

機関番号： 17701

研究種目： 基盤研究 (A)

研究期間： 2007~2010

課題番号： 19208026

研究課題名 (和文) マダニ媒介原虫病の TRANSMISSION-BLOCKING VACCINE 開発

研究課題名 (英文) Developments of transmission-blocking vaccine for tick-borne protozoan diseases

研究代表者

藤崎 幸藏 (FUJISAKI KOUZO)

鹿児島大学・農学部・教授

研究者番号： 00292095

研究成果の概要 (和文) : ①マダニによって人獣に媒介される *Babesia* 原虫のマダニ体内における生殖期・スポロゴニー期の虫体(ガメートからスポロゾイトに至る発育期の虫体)と顕著に反応・結合するマダニ生物活性物質(TBM)として、マダニの卵黄蛋白前駆体(Vg)とその受容体のVgR、ならびに血液消化酵素(システインプロテアーゼ)の longipain を発見した。②Vg と VgR は、RNA 干渉法(RNAi)によって原虫媒介を完全に阻止し、抗体のワクチン効果も多大であったことから、現在、これらと結合する原虫分子の同定などの、*Babesia* 媒介阻止ワクチンとしての応用に必要な研究を鋭意実施中である。③しかし、longipain は、RNAi による遺伝子ノックダウンによって、*B. gibsoni* 原虫の増殖を約 3 倍程度に増大させるものであり、遺伝子の over-expression(過剰発現)系が未開発の現状では、媒介阻止ワクチンとして応用することは難しい現状にある。④一方、*Babesia* に対する顕著な発育・増殖の阻止効果を有する TBM の探索を行う中で、細胞内寄生性の *Babesia* の必須栄養源であるマダニ細胞内のバイオマスの動態に関わる TBM に興味を持ち、⑤マダニの細胞内蛋白の転写、翻訳開始、翻訳後修飾、小胞体・ゴルジ間輸送に関与する一連の TBM に加えて、細胞内蛋白質のバルク分解機構であるオートファジー(AT)に関連する TBM 多数を同定・特性解明して、いずれも世界に先駆けて報告した。⑥これらの研究を通じて、アミノ酸シグナルによって細胞内タンパク質の動態を中枢的に制御している TOR カスケード(TORp)が、マダニの生存とマダニ細胞内の寄生原虫の増殖に果たす重要性の大きさが明らかになり、⑦TORp 構成分子を媒介阻止ワクチンの候補分子として活用しうる可能性が示されてきた。

研究成果の概要 (英文) : ①We could identify for the first time vitellogenins (Vg), vitellogeni-receptor (VgR), and longipain as tick-bioactive molecules (TBM) specifically reacted with sexual and sporogonic stages (S-S satages) of *Babesia* parasites developing in the vector ticks. ② Since Vg and VgR could inhibit completely the *Babesia* transmission in ticks treated with their dsRNA and could suppress effectively the *Babesia* transmission in animals vaccinated with them, the identification of *Babesia* molecules reacted with them is now concentrated. ③ However, longipain could promote *Babesia* development in vector ticks after RNAi, it is considered that its application as candidate molecule for the transmission-blocking vaccine may be difficult under the current research situation lacking of the TBM overexpression systems. ④ During the period of this research, we started to focus on TBMs involved in cellular biomass (CB) control in host cells for *Babesia* parasites because it was noticed that the development of intra-cellular parasites is fundamentally influenced by the essential nutrients supply under the control of CB. ⑤ Therefore, the molecular identification and characterization of a series of TBMs involving in transcription, translation, post translational modification, and vesicular transport, autophagy (AT) of intra-cellular proteins are concentrated for the first time. ⑥ These studies are elucidating the significance of TOR pathways (TORs) as candidate molecules for the transmission-blocking vaccine.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|------------|------------|
| 2007年度 | 11,400,000 | 3,420,000 | 14,820,000 |
| 2008年度 | 10,200,000 | 3,060,000 | 13,260,000 |
| 2009年度 | 9,000,000 | 2,700,000 | 11,700,000 |
| 2010年度 | 6,100,000 | 1,830,000 | 7,930,000 |
| 年度 | | | |
| 総計 | 36,700,000 | 11,010,000 | 47,710,000 |

