシスト/チューブ程度の感度があることを示した、この高感度RT-LAMP法を河川水に適用し性能を確認した。[猪又明子(東京都健康安全研究センター)、百田隆祥(栄研化学(株)生物化学研究所)、遠藤卓郎(細菌第一部)、泉山信司]

(5) 尿中抗体検出によるマラリア診断法の検証

ソロモン諸島のマラリア浸淫地で採取された尿を用い、協力研究者である伊藤誠らによって開発された尿を用いた熱帯熱マラリア原虫抗体検査法の有用性を検証した。最近1年間で確認できたマラリア感染歴でみると、熱帯熱マラリア原虫に対する尿中IgG抗体測定 Sensitivityは、80%となり、Specificityは約70%となった。特に10歳未満の若年層についてみると、尿中抗体価が陽性となった例の90%以上が、最近2年間の熱帯熱マラリア罹患が、顕微鏡による観察で確認された例だった。また、今年度の検査時に三日熱マラリア罹患が確認された例は、尿中IgG抗体検査で陰性となった。尿中の熱帯熱マラリア原虫抗体価の陽性率は、若年齢層で低く高齢層で高くなったが、このことは、マラリア対策の進展による、最近の感染機会の減少を反映していると思われる。尿中のマラリア抗体価の測定は、マラリア浸淫地におけるRapid assessmentや対策の効果判定にも応用できる可能性が指摘された。[大前比呂思、伊藤誠(愛知医大)、中澤港(群馬大)]

寄生動物部

銭 宝珍(浙江医学科学院・中国)]

(6) ハマダラカからのマラリア原虫検出法改良

ハマダラカからのマラリア原虫検出法改良については、ミトコンドリア・チトクローム b 遺伝子による PCR 法で、*Anopheles dirus* 体内のマラリア原虫スポロゾイトの検出を試みた。熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫を実験的に感染させた *An. dirus* (実験室にて継代飼育) の乾燥標本をタイの共同研究者より供与された。これらの標本を用いて、ミトコンドリア・チトクローム b 遺伝子を応用した PCR 法によるマラリア原虫スポロゾイト検出結果を米国 CDC より供与された CS-ELISA による結果と比較した。新規 PCR 法による結果は、三日熱マラリア、熱帯熱マラリアとも、標準となる CS-ELISA による結果と 90%程度一致した。また、非感染蚊で陽性と判断された例は、ELISA 及び PCR 法の両方で 1 例もみられなかった。さらに、検疫所の研究グループの協力して PCR 検査前の前処置を比較したところ、CTAB 法より QIAamp DNA Micro Kit (QIAGEN) による方法の方が高い検出率を示した。[大前比呂思、村主節雄 (香川大学)、飯塚信二 (神戸検疫所)、長谷山路夫 (成田空港検疫所)、Jetsumon Sattabongkot (Brapha University, Thailand)]

2. 蟻虫症診断法の開発

(1) 幼虫移行症(トキソカラ症)の迅速血清診断キットの開発

イヌ・ネコなどのペットから、あるいは牛レバーの生食によって感染するイヌ・ネコ回虫症(トキソカラ症)の診断は臨床所見に加え、血清検査が有用である。そこで、トキソカラ症の血清診断イムノクロマトキットの開発を行った。抗原としては、先にイヌ回虫幼虫の診断抗原のアミノ酸配列に基づいて作成した合成ペプチド抗原を用いたキットを試作した。[山崎 浩, 森 有加, 小林行治・小林 薫・福田健太(アドテック株式会社)]

(2) 肺吸虫症への適用に向けた尿診断法の検討

尿を検体とするマイクロ ELISA で、肺吸虫の感染が判定できるか検討した。佐賀県猟友会の会員 315 名の尿を調べると、4 名が陽性であった。主治医を介して 2 名の血清が届いたので、血中抗体の測定結果と比較して、尿診断法を評価した。まず尿中抗体価が低い 1 名は、血中抗体価も低く、肺吸虫の感染が否定された。他の 1 名は尿中抗体価・血中抗体価が高く、感染が肯定された。中国浙江省の患者 13 名の尿検体では、12 名が陽性と判定された。尿検査は肺吸虫症の診断法として有用であった。[杉山 広, 伊藤 誠(愛知医科大学),

(3) 病理組織標本を用いた寄生虫の分子同定法の開発

国内外の医療機関から寄生虫の依頼検査の中には、ホルマリン固定標本やパラフィン包埋標本が含まれているが、ホルマリン固定は DNA を分解するために、一般に DNA の増幅は困難である。しかし、DNA の抽出条件や PCR 条件を検討することによって、その寄生虫の種の鑑別が可能になってきた。平成 20 年度は皮膚生検組織内の二核顎口虫 (*Gnathostoma binucleatum*)、皮膚組織内の有棘顎口虫 (*Gnathostoma spinigerum*)、小腸組織内のアニサキス (*Anisakis simplex sensu stricto*)、肝組織内の単包虫 2 種 (*Echinococcus granulosus*, *Echinococcus canadensis*) と多包虫 (*Echinococcus multilocularis*) の他、宮崎肺吸虫 (*Paragonimus miyazakii*) や ウェステルマン肺吸虫 (*Paragonimus westermani*) の虫卵を分子同定することができた。[山崎 浩, 杉山 広, 森 有加, 梅原梓里]

(4) ProteinChip を用いたエキノコックス症早期診断バイオマーカーの検索

ヒトのエキノコックス症には、多包虫症と単包虫症があり、とくに多包虫症は難治性で致死率が高い。しかし、早期に診断され、治療が行われれば、完治し、予後も良好であることから、感染早期の診断が重要である。現在、エキノコックス症の診断は画像検査や血清検査によって行われているが、そのような検査で見逃される可能性もある。そこで、抗体検査に替わる感染早期に特徴的な診断マーカーを見出すことができれば、エキノコックス症の早期診断に役立つ。そこで、画像検査による早期の病態が明確な単包虫症について、診断マーカー検索を行った。単包虫症患者は中国青海省の流行地における疫学調査によって得られた患者、ならびに非感染者血清、それぞれ 20 検体を用いた。血清タンパクの profiling を Protein Chip を用いて行い、診断マーカー候補分子の検索と同定を行ったところ、診断マーカー候補が得られた。[山崎 浩, 川中正憲, 大前比呂思, 王 虎(中国青海省疾病予防中心・寄生虫病研究所), 余 森海(中国 CDC, 上海)]

(5) 尿中抗体検出による日本住血吸虫症の診断法の開発

住血吸虫症は長期にわたる経過をたどり慢性化し、また流行地では再感染を繰り返すことから感染状況の把握が困難で疾病コントロールの障害になっている。尿を用いた簡便、迅速かつ非侵襲的な診断法の開発を目して、先に日本住血吸虫

寄生動物部

(SJ)感染者の尿中に検出される特異抗体の特徴を明らかにし、SJ感染者の尿中には、血清中と同様、診断に役立つ事が十分に期待できる程度の高い抗体価が検出される事を報告してきた。本年度は、SJ成虫体の tegument に局在し、22.6kDaの理論分子量をもつ成分のレコンビナントタンパク(rSJA226)をSJ症の免疫診断に導入した。rSJA226は尿中の抗体検出に優れ、さらに治療後早急に陰性化する特徴を有していた。レコンビナントタンパクを用いた簡易診断法作出への応用が期待できた。[朝日博子、大前比呂思、田邊将信(慶応大)、山下隆夫(山形県立保健医療大)、太田伸生(東京医歯大)]

(6) 日本住血吸虫症の病態と検査診断結果に関する解析

寄生蠕虫症は、顧みられない熱帯感染症:Neglected

Tropical Diseases(NTDs)と国際的にされる疾患群の約半数を占めるが、現在、集団治療を中心とした対策の進展により、疫学的状況は世界的に大きく変化している。従って、今後の蠕虫症の検査診断技術の開発にあたっては、国際的に標準とされる糞便検査や現在一般的とされる補助診断法の意義を、集団治療の普及によって生じた最近の大きな疫学的変化の中で再検討することが重要である。そこで、集団治療による最近の morbidity 変化が顕著な日本住血吸虫症を対象として、住血吸虫感染者が示す病態や肝機能検査・免疫血清検査の異常を、プラジカンテルによる集団治療が本格化する前後した。フィリピン、レイテ島の Schistosomiasis Research Hospital の受診患者を1990年代と2000年代で経年的に比較すると、集団治療の進展によって、肝脾腫を示す例は顕著に減少し、神経症状を示す例が相対的に増加した。また、虫卵粗抗原を用いたELISA抗体価は、感染強度を表す糞便1g当たりの虫卵排泄数:Eggs per gram (EPG)との間には、なんの相関もみられなかったが、肝障害を示す群では高く、神経症状を示す群では低くなった。治療的介入が本格化すると、相対的に糞便中への虫卵排泄数が少ない感染例が多くなるが、そのような例に対しても、ELISAによる検査診断は有効であり、抗体価の変動は、morbidity 評価にも利用できる可能性がある。さらに、1991年、2000年の肝胆道系検査結果を比較すると、集団治療前の1991年には、多くの日本住血吸虫症患者で、aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP)の上昇がみられたが、集団治療後の2000年は、特に肝線維化と判断される例でASTやALPの上昇がみられるにとどまった。[大前比呂思、桐木雅史(獨協医大)]

II. 寄生虫症の同定・疫学・型別・分子疫学的研究、環境微生物学的調査

1. 原虫症の分子疫学的研究・調査

(1) 赤痢アメーバ臨床分離株の高解像度型別法の確立

tRNAの近傍にある短反復配列(short tandem repeat, tRNA-STR)をマーカーとして国内分離株の型別を行い、遺伝子型と病型との相関を検討した。国内の分離株は6種のtRNA-STRマーカーにより、高解像度で型別することが可能であり、無症候性、腸炎症例、肝膿瘍症例との相関の見られる遺伝子型別が発見された。[Aleyla Escueta de Cadiz, 八木田健司、津久井久美子、野崎智義、小林正規(慶応大)、橘裕司(東海大)、渡辺恒二(国立国際医療センター)]

(2) アカントアメーバ性角膜炎全国サーベイランスと分子疫学的研究

コンタクトレンズ関連の重症角膜炎であるアカントアメーバ角膜炎が近年増加傾向にあることから、その要因を解明すべく関連学会による全国サーベイランスと共同して分子疫学的な研究を開始した。これまでに検査マニュアルの作成とそれに準じた検査を試験的に行い、患者の角膜分離株と使用したレンズ保存液株のタイプが遺伝学的に一致すること、また同タイプが国外角膜炎起因アメーバと同一のタイプであること等の疫学的情報を得た。起因アメーバを分子生物学的に解析することで流行株や難治性、薬剤耐性タイプの特定が容易になるなど、発生予防、治療に有用な情報を得ることが期待される。[八木田健司、村上裕子、井上幸次(鳥取大)]

(3) *Legionella londinienis* の宿主の検索

レジオネラ属菌の中で非病原性種とされる *Legionella londinienis* は、浴槽水等で多量に検出されるにも関わらず、他の多くの菌種が宿主とする *Acanthamoeba* では細胞内増殖を示さない。このことから、本菌種は宿主生物を含め、他生物に依存せずに生息可能な特異な性質をもつ可能性が示された。この点を検証するため、他の宿主アメーバを広く検索したところ、高温耐性で浴槽水等から検出頻度の高い *Naegleria* 属のアメーバの中に *L. londinienis* の好適宿主が存在することが明らかとなり、宿主特異性が異なるものの本菌種がアメーバを宿主として浴槽内で増殖する根拠が示された。[八木田健司、泉山信司、倉 文明(細菌第一

