

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	難治性原虫感染症に対する新規ワクチン技術の開発研究
研究機関・ 部局・職名	国立大学法人帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授
氏名	西川 義文

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	135,000,000	135,000,000	0	135,000,000	135,000,000	0	0
間接経費	40,500,000	40,500,000	0	40,500,000	40,500,000	0	0
合計	175,500,000	175,500,000	0	175,500,000	175,500,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	200,000	33,965,809	22,417,091	21,121,522	77,704,422
旅費	0	651,270	1,144,000	846,020	2,641,290
謝金・人件費等	0	13,481,194	21,507,113	17,126,334	52,114,641
その他	0	494,145	1,141,450	904,052	2,539,647
直接経費計	200,000	48,592,418	46,209,654	39,997,928	135,000,000
間接経費計	60,000	15,643,200	0	24,796,800	40,500,000
合計	260,000	64,235,618	46,209,654	64,794,728	175,500,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
CO2インキュベーター	十慈フィルド製 BL-162D	1	798,000	798,000	2011/8/10	帯広畜産大学
ビデオ・トラッキング・システム一式	室町機械(株)製CompACT VAS/DV HT-001 VAS01HB RK/IF/WS MK-450MSQ VASFCT SGS-003 AG-450 MWM-04M VAS04MWM 0F-25M VAS250F/R	1	4,893,000	4,893,000	2011/8/31	帯広畜産大学
微量高速冷却遠心機	日立工機製(CF15RX II)	1	655,200	655,200	2011/12/8	帯広畜産大学
超低温フリーザ	三洋電機(株)製 MDF-U384	1	971,145	971,145	2011/12/12	帯広畜産大学
オールインワン蛍光顕微鏡一式	(株)キーエンス製 HS(BZ-9000)	1	11,327,190	11,327,190	2012/2/8	帯広畜産大学

様式20

データ処理装置	微量生体試料分析用 エイコム製 EPC-500	1	557,550	557,550	2012/9/26	帯広畜産大学
マウス用脳定位固定装置 単極 一式	マウス用脳定位 固定装置 単極 Model No.68012 電気ドリルユニットドリルビット 0.8mm φ 断頭器 PAT.開口 部寸法75×	1	633,570	633,570	2012/10/22	帯広畜産大学
微量生体試料分析システム	(HTEC-500) インフージョンポンプ マイクロフラクションコレクター EFC-82用電子冷却器	1	4,488,750	4,488,750	2012/10/23	帯広畜産大学
10-PACK SYBR GREEN PCR CORE	ABI 200回	1	536,760	536,760	2013/4/23	帯広畜産大学
TueSeq SR Cluster Kit v3-cBot-HS	イルミナ (1Flowcell)(GD-401-3001)	3	516,705	1,550,115	2014/1/23	帯広畜産大学

5. 研究成果の概要

世界にはヒトや家畜に重篤な疾患を引き起こす様々な種類の原虫が存在しており、有効なワクチン開発が急務とされている。本研究では、免疫反応を効率よく誘導させるためにマンノース糖鎖で修飾したリボソームを作製し、原虫由来抗原を封入することで、各種原虫病に対応できる新型ワクチンを開発した。動物感染モデルを用いてOMLワクチンの有効性を評価したところ、原虫特異的な免疫応答を誘導することで、マラリア原虫、トキソプラズマ、ネオスポラの感染を制御することに成功した。本研究の成果は、医学、獣医・公衆衛生領域で重要視されているにも関わらず未だ有効な予防法が確立されていない原虫病のワクチンの開発するに大きく貢献すると期待される。

課題番号	LS003
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	難治性原虫感染症に対する新規ワクチン技術の開発研究
	Development of a novel vaccine against refractory protozoan diseases
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	国立大学法人帯広畜産大学・原虫病研究センター・准教授
	National University Corporation Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine・National Research Center for Protozoan Diseases・Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	西川 義文
	NISHIKAWA, Yoshifumi

研究成果の概要

(和文):世界にはヒトや家畜に重篤な疾患を引き起こす様々な種類の原虫が存在しており、有効なワクチン開発が急務とされている。本研究では、免疫反応を効率よく誘導させるためにマンノース糖鎖で修飾したリポソーム(OML)を作製し、原虫由来抗原を封入することで、各種原虫病に対応できる新型ワクチンを開発した。動物感染モデルを用いて OML ワクチンの有効性を評価したところ、原虫特異的な免疫応答を誘導することで、マラリア原虫、トキソプラズマ、ネオスポラの感染を制御することに成功した。本研究の成果は、医学、獣医学領域で重要視されているにも関わらず未だ有効な予防法が確立されていない原虫病のワクチンの開発するに大きく貢献すると期待される。

(英文):Protozoa are a diverse group of single-cell eukaryotic organisms, which include many parasitic species that cause serious disease in human and livestock all over the world. Thus, development of effective vaccine is urgently required. The technology proposed in this study is novel-type of vaccine in which the vaccine components are encapsulated by lipids and oligosaccharide. These novel vaccines were able to induce effective and strong immune responses in experimental animals and control the infection with malaria parasite, *Toxoplasma* and *Neospora*. Our result will contribute to develop the novel vaccine against protozoan disease which is important within the medical and veterinary sectors.