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学獣医学・応用獣医学

キーワード：マダニ、*Babesia* 原虫、マダニ生物活性分子、TBM、アミノ酸、TOR、オートファジー、ワクチン

1. 研究開始当初の背景

バベシア症などに代表されるマダニ媒介性原虫疾患は、その多くが人獣共通感染症として重要視されるものである。これらの疾患は致死性的であることに加えて、回復しても病原虫が慢性的に感染宿主体内に潜伏し、媒介マダニはこれを容易に摂取・増幅し非感染動物に伝播できることから、その根絶は極めて困難となる。このため、マダニ媒介性原虫疾患がヒト・動物の健康と畜産業に与えている被害には、極めて甚大なものがある。

さらに、いずれのマダニ媒介性原虫病に対しても、有効なワクチン予防が未確立であることに加えて、マダニ媒介性の新興・再興感染症によって人獣がこうむる脅威は、急増・急迫の一途にある。

したがって、難治性原虫病を中心とするマダニ媒介性疾病の予防と、清浄化を永続的に維持できる効果的な実用的ワクチンの開発は、今や世界的な急務となっている。

(1) 原虫ワクチンの開発状況と問題点

①これまでヒトや家畜などの宿主体内における病原虫の増殖を不活化できる中和抗体(Th2免疫)誘導型ワクチンの開発が試みられてきたが、原虫がもつ抗原変異機構や細胞内寄生などのTh2免疫からの免疫回避機構に阻まれて、その実現には至っていない。

②このため近年は、CTL、NK細胞、マクロファージによって、原虫とその寄生細胞を死滅させるTh1免疫誘導型ワクチンが注目されている。

③しかし、一般にTh1免疫には、誘導に用いられるアジュバントには副作用、DNAワクチンには十分なTh1免疫誘導の困難性、ウイルスベクター使用には、ベクター自身の強い抗原性から頻回投与ができないなどの様々な問題が、未解決のまま残されている。

(2) 疾病媒介阻止ワクチン(TBV)と国内外の研究状況

①節足動物媒介性原虫の生活史において、ほ乳類動物体内の発育期は、いずれも数秒～

数分しか細胞外に出現せず、ほぼ常に細胞内に寄生しているため、Th2免疫は一般に無効であり、防御のためには、誘導困難なTh1免疫の惹起が必要とされる。これに対し、媒介節足動物体内の生殖期とスポロゴニー期の虫体(sexual and sporogonic stages: SS期虫体)は、少なくとも数時間の単位で細胞外環境に滞在することから、誘導が容易で手法が確立されているTh2免疫のエフェクターに対しても極めて脆弱であるといえる。

②疾病媒介阻止ワクチンtransmission-blocking vaccine(TBV)とは、この媒介節足動物の中腸や唾液腺に局在し、Th2免疫のエフェクターに対して高い感受性を有するSS期虫体を、もっぱら防除対象とするワクチンのことである。しかし、マダニ媒介性原虫病においては、これまで抗マダニワクチン開発に関心が寄せられており、TBVに関する研究は皆無に近い。

③一方、すでに市販されているTickGARDなどの多くの抗マダニワクチンの開発研究で明らかにされているように、マダニの体構成分子の組換え体のワクチネーションでは、ほ乳類動物に産生された血清中IgGの大半は、これを吸血・摂取したマダニの腸壁を抗体活性を保ったまま通過可能であり、体内標的組織に到達後も、長期(最大3週間)にわたって当該分子の機能を阻害しうる。

④したがって、*Babesia*などのマダニ媒介性原虫に対する中和抗体のマダニ体内における消長についても、これが抗体活性を有した状態で体内移行し、マラリア媒介蚊におけるTBVとは比較にならないほど長期間にわたって各種臓器内で存続し、局在するSS期虫体に対して高い防除効果を発揮する可能性が極めて高いと考えられる。

⑤加えて、マラリアなどの多くの節足動物媒介性病原体は、吸血能を有する唯一の発育期である(雌)成虫によって摂取と伝播が行われることから、TBVももっぱらこの成虫体内の病原体を標的として研究されてきた。し