寄生動物部

部)]

(4) 自由生活性アメーバ内共生（寄生）微生物に関する研究

Acanthamoeba 等自由生活性アメーバ類は、細菌、ウイルス、リケッチア、クラミジア等の細胞内共生微生物の宿主となることが知られている。レジオネラ、および一部のものについては呼吸器系疾患に関連していることが知られており、これらアメーバ内共生微生物のヒトへの健康影響は、今後の新興感染症研究の課題の一つになると考えられる。多くの共生微生物は培養不能であることから、共生アメーバ株の収集とその保管が重要である。共生微生物の解析を進めているが、*Parachlamydia-like* の微生物の共生等の結果が得られている。[八木田健司、村上裕子]

(5) ジアルジア症の遺伝子型解析

ジアルジア症は国内での集団感染例はないが、散発的な発生はこの数年間 100 例/年程度で推移しており、感染が持続している状態にある。輸入症例、飲料水、接触等の感染経路の寄与を明らかにするには情報を蓄積する必要がある。これに関連して神奈川県で捕獲されたイヌより検出されたジアルジア 2 例の遺伝子型解析を行った。試料の状態が必ずしも良好ではなく、従来の *gdh* 遺伝子では PCR 産物が得られなかったが、コピー数で有利な 18S rDNA の Nested-PCR により産物を得て、塩基配列より Assemblage C と型別した。この遺伝子型は専らイヌに認められるが、ヒトでの検出事例が海外で報告されており、ヒトへの感染性に注意する必要があると考えられた。[黒木俊郎(神奈川県衛生研究所)、八木田健司、泉山信司]

(6) ウサギ尿中ミクロスポリジア *Encephalitozoon cuniculi* 胞子検出の試み

Encephalitozoon cuniculi は人獣共通寄生虫 (zoonotic parasite) であり、ヒトへの感染がウサギとイヌから分子疫学的に示唆されている。ウサギからウサギへあるいはウサギからヒトへの伝播経路は尿を介して行われると考えられていることから、今回、44 頭のウサギから尿検体を採集し、遠心尿沈渣を用いて Cellufluor 染色を行ったところ、3 検体に陽性の結果を得た。確認のため、これら 3 陽性検体から常法により DNA を抽出し、*Encephalitozoon* 汎特異的および *E. cuniculi* 種特異的プライマーによる PCR—direct DNA sequencing を行ったところ 1 例のみが陽性となった。同様な結果は抗体を利用したビーズ法

による遺伝子検査からも得られた。本陽性検体の採取尿量はおよそ 1 ml であり、含まれる胞子の数は 5×10^7 と推定された。本陽性尿検体を排泄したウサギは弱齢であり一見健康であったことから、コロニー内流行の感染源として疫学的に興味深い一例と思われた。わが国の飼育ウサギにおける当該寄生虫の流行は拡大しており、今後、公衆衛生的観点から、監視のための更なる調査が必要と思われた。[朝倉登喜子、古屋宏二、五十嵐慎(帯広畜産大)、宇根有美(麻布大)、森田達志(日本獣医生命科学大)]

(7) ペット及び学校飼育ウサギ由来ミクロスポリジア

Encephalitozoon cuniculi の遺伝子型分析

ITS (internal transcribed spacer) 領域に基づく *E. cuniculi* の遺伝子型には I 型、II 型、III 型が知られており、主に I 型はウサギ、II 型はマウス、III 型はイヌから分離されている。ヒトの *E. cuniculi* 感染症は動物由来感染症と考えられており、I 型と III 型が欧米で分離されている。前回は、血清抗体—陽性のペット及び学校飼育ウサギについて検索を行い、14 頭の臓器や尿材料から *E. cuniculi* 胞子を分離し常法通り ITS 領域を標的とした PCR 法及び direct DNA sequencing 法によって遺伝子タイピングを行ったところ、検出分離された *E. cuniculi* のすべては GTTT の 3 リピート配列を示す遺伝子 I 型であったことを報告した。今回、更に PTP (polar tube protein) 遺伝子分析により全例が遺伝子 I 型であることを確認するとともに、SWP-1 (spore wall protein I) 遺伝子分析に基づく亜型についても分析したところ、分離された *E. cuniculi* I 型の 5 例は Ia 型、9 例は Ib 型であることが分かった。亜型分類の分子疫学的意義については今後の検討を必要とした。[朝倉登喜子、古屋宏二、森田達志(日本獣医畜産大)、宇根有美(麻布大)]

(8) 三日熱マラリア原虫のクロロキン耐性遺伝子の東南アジア・西太平洋地域における流行の調査

クロロキン (CQ) 耐性三日熱マラリア原虫は 1980 年代中頃より西太平洋諸国で報告されているが、三日熱マラリア原虫は熱帯熱マラリア原虫と異なり培養が困難なこともあって、未だ薬剤耐性遺伝子は特定できていない。近年、三日熱マラリア原虫における CQ 耐性原因遺伝子の候補の 1 つとして *pvmr1* Y976F 変異が挙げられている。*pvmr1* Y976F を有する三日熱マラリア原虫の頻度はインドシナ諸国の株よりも西太平洋諸国の株で多く、Y976F 変異を有する株は CQ に対する IC50 が高いと報告されている。そこで、寄生動物部に保管されている 1984 から 1998 年までの輸入三日熱マラリア患

寄生動物部

者の薄層標本から *pvm*dr1 Y976F の同定を試み、西太平洋諸国での CQ 耐性の広まりを解析した。その結果、*in vivo* で CQ 耐性三日熱マラリア原虫が報告される以前、1984 年にインドネシアとパプア・ニューギニアで得られたサンプルで Y976F 変異が同定された。一方3例と例数は少なかったものの、タイ・ミャンマーなどインドシナ諸国から得られたサンプルからは、Y976F 変異が同定されなかった。西大西洋諸国の集団における Y976F 変異は、CQ 耐性が出現する前から原虫に存在していた多型である可能性が指摘され、三日熱マラリア原虫 CQ 耐性と関係する他の変異の存在が示唆された。

[中野由美子、中曾根英子、大前比呂思]

(9) アフリカ ガーナ国における薬剤耐性熱帯熱マラリアの疫学調査

ガーナ国における薬剤耐性熱帯熱マラリア、特にクロロキン (CQ) に対する耐性の拡散は、1998 年の時点で 6–25% と報告されていた。近年、ガーナでの標準的治療法は、アルテスネート・アモディアキン (ART-AQ) を用いた治療法へと変換し実施されているが、実際には CQ が使用される機会も多い。一方、*Pf*cert や *Pf*mdr1 の薬剤耐性遺伝子の *single nucleotide polymorphisms* と臨床例における耐性レベルとの関連に矛盾する例が近年多く報告されるようになり、いろいろな観点からより正確な薬剤耐性評価が緊急に必要とされている。これらのことから、無血清培地を用いた *in vitro* 試験法の確立を行い、ガーナ国で得た熱帯熱マラリア原虫の *Pf*cert の *mutation* に関与する5つのコドンの特定、および *Pf*cert *gene* の発現レベルを比較する事を行った。[Bethel Kwansa-Bentum、太田伸生 (東京医歯大)、朝日博子、大前比呂思]

(10) マラリアでみられる脾腫の病態と疫学的指標としての意義の検討

マラリアの浸淫地で小児が触知できるような脾腫を示した例の割合、脾腫率:Hackett's Spleen Rates (SRs) は、簡便なマラリアの疫学的指標として広く利用されてきた。一方、最近の *positron emission tomography* (PET) を用いた研究で、*Plasmodium coatneyi* 感染ニホンザルの腫大した脾臓で糖代謝が盛んになっていることがわかってきた。そこで、マラリアにおける脾腫の病態を血糖代謝の面から検討し、疫学的指標としての意義を確認するために、ソロモン諸島のマラリア浸淫地で小児を対象として、マラリア感染状況の調査と腹部超音波検査による脾臓の計測、及び血糖計測を同時に行った。熱帯熱マラリアの場合は、脾腫と同時に血糖低下を示す例が多く、

脾臓における糖代謝が亢進し低血糖をきたす可能性が指摘された。一方、三日熱マラリアの場合、脾腫や血糖低下を示した例は、各々60%、50%程度にとどまり、血糖値については非感染例との間で有意差が認められなかった。また、両種のマラリア感染とも、原虫密度と脾腫及び血糖値との間に、特に相関はみられなかった。さらに、超音波検査で補正された SRs は、熱帯熱マラリアが流行の中心であれば、簡便な疫学的指標として利用できることが確認できたが、現在のアジア・太平洋地域の浸淫地のように、流行の中心が熱帯熱マラリアから三日熱マラリアに移っているところでは、感染率との間の乖離が増し信頼性が低下することが判明した。[大前比呂思、亀井喜世子 (平成帝京大)]

(11) 温暖化に伴うマラリア再流行の可能性に関する研究

現在、日本のマラリア患者は輸入例に限られるが、マラリア原虫を媒介するハマダラカ:*Anopheles* 属は国内に生息している。そこで、今後わが国で心配される輸入例からの蚊を介しての2次感染拡大の可能性について、具体例を基に数理モデルを作成して検討した。少数例からマラリアの感染拡大がみられた事例として、1951 年5人の感染者から発生した石垣島、大浜村での熱帯熱マラリア流行を数理モデル化したところ、10人以上の輸入例に対し、1950年代と同じような対応しかできなかった場合は、現在の気候条件でも八重山諸島でマラリア小流行がおきる可能性を否定できないことがわかった。しかし、より現実的な2人のマラリア感染者が、現在のコガタハマダラカ生息地に侵入し、1ヶ月後に治療を受けるという仮定では、日本国内での蚊を介した2次感染や再流行がおきる心配は殆どないと推測された。[大前比呂思、石川洋文 (岡山大)]

2. 蠕虫症の同定・疫学・分子疫学的研究・調査

(1) 線虫症の同定・疫学・型別・分子疫学的研究・調査 ア. 発生実態の調査

日本食品衛生協会の食品営業賠償共済が、食中毒事故の損害賠償金を代弁する制度として、活用されている。2004 年から 2007 年まで (4 年間) の資料を見ると、アニサキス症が 54 件発生して、患者 64 名に共済金が支払われていた。年間の患者数は平均 16 名となり、厚生労働省・食中毒統計 (アニサキス患者は年間平均 5.5 名) の約 3 倍の値を示した。しかしながら本症の患者数は、年間に 2,000 名以上と推定されており、正確な発生実態は、本協会の資料を用いた検討でも明らかにできなかった。本症の発生実態を正確に把握するには、アク

寄生動物部

タイプ・サーベイを独自に実施する必要がある。[杉山 広, 梅原梓里, 森嶋康之, 春日文子(国立医薬品食品衛研)、高谷幸(日本食品衛生協会)]

イ. マルチプレックス PCR による種鑑別と分子疫学

アニサキス症の主要原因虫 *A. simplex* は、*A. simplex sensu stricto* (以下 As) および *A. pegreffii* (以下 Ap) などの同胞種から構成される。Ap に特異的なミスマッチ・プライマー (Ap の配列に基づくプライマーに一塩基を更に置換) を構築し、更に As と Ap とにコンセンサスなプライマーペア、および *A. typica* (*A. simplex* と形態鑑別できる近縁種、以下 At) へのみ特異的なプライマーペアを構築した。これらを総て用いるマルチプレックス PCR の系で、As、Ap、At が鑑別できるか検討した。結果は予想どおりで、各プライマーは標的種のみから予想サイズの PCR 産物を増幅した。[梅原梓里, 杉山 広, 川上 泰(麻布大)]