様式21

1. 執行金額 175,500,000 円
(うち、直接経費 135,000,000 円、間接経費 40,500,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

原虫感染症は人類の健康に甚大な被害を与えているだけではなく、食肉と乳製品の需要を担う家畜動物の生産性を著しく低下させる。原虫を予防する戦略は大きく2つに分けられる。一つは標的抗原に対する特異抗体を誘導させ、その原虫抗原の機能を不活化させることで原虫を殺傷する手法である。もう一つは原虫に特異的な Th1 免疫を誘導させ、細胞傷害性 T 細胞、マクロファージや NK 細胞によって原虫やその寄生細胞を死滅させる方法である。近年の研究により、原虫感染制御における抗体の作用は補助的なものであり、効果的な Th1 免疫の誘導の必要性が示されている。Th1 免疫を誘導できる技術開発のほとんどが細菌毒素などをアジュバンドとして用いる手法、あるいはプラスミド(DNA ワクチン)やウイルスと言ったベクターを用いる手法が主流となっている。しかし、既存の方法では、免疫誘導効果と安全性に問題を持つ。従来型のワクチンはずでにその限界を迎え、原虫病ワクチンの開発競争はそれを打ち破る新たな Th1 免疫誘導技術の開発に集約されてきた。

抗原提示細胞は、侵入してきた異物を取り込む受容体群を持っている。その一つにマンノース受容体があり、我々はこのマンノース受容体を介して抗原提示細胞に抗原を積極的に送達する技術開発を展開してきた。我々の技術シーズであるオリゴマンノース糖鎖を被覆したリポソーム(OML)は、真核細胞の N-結合型糖鎖の共通の前駆体である高マンノース型糖鎖の一部をなすオリゴマンノース(マンノトリオース)にホスファチジルエタノールアミンを化学的に結合させた人工糖脂質にホスファチジルコリンおよびコレステロールを混合して作られる。リポソーム表面にマンノースが露出しているため、マンノースを認識する糖鎖認識分子によって捕獲されやすく構築してある。このオリゴマンノースは真核細胞に普遍的に存在しているため、この糖鎖およびこの糖鎖で被覆したリポソームは異物抗原とはならず、また目立った生体毒性も観測されていない。OML に封入された抗原は、抗原提示細胞により抗原提示され、抗原特異的な Th1 反応が誘導されることが証明されている。従って、ワクチン効果を誘導できる原虫抗原を封入した OML は、次世代型のワクチンになる可能性を秘めている。

本研究は OML ワクチンの実用化に向けて、「ヒトと家畜動物を対象にした OML の適応拡大」と「自然宿主を想定し実用化を見据えた試験研究」を提案するものである。それ故、3 種類の原虫(マラリア原虫、トキソプラズマ、ネオスポラ)に対するワクチン開発について、以下の研究課題を設定した。

(1) マラリア原虫、トキソプラズマ感染に対する OML モデルワクチンの開発

ワクチン候補抗原を同定し、マウスモデルを用いて感染防御に有効な OML ワクチンを作製し、OML ワクチンの防御メカニズムを解析する。

(2)ネオスポラの自然宿主における OML ワクチンの評価

マウスモデルで効果が確認された NcGRA7 封入 OML について、ネオスポラの自然宿主であるウシを用いて OML ワクチンの有効性を評価する。

4. 研究計画・方法

本研究の目的は、我々の提案する OML ワクチンを代表的な難治性原虫病(マラリア症、トキソプラズマ症、ネオスポラ症)の制圧戦略に適応し、その効果を網羅的に総合評価することにある。本研究は、帯広畜産大学・原虫病研究センター・西川義文(研究代表者)と東海大学・工学部生命化学科・黒田泰弘(研究協力者)の研究グループで実施される。西川研究班では 3 名の博士研究員を雇用し、ワクチン抗原の探索同定と感染実験による OML のワクチン評価を行った。黒田研究班ではワクチン抗原を封入した OML の作製を担当した。