かし、マダニは幼・若・成ダニの全発育期が吸血能を有し、病原体媒介も、これらの全発育期が関わる経発育期伝播(trans-stadial transmission)と成ダニと卵が関わる介卵伝播(trans-ovarial transmission)という、他にない特徴を有する。したがって、マダニ媒介性原虫疾病に対するTBVにおいては、過去のTBV研究では前例のない、変態期や卵巣・発育胚で発育・増殖中の虫体も標的とする必要がある。

⑥すなわち、マダニ媒介性原虫病に対するTBV開発は、TBVの概念を一新するとともに、その応用・有用性に新領域をもたらすものである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、研究代表者らが分離・特性解明に成功している各種TBMに関する最新知見を活用し、また*B. gibsoni*のESTデータベースも利用することによって、ガメートからスポロゾイトに至るマダニ体内の全SS期虫体について、各種TBMと反応・結合する原虫分子の探索・同定、特性解明を展開し、最終的にこれらの組換え体複数を用いて、マダニ媒介性原虫病に特有の経発育期・介卵伝播を多段的・多重的に阻止しうる、世界初の多価疾病媒介阻止ワクチン(multi-component transmission-blocking vaccine)の実現を図ることである。

3. 研究の方法

本研究は、フタトゲチマダニと*B. gibsoni*を主要な実験材料として、4カ年にわたり以下の手順で実施される。

①マダニ中腸内腔に発現する抗菌ペプチド、プロテアーゼなどのTBMと反応する原虫抗原分子の分離、特性解明、組換え体の作製、②マダニ中腸細胞表面と細胞内オルガネラに発現するガレクチン、ヘモグロビンレセプターなどのTBMと反応する原虫分子の分離、特性解明、組換え体の作製、③ヘモリンフ・ヘモサイトに発現する運搬・食食に関わるTBMと反応する原虫分子の分離、特性解明、組換え体の作製、④卵巣と発育胚に発現するVgやVgRなどの各種TBMと反応する原虫蛋白の分離、特性解明、組換え体の作製、⑤これらの組換え体に対する抗体がin vitro培養*Babesia*原虫の発育・増殖に及ぼす影響の解析、⑥組換え体で免疫した*Babesia*原虫感染犬を吸血したマダニにおける原虫の発育・増殖など媒介阻害効果の解析、⑦異なるSS期虫体に由来する原虫抗原分子の適正な組合せによる多価混合TBVの作製とワクチン効果の検証、⑧各種マダニ媒介原虫病に対するワクチン効果の検証。

4. 研究成果

(1) RNA 干渉法によって、ピテロジェニン(Vg-2)あるいはその受容体(VgR)の発現をノックダウンしたマダニでは、*Babesia*原虫が次世代に伝播されないことを発見し、これら2種類のTBMがTBVs開発のための有力な候補分子となりうることを明らかにした。

(2) マダニ体内における*Babesia*原虫の発育・増殖は、原虫が寄生する宿主細胞の栄養代謝とバイオマスの多寡に依存性であるとの作業仮説に立ち、マダニの細胞内栄養代謝の分子基盤であるTORアミノ酸シグナル伝達経路に関わる分子群を明らかにし、これを応用したTBVs開発の可能性を探究している。

(3) これまでに、TORアミノ酸シグナル伝達経路に関わるIRS、Akt、TOR、S6K、4E-BPなどの分子群の探索と特性解明に成功した。

(4) またTOR経路の支配下にあるオートファジーについても、マダニで初めてAtg8結合反応系とAtg12結合反応系の全容を明らかにし、現在、原虫感染との関わりを探索中である。