ウ. 日本産 *Anisakis simplex* の同胞種解析:九州の患者感染源の特定に向けた検討

アニサキス症の主要病原虫である *A. simplex* は、形態では区別できない同胞種、すなわち *A. simplex sensu stricto* (以下 As) や *A. pegreffii* (以下 Ap) などから構成される。九州の虫体で同胞種解析すると、患者からは As が、魚からは Ap が専ら検出されるという矛盾した成績を得た。新潟産および静岡産のマサバも九州の市場で販売されていたので、これらから虫体検出と同胞種解析を試みた。その結果、検出虫体の半数以上が As である事が分かった。本州から九州に搬入された As 陽性の魚が九州で病気を引き起こしている事が示唆された。[梅原梓里, 杉山 広]

エ. 佐賀県のアニサキス症患者から摘出された虫体の分子同定

佐賀県内の病院から提供を受けた 5 虫体 (男性 2 名、女性 2 名のアニサキス症患者に由来) について、同胞種レベルでの検討を加えた。その結果、3 名から得た 4 虫体が *A. simplex sensu stricto* (以下 As) で、残りの 1 名から得た 1 虫体は *A. pegreffii* (以下 Ap) と同定された。本邦の患者由来の虫体は専ら As と報告されており、今回の検討でも As の感染が多かった。一方で Ap の人体感染例も認めた。この事例は、サワラが原因魚であった。[杉山 広, 梅原梓里, 森嶋康之, 平野敬之(佐賀県衛生薬業センター)]

オ. 全身性・劇症型アニサキス症の原因種の推定

アニサキスの集団感染事故では、胃アニサキス症だけでなく、アナフィラキシーショックなどの激しい症状を呈した患者 (全身性・劇症型) が発生している。患者は春先 (2-4 月) に漁獲されたカタクチイワシを刺身・酢漬で食べている。責任虫種を推定する為に、集団感染事例の報告がある千葉県銚子市で、2008 年 2-3 月に水揚げされたカタクチイワシを購入して調べた。429 匹を検査し、20 匹 (4.7%) から 33 隻の虫体を検出した。虫体は総て *A. simplex sensu stricto* で、全身性・劇症型アニサキス症の原因になると推定した。[杉山 広, 梅原梓里, 川上 泰(麻布大)]

カ. アライグマ回虫による幼虫移行症の発生予防と監視体制の構築

九州地方では、既に3箇所の動物園のアライグマからアライグマ回虫が検出されている。野生アライグマは福岡県、佐賀県、長崎県での増加が報じられているが、捕獲個体のアライグマ回虫の検査は現在まで実施されていなかった。現在、福岡県で捕獲され冷凍保存されていた個体の解剖検査を実施しつつある。首都圏では、特に埼玉県におけるアライグマの増加が目立つ状況になっている。現在までに東松山地域を中心として 552 検体の糞便検査を実施したがいずれもアライグマ回虫の虫卵は陰性であった。神奈川県については今年度も継続して検査を実施し、捕獲業者から送付された糞便は現在までに 104 検体である。この結果、アライグマ回虫卵は検出されなかったがタヌキ回虫卵は 2 検体から検出された。[川中正憲, 森嶋康之, 佐藤 宏(山口大), 山本 徳栄(埼玉衛研)]

(2) 吸虫症の同定・疫学・型別・分子疫学的研究・調査 ア. タイで見出した新型のウェステルマン肺吸虫に関する研究

タイでの調査で、従来のもとは異なるが、明らかにウェステルマン肺吸虫と同定すべきメタセルカリアを淡水産カニから分離した。既知のウェステルマン肺吸虫より、メタセルカリア・成虫 (実験感染ネコから回収) が有意に小さかった。ITS2 領域の塩基配列がホモログスなものは未登録であったが、系統解析では南アジアのウェステルマン肺吸虫 (東南・東アジアに分布する本虫の祖先種) と同一のグループに包含された。[杉山 広, 森嶋康之, アチャリア・ラングシルジ(シーナカリンウイロート大, タイ)]

イ. マルチプレックス PCR 法による *Metagonimus* 属吸虫鑑

寄生動物部

別法の開発

日本国内における各種寄生蠕虫症の発生が年々減少している中、*Metagonimus* 属吸虫の感染は依然多発している。その予防対策を立案するにあたっては、感染源の特定と並び、正確な感染種の同定が必須である。しかしながら、通常の糞便検査で得られた虫卵を形態学的観察のみで鑑別することは困難であった。同属に属する吸虫類は、種間のみならず、近縁な異形吸虫属の種とも形態学的に類似するからである。そこで、国内に分布する *Metagonimus* 属の吸虫類 3 種を正確に鑑別することを目的として、cox1 領域を標的部位としたマルチプレックス PCR 法による分子同定法の開発を試みた。[森嶋康之, 杉山 広, 川中正憲, 山崎 浩]

(3) 条虫症の同定・疫学・分子疫学的研究・調査

ア. 南米チリにおけるヒトの裂頭条虫症の鑑別と分子疫学

チリでは 1975～1976 年に、ヒトの広節裂頭条虫症と太平洋裂頭条虫症が報告されて以来、2002 年までに 100 例近い症例報告があるが、最近では、サケ・マス市場のグローバル化に伴い、チリ産養殖サケ・マスが感染源と推定される裂頭条虫症が 2005～2006 年にブラジルで発生した。南米では裂頭条虫症の原因種は形態学的に同定され、遺伝子解析による鑑別は行われてこなかった。そこで、裂頭条虫症の分子診断に関する技術移転や遺伝子検査キットの field trial 地としてのチリ側研究機関との共同研究体制構築と裂頭条虫の採取を目的とした調査を行った。[山崎 浩, 川中正憲, 荒川京子, 加藤基恵 (チリ大学歯学部), Ruben Mercado (チリ大学医学部), Patricio Torres (南チリ大学医学部)]

イ. マルチプレックス PCR による裂頭条虫科条虫の鑑別法開発

ヒトの裂頭条虫症・複殖門条虫症の原因となる種類として、日本海裂頭条虫、広節裂頭条虫、太平洋裂頭条虫、鯨複殖門条虫などが問題になるが、とくに *Diphyllobothrium* 属条虫の形態学的な鑑別は困難であるために、これら裂頭条虫類を正確に同定するために、ミトコンドリア DNA、とくに *atp6* 遺伝子をマーカーとして multiplex PCR を開発した。開発に当たっては、裂頭条虫標本の収集のために国内外の研究者の協力を得た。[山崎 浩, 倉持利明 (国立科学博物館動物研究部), 荒木 潤 (目黒寄生虫館), Hernan Sagua (チリ・アントファガスタ大学医学部), Ruben Mercado (チリ・チリ大学医学部)]

ウ. チリ産サケ・マスにおける裂頭条虫の感染状況調査

南米チリは、ノルウェーに次ぐ世界第 2 位の養殖サケ・マス生産国で、わが国はトラウトサーモン名のニジマスの他、ギンザケ、アトランティックサーモンをチリから輸入している。チリでは、古くから裂頭条虫症の報告がなされていたが、この養殖サケ・マスが感染源と推定される裂頭条虫症の集団発生がチリ以外のブラジルで起きるなど問題になっている。わが国も大量のチリ産サケ・マスを輸入していることから、感染予防対策のため、チリ南部の養殖サケ・マスにおける裂頭条虫の寄生状況調査を行った。その結果、ギンザケでは裂頭条虫の幼虫が確認され、その種の同定作業を行っている。[山崎 浩, 川中正憲, 荒川京子, 森 有加, 加藤 基恵 (チリ大学歯学部)]

エ. 中国・雲南省、および山東省におけるテニア症・有鉤囊虫症の疫学調査研究

有鉤条虫 (有鉤囊虫を含む)、無鉤条虫、アジア条虫の感染によるテニア属条虫症は世界に分布するが、本邦においてはこれらの寄生虫症は輸入寄生虫症として散発的に発生していることから、テニア属条虫症の遺伝子診断法確立が急務である。中国南西部の雲南省や華北部の山東省はこれら条虫症の流行地域であり、遺伝子診断法の開発のために必要な研究材料を採取する目的で、中国 CDC 上海寄生虫病研究所、雲南省大理州血吸虫病防治研究所ならびに山東省寄生虫病防治研究所・囊虫症治療中心の協力を得て、テニア属条虫の採取、ならびに field survey の基盤を構築した。[山崎浩, 川中正憲, 余 森海 (中国 CDC, 上海), 李 远林・罗 天鹏 (雲南省大理州血吸虫病防治研究所), 邓 绪礼 (山東省寄生虫病防治研究所, 山東省囊虫症治療中心)]

オ. 野生哺乳類から得られる裂頭条虫の分子同定

わが国では、サクラマス、シロザケ、カラフトマスの生食を感染源とする日本海裂頭条虫症の発生が後を絶たない。この日本海裂頭条虫の生活環は完全には明らかにされていない。自然界における終宿主がヒグマであることは確認されたが、まだ謎も多い。そこで、日本海裂頭条虫の終宿主としてヒグマ以外の動物の存在を明らかにするために、国立科学博物館動物研究部で種々の野生動物から採取、保存されている裂頭条虫について DNA 解析に基づいた調査研究を行い、興味ある知見が得られつつある。[山崎 浩, 森 有加, 倉持利明 (国立科学博物館動物研究部)]

カ. 太平洋裂頭条虫の分子系統学的研究

太平洋裂頭条虫は現在 *Diphyllobothrium pacificum* の学名

寄生動物部

が用いられているが、最近の DNA 解析から

Diphyllobothrium 属と同じ裂頭条虫科に属する *Spirometra* 属よりも系統的に遠いことから、太平洋裂頭条虫を *Diphyllobothrium* 属に含めることについては論議されている。そこで、わが国と南米チリにおいて太平洋裂頭条虫として報告された標本を用いて DNA 解析を行い、太平洋裂頭条虫の *Diphyllobothrium* 属としての妥当性を検討している。[山崎 浩, 長谷川英男(大分大学医学部), 倉持利明(国立科学博物館動物研究部), 荒木 潤(目黒寄生虫館), Hernan Sagua(チリ・アントファガスタ大学医学部), Ruben Mercado(チリ・チリ大学医学部)]

キ. 鯨複殖門条虫に見られるミトコンドリア DNA 多型解析

ヒトの小腸に寄生する大複殖門条虫 *Diplogonoporus grandis* とヒゲクジラ類の小腸に寄生する鯨複殖門条虫 *Diplogonoporus balaenopterae* の分子系統学的解析として、(財)日本鯨類研究所が北太平洋地域で実施した調査捕鯨によって捕獲されたコイワシクジラより採取された鯨複殖門条虫成虫 7 個体を用いて、ribosomal RNA 遺伝子内の ITS-1 領域とミトコンドリア DNA の *cox1* 遺伝子の塩基配列を解析したところ、遺伝子多型の存在が確認された。[山崎 浩, 森 有加, 倉持利明(国立科学博物館動物研究部), 藤瀬良弘(財団法人・日本鯨類研究所)]