(1)マラリア原虫とトキソプラズマに対する OML ワクチン開発

マラリア原虫に対する OML のワクチン戦略の有効性を評価するために、本研究ではマウスマラリア原虫(*Plasmodium berghei*)を用いたマウス感染モデルを採用した。トキソプラズマはヒトや家畜由来の分離株がマウス感染モデルに適応可能である。マラリア原虫のワクチン抗原は、ヒトへの応用を考慮して熱帯熱マラリア原虫や三日熱マラリア原虫の分子との相同性解析により、MSP1, CSP, TRAP を選抜した。トキソプラズマのワクチン抗原には、我々のこれまでの研究で発見した候補分子(TgPF, TgGRA7, TgGRA14, TgCyp, TgAMA1)について解析した。これらワクチン候補抗原の可溶性領域を大腸菌で大量発現し、クロマトグラフィーを用いて高純度に組換え蛋白質を精製した。

各種組換え抗原を封入した OML の作製条件を確立し、マウスの皮下に投与して、原虫の感染防御効果をマウス感染モデル系にて検証した。マラリア原虫は感染赤血球(メロゾイト)や感染蚊から分離したスポロゾイトを用いた攻撃試験を実施し、トキソプラズマはタキゾイトの攻撃試験により総合的にワクチン効果を評価した。OML を投与したマウスの脾臓細胞や血清などを回収し、対応する原虫抗原(可溶性粗抽出抗原を含む)に対する免疫学的解析を行った。

(2)ネオスポラに対する OML ワクチン開発

ネオスポラのワクチン抗原は、我々の過去の研究により同定された NcGRA7 を用いた。ワクチン評価に最も重要な「OML ワクチン効果の自然宿主での検証」を実施するために、ウシでの感染モデル系を構築した。感染牛の血清、末梢血リンパ球を回収し、免疫学的解析を行った。また、病理解剖や各種臓器の原虫の浸潤度合いを遺伝子検出により測定した。次に NcGRA7 を封入した OML をウシの皮下に投与し、ネオスポラの感染防御効果を検証した。

5. 研究成果・波及効果

(1)マラリア原虫、トキソプラズマ感染に対する OML モデルワクチンの開発

マラリア原虫について:

OML ワクチンの最大の特徴はアジュバントを使用することなくマクロファージ等の抗原提示細胞を活性化させることにある。マラリア原虫感染(特に赤血球に感染するステージ)に対する防御免疫反応において、これら抗原提示細胞の働きについては不明であった。今回、マクロファージ除去マウスを用いた免疫学的・病理組織学的解析により、マラリア原虫に対する感染制御にはマクロファージの機能が重要であることが明らかとなった。具体的には、肝臓・腎臓における感染赤血球の排除にマクロファージが関与していた。

モデルワクチンとして卵白アルブミン(OVA)封入 OML を作製し、OVA 発現組換えマラリア原虫の感染に対するワクチン効果を検証した結果、一過性ではあるが原虫の赤血球寄生率を抑制する効果が認められた。よって、原虫由来の抗原を封入した OML であれば、より効果的なワクチンとして機能することが期待された。

そこで、マラリア原虫のワクチン抗原として CSP, MSP1, TRAP を選択した。上記抗原を封入した OML を作製し、マウスに免疫したところ、抗原特異的な抗体産生を効果的に誘導できることが可能となった。次に MSP1 封入 OML 免疫マウスに対し感染赤血球(メロゾイト)を投与したところ、平均生存日数が 19.1 日となり、対照群の 11.8 日と比較して生存期間の延長が認められた。次に、CSP 封入 OML 免疫マウスに対し肝臓ステージ原虫(スポロゾイト)を感染させたところ、54%のマウスで感染が成立せず、感染が成立した個体における血中の原虫検出日は感染後 6.4 日であった。対照群では 100%が感染し、血中の原虫検出日は感染後 5.1 日であったことを考慮すると、CSP 封入 OML がワクチン効果を示したことになる。一方、TRAP 封入 OML では、有効性が認められなかった。CSP 封入 OML 免疫マウスの脾臓細胞は、CSP 抗原刺激に対して IFN- γ を産生し、マラリア原虫感染に対する Th1 免疫誘導の重要性が示唆された。

トキソプラズマについて:

トキソプラズマ用のワクチン抗原を探索するために、免疫刺激活性、感染抑制を指標にした抗原スクリーニングを行い、5種類の候補ワクチン抗原を選択した(TgGRA7, TgGRA14, TgCyp, TgPF, TgAMA1)。抗原5種類をそれぞれ OML に封入し、ワクチン効果を検証した。コントロール群の生存率は 0-33%であったが、TgPF 封入 OML 免疫マウスにおいて生存率 67-83%のワクチン効果を得ることができた。他の抗原については、有効性が認められなかった。さらに、ワクチン効果が認められた個体については、脳内原虫数の顕著な減少が認められた。