(5) 現在までの達成度は、おおむね順調に進展していると評価できる。すなわち、

①2種類のTBVs候補分子の発見に成功したこと。

②世界で初めて原虫感染と宿主細胞の栄養バイオマス代謝の関係を解析するための分子基盤を明らかにしたこと。

③①②の研究成果に立脚したTBVs開発は、実用性ととも科学的にも、先駆性と新規性に富むものであること、などがその理由である。

(6) 今後の研究の推進方策として残されている課題は、

①Vg-2、VgRと*Babesia*原虫の分子間クロストークを、様々な原虫発育期を用いてさらに詳細に明らかにすること。

②マダニのTOR経路ならびにオートファジー参画分子の動態と*Babesia*原虫感染との関わりを、マダニ個体レベルで明らかにし、新たなパラダイムによるTBVs開発の可能性を探究するとともに、参画分子の阻害薬を用いた原虫媒介阻止の可能性についても検討を図ること。

③*Babesia*原虫自身のオートファジーについて、遺伝子と分子レベルで解析を進め、原虫発育期進行に果たすAtg分子の役割を明らかにすることによって、原虫感染と媒介の阻止につながる展望を得ること、などである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計34件)

1. Anisuzzman, Islam MK, Abdul MA, Miyoshi T, Hatta T, Yamaji K, Matsumoto Y, Fujisaki K, Tsuji N: Longistatin, a plasminogen activator, is key to the