ク. 北海道以外の都府県で発生した多包虫症の感染源調査

多包虫症の発生は、原因種である多包条虫が土着している北海道からの報告が大部分であるが、それ以外の都府県でも発見される。このような非流行地における多包虫症の感染源を明らかにするため、北海道以外の都府県で発生した症例について詳細な疫学的事項の収集と解析を行った。今年度は、関東地方ならびに近畿地方で発生した 2 症例について調査を実施したところ、関東地方の症例は北海道居住歴を有し、道内での感染と推定された。一方、近畿地方の症例は、北海道や海外流行地との関連が見出せず、原発症例であることが強く示唆された。今後さらに調査症例数を蓄積することによって、非流行地原発症例の感染源を推定することができると考えられる。[森嶋康之, 川中正憲, 土井陸雄(横浜市大), 杉山 広]

III 生理・生化学・分子生物学・病原機構・特異的代謝経路に係る研究

1. 原虫症の病原機構・生物学にかかる研究

(1) 赤痢アメーバの病原機構・生物学・代謝学にかかる研究

ア. 赤痢アメーバの食食と脂質シグナル

赤痢アメーバの食食は病原機構に深く関与すると考えられるが、この分子機構は明らかでない。そこで赤痢アメーバの食食にフォスファチジルイノシトール 3-リン酸 (PtdIns3P) が関与するかどうか、PtdIns3P に特異的に結合する FYVE ドメインと融合させた green fluorescence protein (GFP); GFP-FYVE を発現させ、食食に伴う局在変化を追った。GFP のシグナルは定常状態で形質膜には存在せず、オルガネラ膜上にあった。さらに食食時、PtdIns3P は速やかに食食胞に動員され、そのまま食食胞に存在した。PtdIns3P の存在しない食食胞も存在することから、食食胞の成熟に伴い PtdIns3P の解離が起こると考えられた。さらに赤痢アメーバに存在する FYVE ドメインタンパク質 (*E.histolytica* FYVE domain proteins: EhFP) を検索したところ 12 の遺伝子が存在した。うち 11 に RhoGEF ドメインが存在することからこれらの分子は細胞骨格制御に関与することが予想された。実際食食のシグナル伝達に関与するたんぱく質を特定するために、食食時の EhFP の局在を検討したところ EhFP4 が食食胞に局在することが明らかとなった。EhFP4 は高発現する 10 個の Rho/Rac 分子のうち、4 個と特異的に結合することから、これらの Rho/Rac を活性化すると考えられた。よって、脂質シグナルによる細胞骨格制御が赤痢アメーバの食食に重要であることが示唆された。今後 EhFP4 と脂質シグナルについて解析する予定である。[津久井久美子、野崎智義]

イ. 赤痢アメーバシステインプロテアーゼ輸送機構の解明

システインプロテアーゼ (CP) は赤痢アメーバの主要な病原因子の一つである。しかし CP の細胞内輸送機構は不明である。そこで CP に結合する分子の同定から CP 輸送機構解明を目指した。CP5 に HA タグを付した融合タンパク質 CP5-HA 強制発現株から CP5 に特異的に結合する分子量約 110kDa のたんぱく質が、抗 HA 抗体による免疫沈降により同定された。質量分析の結果、904 アミノ酸からなる一回膜貫通型の分泌タンパク質であることが明らかとなった。また本分子は赤痢アメーバゲノムデータより 11 のファミリー分子が存在することが明らかとなった。そこでこれらの分子を cysteine protease binding protein family: CPBF と名付けた。このタンパク質は膜貫通ドメインと細胞質側に小胞輸送に重要なアダプタータンパク質との結合モチーフを持つ。よって CP の輸送に関わるレセプタ

寄生動物部

ーであることが予想された。他種生物においてもプロテアーゼレセプターの報告例は限られており、CPBF1 が既知のタンパク質との相同性を持たないことから新規のプロテアーゼレセプター分子であると考えられる。今後、遺伝子発現抑制株の作成、CPBF1 の細胞内ドメインの変異型の強発現株等の作成により、詳細な CP 輸送機構を明らかにしていく。[古川敦、津久井久美子、野崎智義]

ウ. *Entamoeba invadens* シスト化に関与する Rab、プロテアーゼのトランスクリプトーム解析

赤痢アメーバは嚢子(シスト)を介して伝播する。しかし赤痢アメーバのシスト化モデルが存在せず、研究を阻んでいる。一方爬虫類に感染する *Entamoeba invadens* は *in vitro* で効率的にシスト化を誘導でき、*Entamoeba* 属シスト化のモデルとなると考えられる。そこで 2008 年に読了した *E. invadens* のゲノム情報をもとにマイクロアレイを作成し、シスト化誘導後 0, 0.5, 2, 8, 24, 48, 120 時間後の栄養体・シストから RNA を抽出しトランスクリプトーム解析を行った。ステージ変化に必須と考えられた細胞内小胞輸送の変化を知るために小胞輸送の制御分子である Rab 低分子量 GTPase に着目したところ、86 の Rab 遺伝子のうち 82 遺伝子についてプローブを作成でき、21 がシスト特異的に、33 が栄養体特異的に、28 がどちらのステージでも同程度に発現していた。病原因子としても重要であり、細胞分化に伴うモデリングでもユニークな役割が期待された 46 の C1 ファミリーの CP については 6 がシスト、24 が栄養体、16 が定常的に発現していた。またシストで発現が少なかった Rab のうち、Rab11C, Rab11D, RabC2, RabZ5 でそれぞれ 2 時間、24 時間、2~8 時間、24 時間で一過性の発現の上昇が見られ、分化過程に重要な Rab であることが示唆された。これらの知見は *Entamoeba* シスト化に関する網羅的解析への初めての試みであり、*E. invadens* のシスト化の解明だけでなく赤痢アメーバシスト化の分子機構についても知見を与えるものである。[Aleyla Escueta de Cadiz, Afzal Husain, 津久井久美子、野崎智義]

エ. 赤痢アメーバ、ミトコンドリア痕跡オルガネラのプロテオーム解析

赤痢アメーバは嫌気呼吸をし、典型的なミトコンドリアを持たない。しかしミトコンドリアに存在するいくつかの分子を持ち、それらが直径約 2 μ m のオルガネラに集積していることが示唆されている。しかしこのオルガネラの機能は未知であった。そこでこのオルガネラを二段階のパーコール濃度勾配遠心法に

より濃縮し、プロテオーム解析を行い、95 の当該オルガネラ局在タンパク質候補を発見した。このリストには既知のミトコンドリア由来タンパク質 CPN60, CPN10, Hsp70, MCF が含まれていた。またランダムに選んだ 18 の分子について局在を検討したところ 15 分子について当該オルガネラと考えられる局在を示した。よってリストの信頼性が示された。興味深いことにこのリストには硫酸活性化を行う一連の酵素群(ATP sulfurylase, APS kinase, inorganic pyrophosphatase, sodium/sulfate symporter)が含まれていた。パーコールにより濃縮したフラクションにこれらの酵素活性があったことから、このオルガネラは硫酸活性化を行うオルガネラであると考えられた。硫酸活性化は通常細胞質で起こり、これがオルガネラにある例は現在まで一例しか報告がない。また一連の酵素群はバクテリアや真核生物などヘテロな生物種由来であることから、この知見は赤痢アメーバの代謝だけでなくその進化過程にも新説を与える重要な発見である。[三田村文香、津久井久美子、野崎智義]

オ. 赤痢アメーバの病原機構におけるリソソーム形成

赤痢アメーバの病原性に重要な細胞内輸送系を同定するために、DNA マイクロアレイ解析により病原株で発現が上昇する遺伝子の同定を行った。その結果、EhArfA2 GTPase を候補として得た。病原株における EhArfA2 の機能を解析するために、A-HM1 株において EhArfA2 遺伝子を大量発現する株を作製したところ、細胞内リソソーム数が増大することが分かった。リソソーム数の増大は EhArfA2 の活性化型(GTP 型)でより顕著であり、不活性化型(GDP 型)では減少したことから、EhArfA2 がリソソーム形成に関与していることが分かった。次に上皮細胞への障害性を検討したところ、GTP 型でなく、GDP 型で細胞障害活性が上昇することが分かった。このことは細胞外に分泌される CP の量が増大していることが原因であった。さらに、GDP 型における CP の分泌上昇は、リソソームが崩壊し細胞外に CP が漏れ出てくるのが原因だということが分かった。以上のことは、病原因子を蓄積している赤痢アメーバのリソソーム形成そのものが病原性発揮に重要であることを示している。[中野由美子、岡田麻美(国際医療センター)、William A. Petri, Jr (University of Virginia)、野崎智義]

カ. 赤痢アメーバの特異的含硫アミノ酸代謝の解明と創薬に係る研究

赤痢アメーバの含硫アミノ酸分解を担うメチオニンガンマリヤーゼ(MGL)の構造と生理機能の解明を行った。結晶構造の一部が解明された。また、プロドラッグとしてトリフルオロメチオ

寄生動物部

ニン(TFM)ならびにその誘導体群のインビトロ・インビボでの有効性を確認し、メロニダゾールよりも優れた薬効を示す TFM 誘導体を獲得した。[佐藤暖、小林正規(慶応大)、山本雅一、所源亮(アリジェン製薬)、Gil Penuliar、野崎智義]

(2) ジアルジアにおける細胞死の分子機構に係る研究

酸化ストレス応答はジアルジアの細胞周期と細胞死の調節に重要な役割を果たしている。この国際共同研究では、過酸化水素とメロニダゾールを酸化ストレスとしてジアルジアの細胞周期が制御を受けることを示した。更に、ミトコンドリアを欠損するジアルジアではアポトーシス様の細胞死が起こることをアネキシン V 結合、DNA 断片化等で証明した。この細胞死においてはカスパーゼ 9 の見られなかった。プロテアーゼ阻害剤の粗存在下でも細胞死は惹起された。したがってジアルジアでは酸化ストレスが誘起するカスパーゼ 9 非依存的細胞死の経路が存在することが明らかとなった。[Esha Ghosh, Arjun Ghost, Sandipan Ganguly (National Institute of Cholera and Enteric Diseases, India), 三田村文香、津久井久美子、野崎智義]

(3) 自由生活性アメーバの病原機構・生物学にかかる研究

ア. 角膜実質細胞に対するアカントアメーバの病原性

アカントアメーバ性角膜炎は、角膜上皮へのアメーバ侵入とその後の角膜実質層内における炎症および潰瘍形成という過程を経て進行するが、その発症、病変機序に関しては不明な点が多い。この点に関連して、ヒト培養角膜実質細胞 (HCSC) に対するアメーバの細胞障害性 (CPE) を調べた。その結果、アメーバの CPE には、1) HCSC の局所的な凝集反応を誘導し、その後剥離、浮遊させる作用がある、2) アメーバの HCSC への接着が条件で、接着後、2 日以内に HCSC の反応が現れる、3) 培地中の血清により阻害されうる、といった特徴が見られた。この CPE の本質がアポトーシスであることの証拠は得られなかった。[高岡紀子(東京女子医大東医療センター)、八木田健司]

イ. モノクロラミンによる *Naegleria* アメーバの不活化

浴槽の維持管理方法の構築を目的として、入浴者にとって安全で許容し得る浴槽水の消毒方法の検討を行っている。レジオネラ属菌汚染防止等の目的で温泉を含む浴用水の施設の塩素消毒は必須となっているが、高 pH やある種の金属イ