TgPF 封入 OML 免疫マウスでは、抗原特異的な抗体産生が増強したことを確認した。また、TgPF 封入 OML 免疫マウスの脾臓細胞は、TgPF 抗原あるいは原虫可溶性粗抽出抗原に対し IFN- γ 産生を特徴とする Th1 免疫の活性化が認められた。TgPF 抗原のみの免疫は、脾臓細胞における抗原特異的な IL-10 産生を誘導したが(Th1 応答を抑制する)、TgPF 封入 OML 免疫マウスの脾臓細胞ではその反応は認められなかった。TgPF 封入 OML が誘導する防御免疫反応には、Th1 応答が関与していることが示唆された。

(2)ネオスポラの自然宿主における OML ワクチンの評価

ウシ用ワクチンの実用化を目指し、ウシ感染モデル系の構築を行った。ワクチン効果の評価項目を探索し、「ワクチン抗原 NcGRA7 特異抗体の産生が誘導される」、「感染初期の血中 IFN- γ の産生を抑える」、「大脳領域への感染を抑制する」、ことで評価できることを見出した。さらに、ホルスタイン牛に NcGRA7 封入 OML ワクチンを接種し、NcGRA7 抗原に対する抗体産生を誘導できるワクチン接種プロトコールを作成した。

ネオスポラ抗原 NcGRA7 を封入した OML を作製し、50 μ g 抗原接種群、200 μ g 抗原接種群、抗原非接種群を設定して、ホルスタイン牛を用いたワクチン試験を実施した。抗原非接種群では感染後3日で体温40°C以上を記録したが、ワクチン接種群では熱発は認められなかった。この反応は感染3日目の血中 IFN- γ レベルと相関しており、ワクチン接種群では血中 IFN- γ レベルが低く抑えられていた。ワクチン接種による抗原特異的抗体産生および抹消血リンパ球の抗原応答性を解析したところ、投与抗原量に依存した反応が認められた。原虫感染後3ヶ月で病理解剖を実施し脳内原虫数を定量したところ、50 μ g 抗原接種群において扁桃体の原虫数が有意に減少していた。一方で、200 μ g 抗原接種群では原虫数の減少が認められなかった。

以上より、NcGRA7 封入 OML を適切な量で接種することで抗原特異的な抗体産生とT細胞の活性化を誘導させ、感染初期における原虫感染を制御することにより、ウシにおける全身性の炎症を抑制できることが明らかとなった。

以上の結果は、原虫抗原封入 OML は原虫抗原特異的な液性免疫と細胞性免疫(Th1 免疫)を誘導することで、これら原虫感染を防御できることを示唆している。本研究では、対象としたすべての原虫において OML ワクチンは感染防除効果を誘導するという結果を得ることができた。

波及効果について:

マラリア原虫はアフリカを中心に年間 3-5 億人が罹患し、年間死者数約 70 万人の感染者が存在する。トキソプラズマは、先進国にも感染が確認され世界人口の 30~60%が感染している。エイズ(感染者数約 3000 万人)や結核(感染者数約 900 万人)と比較しても、これらの原虫感染症は人類の健康に甚大な被害を与えている。また、ネオスポラ感染症は食肉と乳製品の需要を担う家畜動物の生産性を著しく低下させる。家畜動物の約 80%が難治性原虫病の危険に晒されている途上国へ新技術を援助していくことが、迫りくる深刻な食糧問題を解決する上で必須となってくる。本研究の成果は、人類の健康と将来の食糧問題の解決のための原虫病ワクチン開発への期待に応えるものとなり、あらゆる難治性原虫病に対する効果的な実用型ワクチンを提供することにつながることを期待される。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計15件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計10件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiasa J, Nishimura M, Itamoto K, Xuan X, Inokuma H, Nishikawa Y. ELISAs based on <i>Neospora caninum</i> dense granule protein 7 and profilin for estimating the stage of neosporosis. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i>, 2012;19(3):411-417. ISSN:1556-6811, URL: http://cvi.asm.org/content/19/3/411.long 2. Kameyama K, Nishimura M, Punsantsogvoo M, Ibrahim MH., Xuan X, Furuoka H, Nishikawa Y. Immunological characterization of <i>Neospora caninum</i> cyclophilin. <i>Parasitology</i>. 2012;139(3):294-301. ISSN: 0031-1820, URL: http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8488774 3. Nishimura M, Kohara J, Hiasa J, Muroi Y, Yokoyama N, Kida K, Xuan X, Furuoka H, Nishikawa Y. Tissue distribution of <i>Neospora caninum</i> in experimentally infected cattle. <i>Clin Vaccine Immunol</i>. 2013;20(2):309-312. ISSN:1556-6811, URL: http://cvi.asm.org/content/19/3/411.long 4. Hiasa J, Kohara J, Nishimura M, Xuan X, Tokimitsu H, Nishikawa Y. ELISAs based on rNcGRA7 and rNcSAG1 antigens as an indicator of <i>Neospora caninum</i> activation. <i>Vet Parasitol</i>. 2012 Jul 6;187(3-4):379-85. ISSN: 0304-4017, URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401712000726 5. Nishikawa Y, Ogiso A, Kameyama K, Nishimura M, Xuan X, Ikehara Y. α 2-3 sialic acid glycoconjugate loss and its effect on infection with <i>Toxoplasma</i> parasites. <i>Exp Parasitol</i>. 2013 Aug 27;135(3):479-485. ISSN: 0014-4894, URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489413002300 6. Ybañez RH, Terkawi MA, Kameyama K, Xuan X, Nishikawa Y. Identification of a highly antigenic region of subtilisin-like serine protease 1 for serodiagnosis of <i>Neospora caninum</i> infection. <i>Clin Vaccine Immunol</i>. 2013 Oct;20(10):1617-1622. ISSN:1556-6811, http://cvi.asm.org/content/20/10/1617.long 7. Tanaka S, Nishimura M, Ihara F, Yamagishi J, Suzuki Y, Nishikawa Y. Transcriptome Analysis of Mouse Brain Infected with <i>Toxoplasma gondii</i>. <i>Infect Immun</i>. 2013 Oct;81(10):3609-3619. ISSN:0019-9567, http://iai.asm.org/content/81/10/3609.long 8. Nishimura M, Kohara J, Kuroda Y, Hiasa J, Tanaka S, Muroi Y, Kojima N, Furuoka H, Nishikawa Y. Oligomannose-coated liposome-entrapped dense granule protein 7 induces protective immune response to <i>Neospora caninum</i> in cattle. <i>Vaccine</i>. 2013 Aug 2;31(35):3528-3535. ISSN: 0264-410X, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13006981 9. Terkawi MA, Kameyama K, Rasul NH, Xuan X, Nishikawa Y. Development of an Immunochromatographic Assay Based on Dense Granule Protein 7 for Serological Detection of <i>Toxoplasma gondii</i> Infection. <i>Clin Vaccine Immunol</i>. 2013 Apr;20(4):596-601. ISSN:1556-6811, http://cvi.asm.org/content/20/4/596.long 10. Ibrahim HM, Nishimura M, Tanaka S, Awadin W, Furuoka H, Xuan X, Nishikawa Y. Overproduction of <i>Toxoplasma gondii</i> cyclophilin-18 regulates host cell migration and enhances parasite dissemination in a CCR5-independent manner. <i>BMC Microbiol</i>. 2014 Mar 25;14(1):76. ISSN: 1471-2180, http://www.biomedcentral.com/1471-2180/14/76 <p>(掲載済み一査読無し) 計2件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 西村麻紀、西川義文、総説「ウシの新オスポラ症」牛臨床寄生虫研究会誌、2012年7月。3(1)、1-7。 2. Apicomplexan cyclophilins in host-parasite interaction and their potential as anti-parasitic drug targets. Ibrahim HM and Nishikawa Y. <i>Molecular and Cellular Pharmacology</i> 2012; 4(3):105-115.
----------------------	--