- availability of blood meals for ixodid ticks. *PLoS Pathogen*. 査読有、第7巻、2011、e1001312.
2. Aung KM, Boldbaatar D, Liao M, Nakao S, Umeimiya-Shirafuji R, Tanaka T, Fujisaki K: Identification and characterization of class B scavenger receptor CD36 from the hard tick, *Haemaphysalis longicornis*. *Parasitol. Res.* 査読有、第108巻、2011、273-285.
 3. Tanaka T, Kawano S, Nakao S, Umeimiya-Shirafuji R, Rahman M M, Moldbaatar D, Battur B, Liao M, Fujisaki K: The identification and characterization of lysozyme from the hard tick *Haemaphysalis longicornis*. *Ticks Tick-borne Dis.* 査読有、第1巻、2010、178-185.
 4. Boldbaatar D, Battur B, Umeimiya-Shirafuji R, Liao M, Tanaka T, Xuan X, Fujisaki K: Multiple vitellogenins from the *Haemaphysalis longicornis* tick are crucial for ovarian development. *J. Insect Physiol.* 査読有、第56巻、2010、1587-1598.
 5. Malagoli D, Abdalla FC, Cao Y, Feng Q, Fujisaki K, Gregorc A, Matsuo T, Nezis IP, Papassideri IS, Sass M, Silva-Zacarin ECM, Tettamanti G, Umeimiya-Shirafuji R: Autophagy and its physiological relevance in arthropods: Current knowledge and perspectives. *Autophagy* 査読有、第6巻、2010、575-588.
 6. Zhou J, Liao M, Gong H, Xuan X, Fujisaki K: Characterization of Hlcyst-3 as a member of cystatins from the tick *Haemaphysalis longicornis*. *Exp. Appl. Acarol.* 査読有、第51巻、2010、327-333.
 7. Hatta T, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Alim MA, Yamaji K, Anisuzzaman, Fujisaki K: Leucine aminopeptidase, HILAP, from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, plays vital roles in the development of oocytes. *Parasitol Int.* 査読有、第59巻、2010、286-289.
 8. Umeimiya-Shirafuji R, Matsuo T, Liao M, Boldbaatar D, Battur B, Suzuki H, Fujisaki K: Increased expression of ATG genes during nonfeeding periods in the tick *Haemaphysalis longicornis*. *Autophagy*. 査読有、第6巻、2010、473-481.
 9. Tanaka T, Rahman MM, Battur B, Boldbaatar D, Liao M, Umeimiya-Shirafuji R, Xuan X, Fujisaki K: Parasitocidal activity of human α -defensin-5 against *Toxoplasma gondii*. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 査読有、第46巻、2010、560-565.
 10. Yamaji K, Tsuji N, Miyoshi T, Hatta T, Alim MA, Anisuzzaman, Kushibiki S, Fujisaki K: Hlcyst-1 and Hlcyst-2 Are Potential Inhibitors of HICPL-A in the Midgut of the Ixodid Tick *Haemaphysalis longicornis*. *J. Vet. Med. Sci.* 査読有、第72巻、2010、599-604.
 11. Tsuji N, Islam MK, Alim MA, Hatta T, Yamaji K, Anisuzzaman, Fujisaki K: A Kunitz-type proteinase inhibitor from the midgut of the ixodid tick, *Haemaphysalis longicornis*, and its endogenous target serine proteinase. *Mol Biochem Parasitol.* 査読有、第170巻、2010、112-115.
 12. Boldbaatar D, Battur B, Umeimiya-Shirafuji R, Liao M, Tanaka T, Xuan X, Fujisaki K: GATA transcription, translation and regulation in *Haemaphysalis longicornis* tick: analysis of the cDNA and essential role for vitellogenesis. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 査読有、第40巻、2010、49-57.
 13. Anisuzzaman, Islam MK, Miyoshi T, Alim MA, Hatta T, Yamaji K, Matsumoto Y, Fujisaki K, Tsuji N: Longistatin, a novel EF-hand protein from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, is required for acquisition of host blood-meals. *Int J Parasitol.* 査読有、第40巻、2010、721-729.
 14. Rahman M, Tsuji N, Boldbaatar D, Battur B, Liao M, Umeimiya-Shirafuji R, You M, Tanaka T, Fujisaki K: Structural characterization and cytolytic activity of a potent antimicrobial motif in longicin, a defensin-like peptide in the tick *Haemaphysalis longicornis*. *J. Vet. Med. Sci.* 査読有、第72巻、2010、149-156.
 15. Liao M, Zhou J, Gong H, Boldbaatar D, Shirafuji-Umeimiya R, Battur B, Dong J, Nishikawa Y, Fujisaki K: Hemalin, a thrombin inhibitor isolated from a midgut cDNA library from the hard tick *Haemaphysalis longicornis*. *J. Insect Physiol.* 査読有、第55巻、2009、165-174.
 16. Zhou J, Liao M, Ueda M, Gong H, Xuan X, Fujisaki K: Characterization of an intracellular cystatin homolog from the tick *Haemaphysalis longicornis*. *Vet. Parasitol.* 査読有、第160巻、2009、180-183.
 17. Gong H, Umeimiya R, Zhou J, Liao M, Zhang H, Jia H, Nishikawa Y, Xuan X, Fujisaki K: Blocking the secretion of saliva by silencing the *Hlykt* gene in the tick *Haemaphysalis longicornis*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 査読有、第39巻、2009、372-381.
 18. Islam MK, Tsuji N, Miyoshi T, Alim MA, Huang X, Hatta T, Fujisaki K: The hard tick Kunitz inhibitor, Haemangin, is a novel modulator of angiogenesis and wound healing and is crucial for slower blood-feeding arthropods. *PLoS Pathogen* 査読有、第5巻、2009、e1000497.
 19. Battur B, Boldbaatar D, Umeimiya-Shirafuji R, Liao M, Battsetseg B, Baymbaa B, Fujisaki K: LKR/SDH plays important roles throughout the tick life cycle including a long starvation period. *PLoS One* 査読有、第4巻、2009、e7136.
 20. Yamaji K, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Hatta T, Alim MA, Anisuzzaman, Takenaka A, Fujisaki K: Hemoglobinase activity of a cysteine protease from the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*.