オンを多く含む泉質の湯などでは著しく効果を減ずることが指摘されている。アンモニア性窒素を含む泉質では結合塩素となって遊離残留塩素が維持できないことが問題とされたが、結合塩素にも消毒効果はあり、当該研究ではクロラミン消毒に着目して研究を進めている。昨年度は有機の結合型塩素であるクロラミン B を用いた消毒を行い、数千の Ct 値にしてアメーバを不活化することを明らかにした。当該年度は無機のクロラミンであるモノクロラミンによる消毒について、レジオネラ属菌の宿主の1つ、*Naegleria* 属アメーバに対する効果を評価した。*Naegleria* 属アメーバに対して pH7.5 から 9.0 では、Ct 値≒5~8(モノクロラミン 1mg/L で 5~8 分の処理に相当)で 4-log₁₀ のアメーバの不活化が達成された。モノクロラミンはアメーバの栄養体を容易に不活化し、浴槽水での応用が期待された。[泉山 信司、八木田健司]

(4) 赤内型熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* の増殖機構の解析—脂質性増殖因子による増殖制御

マラリア原虫の赤血球内増殖機序を解明し、治療薬の標的分子探索や新規治療薬開発に資することを目的とし

Chemically defined medium (CDM) の作出を試み、特定構造の遊離脂肪酸およびリン脂質を用いて、ヒト血清含有 medium と同等あるいはそれ以上の増殖効果を示す CDM を先に報告した。今回さらに必須となる増殖因子をそれぞれ組み合わせることにより、熱帯熱マラリア原虫の赤血球内増殖プロセスを容易にコントロールできる(1、schizogony の抑制; 2、merozoite 形成の抑制; 3、merozoite 赤血球内侵入阻害; および 正常分化増殖)組み合わせを作出した。本法を用いる事によって、熱帯熱マラリア原虫の増殖および抑制機序の解明が可能になり、それらに関連する因子、遺伝子、および分子を標的とした新規の治療薬の開発に極めて有用であると考えられた。[朝日博子、Mohammed Tolba(東京大医科研)、Bethel Kwansa-Bentum(東京医歯大)]

2. 蠕虫症の病原機構・生物学にかかる研究

有鉤囊虫システインプロテアーゼの in situ における発現様態の組織化学的解析

有鉤囊虫のカテプシンL様システインプロテアーゼ(以下、カテプシンL)の細胞内局在性を解明するために、有鉤囊虫カテプシンLに対する抗カテプシンLポリクローナル抗体を作成し、これを用いて免疫染色を行った。その結果、カテプシンLは囊虫頭部の吸盤の筋組織や囊胞壁に局在することが明

寄生動物部

らかになり、囊虫が変性し、死滅する過程において虫体より漏出し、これが組織の浮腫など囊虫症の病態に関与することが示唆された。[山崎 浩, 森 有加, 李 远林・罗天鹏(雲南省大理州血吸虫病防治研究所)]

寄生虫症依頼検査業務

平成 20 年度には、計 60 検体(54 症例)の依頼検査があった。

I. 血清を用いた寄生虫抗体検査

線虫 8 種(ドロレス顎口虫、犬回虫、犬鉤虫、アニサキス、豚回虫、犬糸状虫、広東住血線虫)、条虫 4 種(有鉤囊虫、マンソン弧虫、多包虫、単包虫)、吸虫 6 種(ウェステルマン肺吸虫、宮崎肺吸虫、肝蛭、肝吸虫、日本住血吸虫、マンソン住血吸虫)の抗原を用いた抗体検査が可能であり、通常は ELISA(酵素抗体法)を実施しているが、寄生虫症によって、dot-blot、western blot(有鉤囊虫症、エキノコックス症)、あるいは虫体切片標本を用いた免疫染色検査(旋尾線虫症)を行っている。計 40 血清サンプルのうち、25 検体(14 症例)で特異抗体が検出された。内訳は肺吸虫症(8)、有鉤囊虫症(5)、マンソン弧虫症(4)、イヌ・ネコ回虫症(2)、単包虫症(2)、アニサキス症(1)、赤痢アメーバ症(1)、旋尾線虫症(1)、日本住血吸虫症(1)。特筆すべきは淡水産カニを食材にする食習慣のある在日アジア人での肺吸虫症の発生であった。[森 有加, 杉山 広, 森嶋康之、川中正憲、山崎 浩]

II. 遺伝子検査による寄生虫鑑別

自然排出あるいは駆虫後に得られた虫体、あるいはパラフィン包埋標本中に見出された虫体の同定依頼があった。鑑別はミトコンドリア DNA あるいはリボソーム RNA 遺伝子の解析結果に基づいて行った。前年度に比べ検体数は倍増し、計 24 件の依頼検査があった。その内訳は日本海裂頭条虫(9)、無鉤条虫(4)、単包虫(3)、マンソン弧虫症(2)、ウェステルマン肺吸虫(2)、宮崎肺吸虫(2)、多包虫(1)、有棘顎口虫(1)であった。サケ・マスの刺身や寿司を好む日本人の食生活習慣を反映した日本海裂頭条虫症が多かった他、海外で感染して国内で発症した輸入症例として無鉤条虫症と単包虫症が特記された。[森 有加, 杉山 広, 森嶋康之、川中正憲、山崎 浩]

III. その他の検査

キチマダニ(1)[山崎 浩]

レファレンス業務

I. 衛生微生物技術協議会レファレンスセンター会議への参加

衛生微生物技術協議会第 29 回研究会において寄生虫に関するレファレンスセンター会議を行った。各種寄生虫症の診断、クリプトスポリジウムのプール集団感染事例を中心に議論した。また、各種寄生虫症の血清診断の現状、ジアルジア症の現状と検査体制について話題提供を行った。更に、「わが国における寄生虫疾患の現状と検査診断技術の進歩」、「赤痢アメーバ症の現状と検査体制」について講演を行った(2008 年 6 月 25 日、東京)。
[大前比呂思、山崎 浩、中野由美子、八木田健司]

II. 原虫類のリファレンス活動

感染研および外部共同研究機関(医療機関、地方衛生研究所等)の行う調査研究から得られる材料をもとに各種原虫類の分離株の収集を行っている。具体的には分離株の遺伝子型を調べ、その結果を共同研究者側に還元するとともに、固定標本、DNA あるいは培養可能な場合は病原体として保存を行った。[八木田健司、泉山信司]

国際協力関係業務

I. 韓国延世大学との日韓共同研究シンポジウム開催

韓国延世大学との赤痢アメーバ症の生物学・病因学に係る共同研究を促進することを目的に、Myeon Heon Shin 博士を招聘し、共同シンポジウムを開催した。(2008 年 9 月 2 日)
[野崎智義、津久井久美子、中野由美子、見市文香]

II. アジアにおける新興・再興感染症拠点ネットワーク国際会議への参加

札幌で開催された国際会議 Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections へ参加し、共同研究者である National Institute of Cholera and Enteric Diseases の Sandipan Ganguly 博士、Nabendu S. Chatterjee 博士らと今後の国際協調と共同研究に関する打ち合わせを行った。(2008 年 12 月 15-16 日)[野崎智義]

III. インド国立コレラ下痢症研究所との国際共同研究

National Institute of Cholera and Enteric Diseases の Sandipan Ganguly 博士らとコルカタのスラム及び感染症病院における赤痢アメーバ症等腸管原虫症のフィールド調査に関する共同研究の打ち合わせを行った。(2009 年 3 月 15-22 日)
[野崎智義]

寄生動物部

IV. 野口英世アフリカ賞記念感染研シンポジウム企画

第一回野口英世アフリカ賞受賞者である London School of Hygiene and Tropical Medicine の Brian Greenwood 教授を招聘し、" Elimination of malaria - is this feasible?"の演題で講演を企画・運営した。(2008年12月17日)[山本直樹(エイズ研究センター)、中嶋建介(国際協力室)、野崎智義]

V. 日米医学協力会議寄生虫疾患部会会議

日米医学協力会議寄生虫疾患部会の日本側パネルメンバーとして会議ならびに学術セミナーに参加した。その後赤痢アメーバ症に係るサテライトシンポジウムを感染研で開催した。(2009年1月6-8日)[津久井久美子、中野由美子、三田村文香、岡田麻美、Youngah Lee, Jeelani Ghulam, Mohammad Abu Yousuf, Afzal Husain, Aleyla Delos Santos Escueta, Gil Mallari Penuliar, 榊田京子、古川敦、野崎智義、橋裕司(東海大)、小林正規(慶応大)、所正治(金沢大)、濱野真二郎(九州大)、William A. Petri (University of Virginia), Lesley Temesvari (Clemson University), Christopher Huston (University of Vermont), Myeon Heon Shin (Yonsei University), Alok Bhattacharya (Jawaharal Nerhu University)]

VI. 第17回国際熱帯医学マラリア会議 ICTM2008 (韓国濟州島 9月29日~10月3日)の運営協力

住血吸虫症の疫学と対策のセッションのオルガナイザーとして、インドネシアの Mohamed Sudomo 博士とともに、演題の選定及び運営を行った。住血吸虫症は、消化管寄生蠕虫などと並ぶ典型的な NTDs だが、他の寄生蠕虫症と同様、現在浸淫地では、治療的介入を中心とした成果があがり軽症者が増加することによって、従来の疫学的指標の限界が明らかになっている。しかし、今後のモニタリング手法としての免疫血清検査の意義については、まだ懐疑的な意見も多い。今後は、超音波検査を利用した morbidity 調査と並んで、このような免疫血清検査の意義についても、Regional Network on Asian Schistosomiasis(RNAS)などの枠組みを利用して、国際的合意が得られるよう働きかけを強める必要があるという認識を共有した。また、地球温暖化に伴う気候・環境変化によって、媒介貝の生息範囲拡大の懸念されるので、生物学的特徴に基づく、媒介貝対策のあり方についても検討していかねばならない。[大前比呂思、Mohamed Sudomo(Institute of Enviromental Sciences, Indonesia)]

VII. アジアにおけるマラリアの疫学と対策に関する共同研究と情報共有の促進

平成17年度より、アジア・太平洋地域における、マラリア研究や対策のネットワーク作りを進めてきたが、その成果を確認し、次のステップにつなげるため、2008年10月2日、ICTM2008の会期中に国際会議を行った。日本以外に、中国、フィリピン、タイ、カンボジア、ラオス、パプア・ニューギニア、ソロモン諸島の6カ国から7研究機関、さらに WPRO の担当者 の出席を得た。東南アジアや西太平洋地域では、WPRO では、現在流行の中心が、熱帯熱マラリアから三日熱マラリアに移りつつあり、既存の疫学的指標では、流行の実態を正確に捉えることができない。今後は、地域ごとに大きく異なっているマラリア原虫の変異速度も考慮して、マラリア流行と対策評価が的確に行えるような疫学的指標を考えていかねばならない。また新たな指標の開発や標準化も望まれる。[大前比呂思、湯林華(上海寄生虫病中心)]

研修業務

I. 平成20年度水道クリプトスポリジウム試験法実習(国立保健医療科学院主催)にて、水道源水からのクリプトスポリジウム、ジアルジア検出の実習を行った。その他、地研からの要請に対して適宜行った。[八木田健司、泉山信司]

II. 平成20年度希少感染症診断技術研修会において、消化管寄生性原虫の検査法について講義した。(2008年2月24-25日)[八木田健司、泉山信司]

III. 平成20年度水道クリプトスポリジウム試験法実習(国立保健医療科学院主催)にて、水道原水からのクリプトスポリジウム、ジアルジア検出の実習を行った。[泉山信司、八木田健司]

IV. 平成20年度希少感染症診断技術研修会において、原虫検査の要点並びに食品媒介寄生蠕虫症について講義した。(2008年2月24-25日)[八木田健司、泉山信司、杉山広、大前比呂思]

V. 平成20年度 JICA 集団研修「国際寄生虫予防・指導者セミナー」で、「Current situation of parasitic helminthiasis in Japan」「Control of schistosomiasis in Southeast Asia」と題する