	<p>(未掲載) 計3件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tanaka S, Kuroda Y, Ihara F, Nishimura M, Hiasa J, Kojima N, Nishikawa Y. Vaccination with profilin encapsulated in oligomannose-coated liposomes induces significant protective immunity against <i>Toxoplasma gondii</i>. Vaccine. In press. ISSN: 0264-410X, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14001583 2. Abe C, Tanaka S, Ihara F, Nishikawa Y. Macrophage depletion prior to <i>Neospora caninum</i> infection results in severe neosporosis in mice. Clin Vaccine Immunol. In press. ISSN:1556-6811 3. Ihara F, Nishikawa Y. Starvation of low-density lipoprotein-derived cholesterol induces bradyzoite conversion in <i>Toxoplasma gondii</i>. Parasit Vectors. In press. ISSN: 1756-3305
<p>会議発表 計46件</p>	<p>専門家向け 計46件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 西川 義文、イブラヒム ハニー、亀山 響子、玄 学南:組換えトキソプラズマを用いたサイクロフィリン 18 の免疫活性化能の検証、東京慈恵会医科大学(東京)、第80回日本寄生虫学会大会(震災により中止、発表は要旨集で代用)、日本寄生虫学会主催 2. 亀山 響子、玄 学南、西川 義文:トキソプラズマ由来分泌タンパク質 GRA7 が宿主の免疫機構に与える影響、東京慈恵会医科大学(東京)。2011年7月17日-18日、第80回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催 3. Yoshifumi Nishikawa, Hany M Ibrahim. Immunomodulatory role of <i>Toxoplasma gondii</i> cyclophilin 18 on a unique strategy for intracellular survival. Sapporo Convention Center (Sapporo). 2011年9月6日-10日。International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (UIMS 2011). International Union of Microbiological Societies 主催 4. Yoshifumi Nishikawa. Specificity of lipid metabolism between <i>Toxoplasma</i> infection and mammalian cells. Sapporo Convention Center (Sapporo). 2011年9月6日-10日。International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (UIMS 2011). International Union of Microbiological Societies 主催 * International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (UIMS 2011)の Intracellular Parasitism セッションにてコンピーナーを担当 5. 西村 麻紀、日浅 淳、小原 潤子、古岡 秀文、西川 義文:<i>Neospora caninum</i> 慢性感染牛における病変形成と免疫応答に関する検討、大阪府立大学・中百舌鳥キャンパス(大阪)、2011年9月19日-21日、第152回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催 6. 西川 義文、Hany Ibrahim, 亀山 響子、玄 学南:組換えトキソプラズマを用いたサイクロフィリン 18 の免疫活性化能の検証、大阪府立大学・中百舌鳥キャンパス(大阪)、2011年9月19日-21日、第152回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催 * 本大会で座長を担当。 7. 日浅 淳、西村 麻紀、板本 和仁、玄 学南、猪熊 壽、西川 義文:ネオスポラ分子特異抗体を基盤とするネオスポラ症病態診断用マーカーの探索、大阪府立大学・中百舌鳥キャンパス(大阪)、2011年9月19日-21日、第152回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催 8. 西川義文:トキソプラズマの宿主体内移動を制御する原虫因子の機能解析。神戸セミナーハウス(神戸)、2011年10月21日-23日、第19回分子寄生虫学ワークショップ(*世話人を担当)、分子寄生虫学ワークショップ主催 9. 西川義文、亀山響子、西村麻紀、玄学南、イブラヒム ハニー:トキソプラズマの宿主体内移動を制御するサイクロフィリン18の機能解析、兵庫医科大学・西宮キャンパス(兵庫)、2012年3月23日-24日、第81回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催 * 本大会で座長を担当。 10. Ybanez Rochelle, 西村麻紀、永宗喜三郎、西川義文:ネオスポラ感染に対する植物ホルモン阻害剤フルリドンの治療効果の検証、兵庫医科大学・西宮キャンパス(兵庫)、2012年3月23日-24日、第81回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催 11. 西川義文、Rochelle Ybanez、西村麻紀、玄 学南、永宗喜三郎:ネオスポラ感染に対する植物ホルモン阻害剤フルリドンの治療効果の検証、国立感染症研究所・大宮ソニックシティ(大宮)、2012年3月27日-29日、第153回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催 12. 亀山響子、玄 学南、西川義文:トキソプラズマの分泌タンパク質 GRA7 による宿主免疫の活性化、国立感染症研究所・大宮ソニックシティ(大宮)、2012年3月27日-29日、第153回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催 13. 西村麻紀、阿部知紗、古岡秀文、西川義文:<i>Neospora caninum</i> 感染マウスの脳の病理学的検討、国立感染症研究所・大宮ソニックシティ(大宮)、2012年3月27日-29日、第153回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催