- Parasitol. Int. 査読有、第 58 卷、2009、232-237.
21. Battsetseg B, Boldbaatar D, Battur B, Xuan X, Fujisaki K: Cloning and molecular characterization of tick kynureine aminotransferase (HLKAT) from *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae). Parasitol. Res. 査読有、第 105 卷、2009、669-679.
 22. You M, Fujisaki K: Vaccination effects of recombinant chitinase protein from the hard tick *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae). J. Vet. Med. Sci. 査読有、第 71 卷、2009、709-712.
 23. Boldbaatar B, Battsetseg B, Matuso T, Hatta T, Umemiya-Shirafuji R, Xuan X, Fujisaki K: Tick vitellogenin receptor reveals critical role in oocyte development and transovarial transmission of *Babesia* parasite. Biochem. Cell Biol. 査読有、第 86 卷、2008、331-344.
 24. Umemiya-Shirafuji R, Matsuo T, Fujisaki K: Autophagy in ticks. Meth. Enzymol. 査読有、第 451 卷、2008、621-638.
 25. Alim MA, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Hatta T, Fujisaki K: Developmental stage- and organ-specific expression profiles of asparaginyl endopeptidases/ legumains in the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*. J. Vet. Med. Sci. 査読有、第 70 卷、2008、1363-1366.
 26. Miyoshi T, Tsuji N, Islam MK, Alim MA, Hatta T, Huang X, Fujisaki K: A set of serine proteinase paralogs are required for blood-digestion in the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*. Parasitol. Int. 査読有、第 57 卷、2008、499-505.
 27. Boldbaatar B, Battsetseg B, Matuso T, Hatta T, Umemiya-Shirafuji R, Xuan X, Fujisaki K: Tick vitellogenin receptor reveals critical role in oocyte development and transovarial transmission of *Babesia* parasite. Biochem. Cell Biol. 査読有、第 86 卷、2008、331-344.
 28. Boldbaatar D, Musyoka KR, Battur B, Umemiya R, Tanaka T, Xuan X, Fujisaki K: Identification of two forms of Cyclophilin from the hard tick *Haemaphysalis longicornis*. Process Biochem. 査読有、第 43 卷、2008、615-625.
 29. Tsuji N, Miyoshi T, Battsetseg B, Matuso T, Xuan X, Fujisaki K: A cysteine protease is critical for *Babesia* spp. Transmission in *Haemaphysalis* ticks. PLoS Pathogen 査読有、第 4 卷、2008、e1000062.
 30. Klionsky DJ, ……Fujisaki K……et al (214 authors in total) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. Autophagy 査読有、第 4 卷、2008、151-175.
 31. Alim MA, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Huang X, Hatta T, Fujisaki K: HLLgm2, a member of asparaginyl endopeptidases/ legumains in the midgut of the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, is involved in blood-meal digestion. J. Insect Physiol. 査読有、第 54 卷、2008、573-585.
 32. Liao M, Boldbaatar D, Gong H, Huang P, Umemiya R, Harnnoi T, Zhou J, Tanaka T, Suzuki H, Xuan X, Fujisaki K: Functional analysis of protein disulfide isomerases in blood feeding, viability and oocyte development in *Haemaphysalis longicornis* ticks. Insect Biochem. Mol. Biol. 査読有、第 38 卷、2008、285-295.
 33. Gong H, Liao M, Zhou J, Hatta T, Huan P, Zhang G, Kanuka H, Nishikawa Y, Xuan X, Fujisaki K: Gene silencing of ribosomal protein P0 is lethal to the tick *Haemaphysalis longicornis*. Vet. Parasitol. 査読有、第 151 卷、2008、268-278.
 34. Umemiya R, Matsuo T, Hatta T, Sakakibara S, Boldbaatar D, Fujisaki K: Autophagy-related genes from a tick, *Haemaphysalis longicornis*. Autophagy 査読有、第 4 卷、2008、79-81.
- [学会発表] (計 16 件)
1. 藤崎幸蔵: 原虫病の原状とその制御の困難性, 第 73 回家畜衛生学会 家畜衛生フォーラム, 2010 年 11 月 (東京).
 2. Fujisaki K: Molecular interface between *Babesia* parasites and tick vitellogenesis associated molecules, especially vitellogenin receptor, International Seminar of Zhejiang University, 2010 年 9 月 (Hangzhou, China).
 3. 藤崎幸蔵: マダニの原虫媒介に血液消化酵素が果たす役割, 第 22 回日本比較免疫学会, 2010 年 8 月 (福岡).
 4. Anisuzzaman, Islam MK, Miyoshi T, Alim MA, Hatta T, Matsumoto Y, Fujisaki K, Tsuji N: Longistatin, a potent salivary-gland plasminogen activator from ixodid tick, is critical for blood pool development and successful blood-feeding by the ticks, 12th International Congress of Parasitology, 2010 年 8 月 (オーストラリア).
 5. Alim MA, Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, Hatta T, Anisuzzaman, Fujisaki K: Asparaginyl endopeptidases/legumains are critically essential for blood-feeding, midgut cellular remodelling and reproduction in the ixodid tick *Haemaphysalis longicornis*, 12th International Congress of Parasitology, 2010 年 8 月 (オーストラリア).
 6. Tanaka T, Kawano S, Nakao S, Umemiya-Shirafuji R, Rahman M, Boldbaatar D, Battur B, Liao M, Fujisaki K: Molecular characterization and expression analysis of lysozyme gene from the hard tick *Haemaphysalis longicornis*, 12th International Congress of Parasitology,