寄生動物部

セミナーを行った。(2009年2月9日)[山崎 浩, 大前比呂思]

VI. 平成20年度新興再興感染症技術短期研修にて、「寄生虫検査(蠕虫)」に関する講義、実習を全国の地方衛生研究所などの技師を対象に実施した(2008年11月11日、感染研・村山庁舎) [森嶋康之, 杉山 広, 山崎 浩, 大前比呂思]

VII. ブタの多包虫症に関して、病理組織標本を用いた遺伝子診断法の手技について技術研修を行った(2008年12月1~2日, 感染研・戸山庁舎)。[川中正憲, 山崎 浩, 森嶋康之, 杉山 広, 立崎 元・田中成子(十和田食肉衛生検査所)]

VIII. 国際協力機構(JICA)の中南米向け研修コース、輸血血液の安全性に協力して、「Malaria and blood donor」に関する研修を行った。特にマラリア原虫のLAMP法による遺伝子検査法については、あわせて実習も行った。(2009年1月29日)[大前比呂思, 泉山信司, 布施晃(血液・安全性研究部)]

IX. 国立感染症研究所・FETP 初期研修で、「寄生虫症の疫学」に関する研修を行った。(2008年7月28日) [大前比呂思]

X. 円借款事業「フィリピン、カトビック農業総合開発計画 のカウンターパート研修」で、「Environmental change, agriculture development and schistosomiasis control」と題するセミナーを行った。(2008年10月22日) [大前比呂思]

XI. 国際協力機構(JICA)の研修コース、「地域保健システム強化による感染症対策」に協力して、「Control of malaria and schistosomiasis in developing countries」と題するセミナーを行った。(2008年11月12日, 2009年2月6日) [大前比呂思]

XII. 国立感染症研究所・医師卒後臨床研修プログラムに協力して、「臨床や公衆衛生の現場で問題となる寄生虫症の考え方」に関する研修を行った。(2008年12月17日)[大前比呂思]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Picazarri, K., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Autophagy during proliferation and encystation in the protozoan parasite *Entamoeba invadens*. *Inf. Immun.*, 76, 278-288, 2008.
- 2) Sato, D., Yamagata, W., Harada, S., and Nozaki, T. Kinetic characterization of methionine gamma-lyases from the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica* against physiological substrates and trifluoromethionine, a promising lead compound against amoebiasis. *FEBS J.*, 275, 548-560, 2008.
- 3) Sato, D., Karaki, T., Shimizu, A., Kamei, K., Harada, S., and Nozaki, T. Crystallization and preliminary X-ray analysis of L-methionine γ -lyase 1 from *Entamoeba histolytica*. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 64, 697-699, 2008.
- 4) Ebert, F., Bachmann, A., Nakada-Tsukui, K., Hennings, I., Drescher, B., Nozaki, T., Tannich, E., and Bruchhaus, I. An *Entamoeba* cysteine peptidase specifically expressed during encystation. *Parasitol. Int.*, 57, 521-524, 2008.
- 5) Wong, E., Okhonin, V., Berezovski, M., Nozaki, T., Alexandrov, K., and Krylov, S. "Inject-mix-react-separate-and-quantitate" method for High-throughput screening of enzyme Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 11862-11863, 2008.
- 6) Picazarri, K., Nakada-Tsukui, K., Sato, D., and Nozaki, T. Analysis of autophagy in the enteric protozoan parasite *Entamoeba*. *Methods Enzymol.*, 451, 359-371, 2008.
- 7) Hussain, S., Ali, V., Jeelani, G., and Nozaki, T. Isoform-dependent feedback regulation of serine O-acetyltransferase isoenzymes involved in L-cysteine biosynthesis of *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 163, 39-47, 2009.
- 8) Ghosh, E., Ghosh, A., Ghosh, A. N., Nozaki, T., and Ganguly, S. Oxidative stress-induced cell cycle blockage and a protease-independent programmed cell death in microaerophilic *Giardia lamblia*. *Drug Design, Development and Therapy*, 3, 103-110, 2009.
- 9) Buerano, C.C., Lago, C.B., Matias, R.R., de Guzman, B.B., Izumiyama, S., Yagita, K. and Natividad, F.F. Identification of *Cyclospora* and *Isospora* from diarrheic patients in the Philippines. *Philippine J. Sci.*, 137, 11-15, 2008
- 10) Kuroki, T., Izumiyama, S., Yagita, K., Une, Y., Hayashidani, H., Kuroo, M., Mori, A., Moriguchi, H., Toriba, M., Ishibashi, T. and Endo, T. Occurrence of *Cryptosporidium* sp. in snakes in Japan. *Parasitol. Res.*, 103, 801-805, 2008
- 11) Furuya, K., Miwa, S., Omura, M., Asakura, T., Yamano, K., Takatori, K., Kudo, S. Mouse monoclonal immunoglobulin

寄生動物部

- E antibodies specific for the microsporidian *Encephalitozoon cuniculi* polar tube protein 1. *Hybridoma*, 27, 153-157, 2008
- 12) Igarashi, M., Oohashi, E., Dautu, G., Ueno, A., Kariya, T., Furuya, K. High seroprevalence of *Encephalitozoon cuniculi* in pet rabbits in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 70, 1301-1304, 2008
- 13) Singh S.T., Sugiyama H. Paragonimiasis in India: a newly emerged food borne parasitic disease. *Clin. Parasitol.*, 19, 95-98, 2008.
- 14) Singh S.T., Sugiyama H., Umehara A., Hiese S., Khato K. *Paragonimus heterotremus* infection in Nagaland: a new focus of paragonimiasis in India. *Indian J. Med. Microbiol.*, 27, 123-127, 2008.
- 15) Madarame H., Suzuki H., Saitoh Y., Tachibana M., Habe S., Uchida A., Sugiyama H. *Paragonimus miyazakii* ectopic infection in the subcutis showing a mass including worm cysts, egg granuloma and metazoal lymphadenitis. *Vet. Pathol.*, 46, 945-948, 2009.
- 16) Singh S.T., Khamo V., Sugiyama H. Cerebral paragonimiasis mimicking tuberculoma: first case report in India. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 39 (Suppl. 1), 2009 (in press).
- 17) Yamasaki H., Nakao M., Nakaya K., Schantz M. P., Ito A. Genetic analysis of *Echinococcus multilocularis* originating from a patient with alveolar echinococcosis occurring in Minnesota in 1977. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 79, 245-247, 2008.
- 18) Sakai H., Otsubo S., Nakao M., Yamasaki H., Kagei N., Iizuka H. Multiple papules and nodules on the face and neck caused by the larvae of an unknown nematode: a non-creeping type eruption. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 58, 668-670, 2008.
- 19) Takeda, M., Qian, B. Z., Sugiyama, H. Records of three species of freshwater crabs from China. *J. Teikyo Heisei Univ.*, 20, 193-202, 2009.
- 20) Yamasaki H., Sugiyama H., Umehara A., Morishima Y., Kawanaka M., Kuramochi T. Recent advances in molecular diagnosis for parasitic helminthiasis. *Proceedings of the 10th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses*, 43-57, 2008.
- 21) Yamasaki H., Kuramochi T. A case of *Diphyllobothrium nihonkaiense* infection possibly linked to salmon consumption in New Zealand. *Parasitol. Res.*, 105, 583-586, 2009.
- 22) Nkouawa A., Okamoto M., Kouojip-Mabou A., Edinga E., Yamasaki H., Sako Y., Nakao M., Nakaya K., Blair D., Agatsuma T., Enyong P., Shibahara T., Moyou-Somo R., Ito A. Paragonimiasis in Cameroon: molecular identification, serodiagnosis and clinical manifestations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 103, 255-261, 2009.
- 23) Yu S.H., Wang H., Wu X.H., Ma X., Liu P.Y., Liu Y.F., Zhao Y.M., Morishima Y., Kawanaka, M. Cystic and alveolar echinococcosis: an epidemiological survey in a Tibetan population in southeast Qinghai, China. *Jpn J. Infect. Dis.*, 61, 242-246, 2008.
- 24) Yamano, K., Goto, A., Miyosi, M., Furuya, K., Sawada, Y., Sato, N. Diagnosis of alveolar echinococcosis using immunoblotting with plural low molecular weight antigens. *J. Helminthol.*, 25, 1-5, 2008
- 25) Asahi, H. *Plasmodium falciparum*: Chemically defined medium for continuous intraerythrocytic growth using lipids and recombinant albumin. *Exp. Parasitol.*, 121, 22-28, 2009.
- 26) Izumiyama, S., Omura, M., Takasaki, T., Ohmae, H., Asahi, H. *Plasmodium falciparum*: Development and validation of a measure of intraerythrocytic growth using SYBR Green I in a flow cytometer. *Exp. Parasitol.*, 121, 144-150, 2009.
- 27) Nakagawa, Y., Ueki, M., Fueda, K., Ishikawa, H., Ohmae, H. Risk assessment of re-emerging *Plasmodium falciparum* on Ishigaki Island using a stochastic transmission model. *J. Trop. Med. Health*, 2009 (in press)
- 28) Saito-Nakano, Y., Tanabe, K., Kamei K., Iwagami M., Komaki-Yasuda K., Kawazu S., Kano S., Ohmae H., Endo T. Genetic evidence for *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine and pyrimethamine in Indochina and the Western Pacific between 1984 and 1998. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 79, 613-619, 2008.
2. 和文発表
- 1) 津久井久美子, 野崎智義. 腸管寄生性原虫の小胞輸送一病原機構における役割, *実験医学*, 27, 1548-1556, 2009.
- 2) 野崎智義. アメーバ赤痢 (赤痢アメーバ症) ズーノシスハンドブック 医療関係者・獣医療関係者のための診断・治療ガイド, *Medical Science*, 96-98, 2009.
- 3) 野崎智義. 医師が念頭におくべき輸入感染症の世界分布, *今日の治療指針*, 医学書院, 31-33, 2008.
- 4) 村上光一, 長野英俊, 野田多美枝, 濱崎光宏, 堀川和美, 石黒靖尚, 乙藤武志, 迎田恵之, 泉山信司, 八木田健司, 遠藤卓郎. 浴場施設でのレジオネラ属菌と宿主アメーバの関連, およびレジオネラ属菌を塩素消毒により制御する