<p>14. 西川義文:ネオスポラワクチンの実用化に向けた取り組み、神戸セミナーハウス(神戸)、2012年8月26日-29日、第20回分子寄生虫学ワークショップ、分子寄生虫学ワークショップ主催 * 本会で、座長、ワークショップ世話人を担当。</p> <p>15. 田中沙智、西村麻紀、猪原 史成、山岸潤也、鈴木 穰、西川義文:トキソプラズマおよびネオスポラ感染マウスの脳におけるトランスクリプトーム解析、神戸セミナーハウス(神戸)、2012年8月26日-29日、第20回分子寄生虫学ワークショップ、分子寄生虫学ワークショップ主催</p> <p>16. 猪原史成、西川義文:脳内寄生性原虫感染によるマウスの行動変化、神戸セミナーハウス(神戸)、2012年8月26日-29日、第20回分子寄生虫学ワークショップ、分子寄生虫学ワークショップ主催</p> <p>17. 西川義文、西村麻紀、亀山響子、玄学南、古岡秀文: <i>Neospora caninum</i> dense granule protein 7の病態生化学的解析、岩手大学(盛岡)、2012年9月14日-16日、第154回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催 * 本会で座長を担当</p> <p>18. 田中沙智、西村麻紀、猪原史成、山岸潤也、鈴木穰、西川義文:トキソプラズマおよびネオスポラ感染マウスの脳におけるトランスクリプトーム解析、岩手大学(盛岡)、2012年9月14日-16日、第154回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催</p> <p>19. 阿部知紗、西村麻紀、玄学南、西川義文:ネオスポラ感染に対するケモカイン受容体 CCR5 依存的な防御免疫機構の解明、岩手大学(盛岡)、2012年9月14日-16日、第154回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催</p> <p>20. 西村麻紀、小原潤子、黒田泰弘、田中沙智、室井喜景、小島直也、古岡秀文、西川義文:牛における <i>Neospora caninum</i> dense granule protein 7 封入オリゴ糖リポソームワクチンの有効性評価、岩手大学(盛岡)、2012年9月14日-16日、第154回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催</p> <p>21. 西川義文、猪原史成、田中沙智、西村麻紀:トキソプラズマ感染による宿主行動と脳内環境の変化、群馬大学医学部(前橋)、2012年10月12日-13日、第10回分子寄生虫マラリア研究フォーラム、分子寄生虫マラリア研究フォーラム主催</p> <p>22. 田中沙智、西村麻紀、猪原史成、山岸潤也、鈴木 穰、西川義文: トキソプラズマ感染マウスの脳におけるトランスクリプトーム解析、北広島クラッセホテル(北広島)、2013年2月28日-3月2日、感染症若手フォーラム、感染症若手フォーラム主催</p> <p>23. Yoshifumi Nishikawa. Development of a next-generation vaccine against refractory protozoan diseases. De La Salle University (フィリピン). 2013年3月2日. 5th Scientific Meeting at the De La Salle University. De La Salle University 主催 * 招待講演</p> <p>24. 西川義文、Mohamad Alaa Terkawi、亀山響子、Nazim Hamza Rasul、Xuenan Xuan:トキソプラズマ抗体検出のための dense granule protein 7 を用いたイムノクロマトグラフィックテストの開発、東京大学駒場キャンパス(東京)、2013年3月28日-30日、第155回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催</p> <p>25. 西村麻紀、田中沙智、古岡秀文、西川義文: <i>Toxoplasma gondii</i> および <i>Neospora caninum</i> 感染マウスにおける脳病変の病理学的検討、東京大学駒場キャンパス(東京)、2013年3月28日-30日、第155回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会主催</p> <p>26. 西川義文、西村麻紀、小原潤子、黒田泰弘、田中沙智、室井喜景、小島直也、古岡秀文:牛における <i>Neospora caninum</i> dense granule protein 7 封入オリゴ糖リポソームワクチンの有効性評価、東京医科歯科大学(東京)、2013年3月29日-31日、第82回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p> <p>27. テルカウィ アラー、西村麻紀、古岡秀文、西川義文:Macrophages are crucial for determining the outcome of blood -stage non-lethal <i>Plasmodium yoelii</i> infection in mice.東京医科歯科大学(東京)、2013年3月29日-31日、第82回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p> <p>28. 亀山響子、田中沙智、玄学南、西川義文:デンスグラニクルタンパク質 GRA7 欠損トキソプラズマの性状解析、東京医科歯科大学(東京)、2013年3月29日-31日、第82回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p> <p>29. 猪原史成、田中沙智、室井喜景、西川義文:トキソプラズマ感染マウスにおける宿主情動行動の変化、東京医科歯科大学(東京)、2013年3月29日-31日、第82回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p> <p>30. 西村麻紀、永井裕彬、古岡秀文、西川義文:CCR5 は妊娠初期の <i>Toxoplasma gondii</i> 感染による流産に関与する、東京医科歯科大学(東京)、2013年3月29日-31日、第82回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p>