- 2010年8月(オーストラリア).
7. Boldbaatar D, 白藤(梅宮) 梨可, 田仲哲也, 松岡輝重, 藤崎幸蔵:
Identification and characterization of Forkhead transcription factor from the hard tick, *Haemaphysalis longicornis*. 第149回日本獣医学会学術集会. 2010年3月、日本生命科学大学
 8. 白藤(梅宮) 梨可, Boldbaatar D, Liao M, 藤崎幸蔵: RNA干渉法によるフタトゲチマダニTOR様遺伝子の発現抑制、第149回日本獣医学会学術集会. 2010年3月、日本生命科学大学.
 9. 藤崎幸蔵: マダニの吸血消化の分子基盤: 最近の話題、第24回日本動物原虫病学会学術集会. 2010年3月、日本生命科学大学.
 10. 藤崎幸蔵: マダニによるバベシア原虫媒介の分子基盤、第21回日本薬学会微生物シンポジウム. 2009年9月、福山大学.
 11. 山地佳代子, 辻 尚利, 三好猛晴, 八田岳士, Abdul M. Alim, M. Anisuzzanman, 榎引史郎, 藤崎幸蔵: マダニカテプシンL様システインプロテアーゼの性状解析、第148回日本獣医学会学術集会. 2009年9月、鳥取大学.
 12. 藤崎幸蔵: 創薬開発のマダニ生物活性分子、第147回日本獣医学会学術集会. 2009年4月、麻布大学.
 13. 白藤(梅宮) 梨可, 松尾智英, 藤崎幸蔵: マダニのオートファジー研究の展開: マダニとその媒介病原体の制圧に向けて、第147回日本獣医学会学術集会. 2009年4月、麻布大学.
 14. Umemiya-Shirafuji R, Matsuo T, Boldbaatar D, Liao M, Tanaka T, Fujisaki K: Strategy of a three host tick *Haemaphysalis longicornis* against starvation during the nonfeeding period, 6th International Conference on Tick and Tick-Borne Pathogens, 2008年9月(アルゼンチン).
 15. Fujisaki K, Tsuji N: Babesial vector tick cysteine protease against *Babesia* sp. Parasites, 16th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases, 2008年9月(ドイツ).
 16. Tsuji N, Fujisaki K: A tick cysteine protease, longipian, from the babesial parasite vector *Haemaphysalis longicornis*, with possible multifunctional roles during parasite transmission, US-Japan Cooperative Medical Science Program Parasitic Disease Panel, 2008年1月(アメリカ合衆国).

[図書] (計1件)

今井壯一、藤崎幸蔵、板垣 匡、森田達志: 講談社、図説獣医衛生動物学、2009、44-100, 132-159, 183-196.

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: ダニのキチナーゼ

発明者: 藤崎幸蔵ほか7名

権利者: 明治製菓、藤崎幸蔵

種類: 特許

番号: 4452510号

取得年月日: 平成22年2月5日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://w3vet.agri.kagoshima-u.ac.jp/V-Infection/sinkoukansen/toppage.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤崎 幸蔵 (FUJISAKI KOZO)

鹿児島大学農学部・教授

研究者番号: 00292095

(2) 研究分担者

田仲 哲也 (TANAKA TETSUYA)

鹿児島大学農学部・准教授

研究者番号: 00322842

鈴木 宏志 (SUZUKI HIROSHI)

帯広畜産大学原虫病研究センター・教授

研究者番号: 60333473

辻 尚利 (TSUJI NAOTOSHI)

独立行政法人農業食品産業技術総合研

究機構動物衛生研究所・主任研究員

研究者番号: 70355171