寄生動物部

- 場合の問題点, 防菌防黴誌, 36, 749-756, 2008.
- 5) 鳥谷竜哉, 黒木俊郎, 大谷勝美, 山口誠一, 佐々木美江, 齊藤志保子, 藤田雅弘, 杉山寛治, 中嶋 洋, 村上光一, 田栗利紹, 蔵元 強, 倉 文明, 八木田健司, 泉山信司, 前川純子, 山崎利雄, 縣 邦雄, 井上博雄. 掛け流し式温泉におけるレジオネラ属菌汚染とリスク因子, 感染症学雑誌, 83, 36-44, 2009.
 - 6) 村上光一, 長野英俊, 野田多美枝, 濱崎光宏, 堀川和美, 石黒靖尚, 乙藤武志, 迎田恵之, 泉山信司, 八木田健司, 遠藤卓郎. 浴場施設でのレジオネラ属菌と宿主アメーバの関連, およびレジオネラ属菌を塩素消毒により制御する場合の問題点, 防菌防黴, 36, 749-756, 2008.
 - 7) 八木田健司. 「11.2 病原ウイルス、11.3 原虫、11.4 病原性蠕虫」 p247-279 頁翻訳 WHO 飲料水水質ガイドライン Guidelines for drinking-water quality 第3版 (第1巻), 日本水道協会, 2008.
 - 8) 古屋宏二. エンセファリトゾーン症, 学校獣医師の活動と診療(中川美穂子監修), ファームプレス, 213-215, 2008.
 - 9) 大橋英二, 藤本智, 五十嵐慎, 古屋宏二. ウサギエンセファリトゾーン症の国内浸潤状況および血清診断の評価, VEC, 6, 44-48, 2008.
 - 10) 安倍正史, 白倉哲郎, 中村文規, 木村 聡, 関 忠之, 仲村美佐子, 福富裕之, 朝日博子, 八木田健司, 塩川章. 病理解剖用遺体に認められた原虫について, Clin. Parasitol., 19, 49-54, 2008.
 - 11) 杉山 広, 梅原梓里, 森嶋康之, 川中正憲, 山崎 浩. 食用として販売されていたサワガニからの肺吸虫メタセルカリアの検出, 病原微生物検出情報, 29, 284-285, 2008.
 - 12) 田尻智子, 堀川禎夫, 森嶋康之, 川中正憲, 山崎 浩, 杉山 広. 喀痰から虫卵が検出され塩基配列から種同定した宮崎肺吸虫症の1例, Clin. Parasitol., 19, 86-88, 2008.
 - 13) 杉山 広, 梅原梓里, 森嶋康之, 川中正憲, 山崎 浩. 市販サワガニを対象とした肺吸虫メタセルカリアの寄生状況調査, Clin. Parasitol., 19, 89-91, 2008.
 - 14) 梅原梓里, 川上 泰, 荒木 潤, 内田明彦, 杉山 広. 同胞種レベルでみた日本産 *Anisakis simplex*: 感染源の特定に向けた検討, Clin. Parasitol., 19, 114-117, 2008.
 - 15) 梅原梓里, 川上 泰, 荒木 潤, 内田明彦, 杉山 広, 日本産 *Anisakis simplex* の同胞種レベルでの分類学的解析, 獣医寄生虫学会誌, 7, 36, 2008.
 - 16) 土井陸雄, 川中正憲, 森嶋康之, 尾島英知, 山崎 晋, 首都圏居住者にみられた多包虫症の一例, 肝臓, 49, 501-505, 2008.
 - 17) 山崎 浩, 杉山 広, 森嶋康之, 川中正憲, 姜 朱美, 住田 奈穂子, 福田 均, 南米ペルーで *Gnathostoma binucleatum* に感染した邦人の顎口虫症の1例, Clin. Parasitol., 19, 127-129, 2008.
 - 18) 山崎 浩, 杉山 広, 森嶋康之, 土井陸雄, 川井 夫規子, 郷間 薫, 吉田秀紀. 在日ペルー人の単包虫症の1例, Clin. Parasitol., 19, 140-142, 2008.
 - 19) 韓 秀敏, 王 虎, 馬 霄, 蔡 慧霞, 川中正憲, 山崎 浩, 余 森海. 中国青海省におけるエキノコックス症の疫学調査: 超音波診断と抗体検査について, Clin. Parasitol., 19, 147-149, 2008.
 - 20) 川中正憲. エキノコックス症—人獣共通感染症の今日的な問題と取り組み. JVPA DIGEST 創立 60 周年記念特集号, 31, 66-71, 2008.
 - 21) 大前比呂思, 朝日博子, Orlando S Sy, 桐木雅史, 千草雄一. 肝胆道系酵素の測定は、住血吸虫症の診断に役立つのか, Clin. Parasitol., 19, 79-82, 2008.
 - 22) 大前比呂思, 石川洋文. 気候変動と寄生虫症 資源環境対策, 44, 29-38, 2008.
 - 23) 大前比呂思. マラリア, 化学療法の領域, 24, 69-75, 2008.
- ## II. 学会発表
1. 国際学会
 - 1) Sato, D., Yamagata, W., Karaki, T., Harada, S., and Nozaki, T. Kinetic characterization of methionine gamma-lyase from *Entamoeba histolytica* against physiological substrates and trifluoromethionine. The 4th International Conference on Anaerobic Protists: The Systems Biology of Anaerobic Protozoa. May 12-16, 2008, Taipei, Taiwan.
 - 2) Nakada-Tsukui, K. A FYVE and RhoGEF domain-containing protein involved in phagocytosis of a mammalian cell by *Entamoeba histolytica*. The 4th International Conference on Anaerobic Protists: The Systems Biology of Anaerobic Protozoa. May 12-16, 2008, Taipei, Taiwan.
 - 3) Husein, A., Jeelani, G., Bilal, A. S., Sato, D., Mi-ichi, F., Hishiki, T., Gilchrist, C. A., Suematsu, M., Petri, Jr., W. A., and Nozaki, T. Metabolomic and transcriptomic analysis of sulfur-containing amino acid metabolism in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Sep 7-11, 2008.
 - 4) Sato, D., Yamagata, W., Karaki, T., Shimizu, A., Harada, S.,

寄生動物部

- and Nozaki, T. Characterization of methionine gamma-lyases from enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica* as a potential drug target against amoebiasis". The 8th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Sep 7-11, 2008.
- 5) Nozaki, T. Regulation of cysteine protease secretion and phagocytosis in *Entamoeba histolytica*. XVIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria (Invited talk in the symposium). Jeju, Korea, Sep 29-Oct 3, 2008.
- 6) Mi-ichi, F., Abu, Y. M., Nakada-Tsukui, K., Kawai, S., and Nozaki, T. The mitochondria-related organelle in the anaerobic parasitic protozoan *Entamoeba histolytica*. International Symposium on Protistology: Evolution and Diversity. Tsukuba, Japan, Nov 8-9, 2008
- 7) Mi-ichi, F., Abu, Y. M., Nakada-Tsukui, K., Kawai, S., and Nozaki, T. The mitochondria-related organelle in the anaerobic protist *Entamoeba histolytica*. International Symposium: Bacteria made organelles made eukaryotic cells. Tokyo, Japan, Nov 29-30, 2008.
- 8) Nozaki, T., Furukawa, A., Jeelani, G., Sato, D., Karaki, T., and Harada, S. Role of sulfur-containing amino acid metabolism: characterization of two isotypes of methionine gamma-lyase in *Entamoeba histolytica*. XVI Seminario Sobre Amibiasis and EMBO Workshop. Amoebiasis: Molecular Approaches in an Important but Neglected Disease. Guanajuato, Mexico. Feb 24-28, 2009.
- 9) Nakada-Tsukui, K., Furukawa, A., Yamada, Y., and Nozaki, T. Identification of a putative receptor of the major virulence factor cysteine protease in the enteric protist *Entamoeba histolytica*. XVI Seminario Sobre Amibiasis and EMBO Workshop. Amoebiasis: Molecular Approaches in an Important but Neglected Disease. Guanajuato, Mexico. Feb 24-28, 2009.
- 10) Picazarri, K., Furukawa, A., Sato, D., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Autophagy in *E. histolytica*. XVI Seminario Sobre Amibiasis and EMBO Workshop. Amoebiasis: Molecular Approaches in an Important but Neglected Disease. Guanajuato, Mexico. Feb 24-28, 2009.
- 11) Singh S.T., Khamo V., Sugiyama H. Cerebral paragonimiasis mimicking tuberculoma: first case report in India. Joint International Tropical Medicine Meeting 2008, Bangkok, Oct 13-14, 2008.
- 12) Rangsiruji A., Binchai S., Qian B.Z., Morishima Y., Sugiyama H. A new form of *Paragonimus metacercariae* isolated from freshwater crabs: possible discovery of *P. paishuihoensis* in Thailand, Joint International Tropical Medicine Meeting 2008, Bangkok, Oct 13-14, 2008.
- 13) Yamasaki H., Sugiyama H., Umehara A., Morishima Y., Kawanaka M., Kuramochi T. Recent advances in molecular diagnosis for parasitic helminthiases. Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses, Taipei, Aug 30-31, 2008.
- 14) Ohmae, H., Olveda, R., Socheat, D., Sudomo, M., Chigusa, Y., Matsuda, H. Recent situation and next steps of schistosomiasis control programs in Southeast Asia. The 27th International Conference of Tropical Medicine and Malaria, Cheju, Korea, Sep 30-Oct 3, 2008.
- 15) Socheat, D., Sinuon, M., Tsuyuoka, R., Odermatt, P., Ohmae, H., Matsuda, H., Antonio, MS., Palmer, K. A success story of Schistosomiasis integrated with deworming in Cambodia. The 27th International Conference of Tropical Medicine and Malaria, Cheju, Korea, Sep 30-Oct 3, 2008.
- 16) Ishikawa, H., Hisakane, N., Ohmae, H., Kirinoki, M., Chigusa, Y., Pangilinan, R., Redulla, A., Sinuon, M., Socheat, D., Matsuda, H. Modeling the dynamics and control of transmissions of *Schistosoma japonicum* and *S. mekongi* in Southeast Asia. The 27th International Conference of Tropical Medicine and Malaria, Cheju, Korea, Sep 30-Oct 3, 2008
- 17) Nakazawa, M., Ohmae, H., Kamei, K., Yamauchi, T., Frusawa, T., Kawabata, M., Utusmi, T., Bakote'e, B. Continuous urinalyses clarified that urine pH reflected the changes of dietary habits and that urobilinogen reflected *falciparum* malaria in Solomon Islands. The 27th International Congress of Tropical Medicine and Malaria. Cheju, Korea, Sep 30-Oct 3, 2008
- 18) Asahi, H. Chemically defined medium for continuous intraerythrocytic growth of *Plasmodium falciparum*. The 27th International Congress of Tropical Medicine and Malaria. Cheju, Korea, Sep 30-Oct 3, 2008
- 19) Saito-Nakano, Y., Okada, M., Gilchrist, CA., Crasta, O., Petri, WA., Fei, Z., Trapaidze, N., Nozaki, T. Role of Arf GTPase for pathogenesis and lysosomal formation in *Entamoeba histolytica*. 43rd Annual U.S.-Japan Joint Conference on Parasitic Diseases, Tokyo, Jan 7-8, 2009.
2. 国内学会
- 1) 見市文香, Yousuf Mohammad Abu, 中田-津久井久美子, 野崎智義. 赤痢アメーバ原虫マイトソームの生化学的解析, 第77回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008年4月3-4日.
- 2) 津久井久美子, 山田陽子, 古川敦, 野崎智義. 赤痢アメ

寄生動物部

- ーバ新規システインプロテアーゼ受容体候補分子の同定, 第 77 回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008 年 4 月 3-4 日.
- 3) 佐藤暖, 唐木剛, 清水頭, 原田繁春, 野崎智義. 赤痢アメーバ原虫含硫アミノ酸分解酵素メチオニンガンマリアーゼの結晶構造解析, 第 77 回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008 年 4 月 3-4 日.
- 4) 仲本賢太郎, 所正治, 田中身和, 野崎智義. 赤痢アメーバのメチオニンアデノシルトランスフェラーゼの解析:細胞周期にともなう酵素発現調節の経時解析, 第 77 回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008 年 4 月 3-4 日.
- 5) 荒井朋子, 木俣勲, 北出幸夫, 野崎智義, 田中身和, 山口智博, 井関基弘, 所正治. アデノシンアナログ:クリプトスポリジウム症治療薬開発のための, 第 77 回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008 年 4 月 3-4 日.
- 6) 清水 頭, 唐木 剛, 佐藤 暖, 亀井加恵子, 野崎智義, 原田繁春. 赤痢アメーバ *Entamoeba histolytica* 由来メチオニン γ -リアーゼの X 線結晶構造解析, 第 8 回日本蛋白質科学会年会, 東京, 2008 年 6 月 10 日-12 日.
- 7) 佐藤 暖, 山形 渉, 唐木 剛, 原田繁春, 野崎智義. 腸管寄生性アメーバ原虫のメチオニン γ -リアーゼと薬剤リード化合物の反応機構の解明, 日本ビタミン学会第 60 回大会, 仙台, 2008 年 6 月 13-14 日.
- 8) Nakada-Tsukui, K. and Nozaki, T. A FYVE domain and RhoGEF domain-containing protein involved in phagocytosis of a mammalian cell by *Entamoeba histolytica*, 第 60 回細胞生物学会大会, 横浜, 2008 年 6 月 29 日-7 月 1 日.
- 9) 中野由美子, 中野賢太郎, 野崎智義. 原虫におけるメンブレントラフィックの多様性, 第 10 回日本進化学会大会, 東京, 2008 年 8 月 22-24 日.
- 10) 見市 文香, 野崎智義. 赤痢アメーバ原虫のミトコンドリア残存オルガネラ *mitosome* の特殊性~その機能と役割~第 10 回日本進化学会大会, 2008 年 8 月 22-24 日, 東京
- 11) 佐藤暖, Afzal Husain, 曾我朋義, 末松誠, 野崎智義. 寄生性原虫の含硫アミノ酸代謝の重要性~メタボローム解析からのアプローチ, 第 3 回メタボロームシンポジウム~メタボロミクスが解き明かす生命のシステム~, 2008 年 10 月 30 日-11 月 1 日.
- 12) 佐藤 暖, 唐木 剛, 原田繁春, 柴田哲男, 融 健, 野崎智義. 含硫アミノ酸 分解酵素・メチオニン γ -リアーゼを標的とした新規抗赤痢アメーバ薬の開発, BMB2008(第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会), 神戸, 2008 年 12 月 9-13 日.
- 13) 唐木剛, 清水頭, 佐藤暖, 亀井加恵子, 原田繁春, 野崎智義. 硫黄含有アミノ酸合成・分解経路を標的とする抗赤痢アメーバ薬の開発~メチオニン γ リアーゼの立体構造と阻害剤の結合様式~, 第 7 回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム, 松山, 2008 年 10 月 10-11 日.
- 14) 見市文香, モハンマド アブ ユースフ, 津久井久美子, 川合寛, 野崎智義. ミトコンドリア関連オルガネラの新規機能~赤痢アメーバ原虫マイトソームに存在する活性硫酸合成経路~, 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月 27-28 日.
- 15) 古川敦, 津久井久美子, 山田陽子, 野崎智義. 赤痢アメーバシステインプロテアーゼ結合タンパク質の機能解析, 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月 27-28 日.
- 16) 津久井久美子, Picazarri Delgado Karina, 古川敦, 野崎智義. *Entamoeba* 属シスト化におけるオートファジーの関与, 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月 27-28 日.
- 17) 八木田健司, 泉山信司, 浅野由紀子. 発生動向調査において原因不明の感染性胃腸炎とされた検体からのクリプトスポリジウムおよびジアルジアの検出, 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2008 年 4 月 3-4 日.
- 18) 八木田健司, 泉山信司, 国内外におけるクリプトスポリジウム症ならびにジアルジア症の発生動向の現状と比較, 第 68 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 浜松, 2008 年 10 月 5 日.
- 19) 安倍正史, 小林正規, 白倉哲郎, 中村文規, 福富裕之, 朝日博子, 八木田健司, 木村聡, 関忠幸, 中村美佐子, 塩川章. 病理解剖用遺体に認められた原虫について, 第 19 回日本臨床寄生虫学会, 京都, 2008 年 6 月 7 日.
- 20) 百田 隆祥, 小島 禎, 池戸 正成, 泉山 信司, 遠藤 卓郎. LAMP 法 (Loop-mediated Isothermal Amplification) を用いたクリプトスポリジウムおよびジアルジアの高感度迅速検出, 第 43 回日本水環境学会年会, 山口市, 2009 年 3 月.
- 21) 泉山信司, 大内一敏, 遠藤卓郎, 粉体ろ過によるクリプトスポリジウム濃縮保存法の開発, 第 59 回全国水道研究発表会, 仙台市, 2008 年 5 月.
- 22) 泉山信司, 遠藤卓郎, 酸溶解性ケーキろ過によるクリプト

寄生動物部

- スポリジウム濃縮法の開発, 第 8 回環境技術学会研究発表大会, 大阪, 2008 年 9 月.
- 23) 遠藤卓郎, 泉山信司, 倉 文明, クロラミン B によるレジオネラ属菌と *Naegleria* 属アメーバの消毒, 第 8 回環境技術学会研究発表大会, 大阪, 2008 年 9 月.
- 24) 泉山信司, 倉 文明, 縣 邦雄, 八木田健司, 遠藤卓郎. クロラミン B による *Naegleria* アメーバの消毒, 第 68 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 浜松, 2008 年 10 月 5 日.
- 25) Sugiyama H., Morishima Y., Binchai S., Rangsiruji A. Two forms of *Paragonimus westermani* discovered in Thailand: morphological characteristics, host susceptibility and phylogenetic analysis (タイで見出したウェステルマン肺吸虫の 2 型), 第 77 回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008 年 4 月 3-4 日.
- 26) 田尻智子, 堀川禎夫, 森嶋康之, 川中正憲, 山崎 浩, 杉山 広. 喀痰から虫卵が検出され塩基配列から種同定した宮崎肺吸虫症の 1 例, 第 19 回日本臨床寄生虫学会大会, 京都, 2008 年 6 月 7 日.
- 27) 杉山 広, 梅原梓里, 森嶋康之, 川中正憲, 山崎 浩. 市販サワガニを対象とした肺吸虫メタセルカリアの寄生状況調査, 第 19 回日本臨床寄生虫学会大会, 京都, 2008 年 6 月 7 日.
- 28) 梅原梓里, 川上 泰, 荒木 潤, 内田明彦, 杉山 広. 同胞種レベルでみた日本産 *Anisakis simplex*: 感染源の特定に向けた検討, 第 19 回日本臨床寄生虫学会大会, 京都, 2008 年 6 月 7 日.
- 29) 杉山 広. アニサキス症をはじめとする食品媒介寄生蠕虫症について, 平成 20 年度希少感染症診断技術研修会, 東京, 2009 年 2 月.
- 30) 森嶋康之, 杉山 広, 呉 献洪, 王 虎, 余 森海, 山崎 浩, 川中正憲. マルチプレックス PCR 法による中国産包条虫属条虫 3 種の鑑別, 第 68 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 浜松, 2008 年 10 月 5 日.
- 31) 梅原梓里, 杉山 広, 森嶋康之, 山崎 浩, 荒木 潤, 川上 泰, 黄 鴻堅, 内田明彦. 台湾でタチウオから検出されたアニサキス幼虫の分子同定, 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月 27-28 日.
- 32) 木村明生, 森嶋康之, 杉山 広, 川中正憲, 山崎 浩. 大阪府内で捕獲された放浪犬における腸管寄生蠕虫類保有状況, 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月 27-28 日.
- 33) 杉山 広, ラングジルジ・アチャリア, ビンチャイ・スーチャーワン, 森嶋康之, 銭 宝珍. タイで淡水産のカニからメタセルカリアが検出された中国原記載の肺吸虫 *Paragonimus paishuihoensis* Tsao and Chung, 1965. 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月 27-28 日.
- 34) 山崎 浩, 三澤由美子, 中尾 稔, 倉持利明. DNA 解析に基づいた大複殖門条虫と鯨複殖門条虫の分子系統解析, 第 77 回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008 年 3 月 27-28 日.
- 35) 山崎 浩, 杉山 広, 森嶋康之, 姜 朱美, 住田菜穂子, 福田 均. 南米ペルーで *Gnathostoma binucleatum* に感染した邦人の顎口虫症の 1 例, 第 19 回日本臨床寄生虫学会, 京都, 2008 年 6 月 7 日.
- 36) 山崎 浩, 杉山 広, 森嶋康之, 川中正憲, 土井陸雄, 川井不規子, 郷間 薫, 吉田秀紀. 在日ペルー人の単包虫症の 1 例, 第 19 回日本臨床寄生虫学会, 京都, 2008 年 6 月 7 日.
- 37) 韓 秀敏, 王 虎, 馬 霄, 蔡 慧霞, 川中正憲, 山崎 浩, 余 森海. 中国青海省におけるエキノコックス症の疫学調査. 超音波診断と抗体検査について, 第 19 回日本臨床寄生虫学会, 京都, 2008 年 6 月.
- 38) 山崎 浩, 倉持利明. DNA 解析に基づいたヒトから得られる複殖門条虫と鯨複殖門条虫の分類学的関係, 第 2 回蠕虫研究会, 宮崎, 2008 年 11 月 7-8 日.
- 39) 中野由美子. ファゴサイトーシスを有する原虫はメンブレントラフィックが多様であるか? (Does protozoa possessing phagocytic capacity have a variety of membrane traffic pathways?), 長崎, 第 77 回日本寄生虫学会大会 2008 年 4 月 3-4 日.
- 40) 朝日博子, 大前比呂思, Orland S. Sy, 鈴木玲子, 田邊将信, 松田 肇, 山下隆夫, 鹿島準子, 太田伸生. 日本住血吸虫感染者の尿中に認められる特異抗体の検出, 第 77 回日本寄生虫学会大会, 長崎, 2008 年 4 月 2-4 日.
- 41) 中野由美子, 中野賢太郎, 野崎智義. 原虫におけるメンブレントラフィックの多様性, 第 10 回日本進化学会 ワークショップ, 東京, 2008 年 8 月 22-24 日.
- 42) 大前比呂思, 松田 肇, 千種雄一, 桐木雅史, 朝日博子, Sinuon, M., Doung Sochea, D. 東南アジアにおける住血吸虫症の広がり気候変化について, 第 68 回日本寄生虫学会東日本支部大会, 浜松, 2008 年 10 月 5 日.
- 43) 大前比呂思, 中澤港, 亀井喜世子, Bakote'e Bernard. ソロモン諸島において, なぜマラリア感染状況が改善したの

寄生動物部

か, 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月
27-28 日.

44) Asahi, H. Chemically defined medium for continuous
intraerythrocytic growth of *Plasmodium falciparum*, 第 78
回日本寄生虫学会大会, 東京, 2009 年 3 月 27-28 日.

45) Kwansa-Bentum, B., 北村 圭, 熊谷 貴, 下河原理恵子,
朝日博子, Wilson, MD. 太田伸生: Preliminary studies on
molecular epidemiology of chloroquine resistant malaria
parasites in Ghana. 第 78 回日本寄生虫学会大会, 東京,
2009 年 3 月 27-28 日.