<p>31. 田中沙智, 西村麻紀, 猪原史成, 山岸潤也, 鈴木穰, 西川義文:トキソプラズマ感染マウスの脳におけるトランスクリプトーム解析、東京医科歯科大学(東京)、2013年3月29日-31日、第82回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p> <p>32. 西川義文 : Brain manipulation by intracellular parasite, <i>Toxoplasma gondii</i>, ホテル京都ガーデンパレス(京都)、2013年7月24日~26日、第2回マトリョーシカ型生物学研究会・公開国際シンポジウム、マトリョーシカ型生物学研究会主催</p> <p>33. 西川義文 : トキソプラズマ感染による宿主行動の変化、神戸セミナーハウス(神戸)、2013年8月25日~28日、第21回分子寄生虫学ワークショップ、分子寄生虫学ワークショップ主催 * 本会で、座長、ワークショップ世話人を担当。</p> <p>34. 後藤悠太, 西川義文 : トキソプラズマ感染症におけるケモカインレセプターCXCR3 の役割について、神戸セミナーハウス(神戸)、2013年8月25日~28日、第21回分子寄生虫学ワークショップ、分子寄生虫学ワークショップ主催</p> <p>35. 寺江千裕, 西川義文 : トキソプラズマ症の病態における原虫由来サイクロフィリン 18 の役割、神戸セミナーハウス(神戸)、2013年8月25日~28日、第21回分子寄生虫学ワークショップ、分子寄生虫学ワークショップ主催</p> <p>36. Rochelle Ybanez, Alaa Terkawi, 玄学南, 西川義文 : スプレリシン様セリンプロテアーゼを用いたネオスポラ血清診断法の開発、岐阜大学(岐阜)、2013年9月20日~22日、第156回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会学主催 * 本会で座長を担当</p> <p>37. 田中沙智, 猪原史成, 西村麻紀, 黒田泰弘, 小島直也, 西川義文 : トキソプラズマ症に対するプロフィリン封入オリゴマンノース被覆リポソームワクチンの有効性評価、岐阜(岐阜大学)、2013年9月20日~22日、第156回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会学主催</p> <p>38. 阿部知紗, 田中沙智, 西村麻紀, 玄学南, 西川義文 : ネオスポラ感染に対するケモカイン受容体 CCR5 依存的な防御免疫機構の解明、岐阜大学(岐阜)、2013年9月20日~22日、第156回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会学主催</p> <p>39. 猪原史成, 西村麻紀, 田中沙智, 室井喜景, 西川義文 : トキソプラズマ感染マウスにおける宿主情動行動の変化、岐阜大学(岐阜)、2013年9月20日~22日、第156回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会学主催</p> <p>40. 西村麻紀, Mohamad Alaa Terkawi, 古岡秀文, 西川義文 : マクロファージを除去したマラリアモデルマウスにおける病態発生機序の解明、岐阜大学(岐阜)、2013年9月20日~22日、第156回日本獣医学会学術集会、日本獣医学会学主催</p> <p>41. 西川義文, 西村麻紀, Mohamad Alaa Terkawi, 古岡秀文 : マクロファージを除去したマウスマラリアモデルにおける病態発生機序の解明、長崎大学(長崎)、2013年10月1日~4日、第11回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム、分子寄生虫・マラリア研究フォーラム主催 * 本会で座長を担当</p> <p>42. Alaa Terkawi, Maki Nishimura, Hidefumi Furuoka, Yoshifumi Nishikawa : Depletion of macrophages during acute-phase infection of <i>Plasmodium yoelii</i> causes severe malaria associated with hepatic and renal lesions.ワシントン DC (Marriott Wardman Park). 2013年11月13日~17日, American Society of Tropical Medicine and Hygiene 62nd Annual Meeting, American Society of Tropical Medicine and Hygiene 主催</p> <p>43. 西川義文:難治性原虫感染症に対する新規ワクチン技術の開発研究、新宿ベルサール新宿グランド(東京)、2014年2月28日、『FIRSTシンポジウム「科学技術が拓く2030年」へのシナリオ、内閣府・最先端研究開発支援プログラム担当室主催</p> <p>44. 西川義文, Terkawi Mohamad Alaa1, 田中沙智, 黒田泰弘, 福本晋也, 小島直也:トキソプラズマおよびマラリア原虫感染に対するオリゴマンノース被覆リポソームワクチンの有効性評、愛媛大学(松山)、2014年3月27日~28日、第83回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催 * 本会で座長を担当</p> <p>45. 猪原史成, 西村麻紀, 田中沙智, 室井喜景, 西川義文:トキソプラズマ感染によるマウスの行動変化に関連した脳内環境の破、愛媛大学(松山)、2014年3月27日~28日、第83回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p> <p>46. Mahmoud Motamed, 西川義文 :Development of depression behavior by <i>Toxoplasma gondii</i> infection in mice. 愛媛大学(松山)、2014年3月27日~28日、第83回日本寄生虫学会大会、日本寄生虫学会主催</p>

	一般向け 計0件
図書 計2件	<ol style="list-style-type: none"> 「牛病学<第三版>」近代出版 IX 原虫病 2.ネオスポラ症 西川義文 2013年10月1日. P332-335 Xuenan Xuan, Noboru Inoue, Hiroshi Suzuki, Naoaki Yokoyama, Shinya Fukumoto, Makoto Igarashi, Yoshifumi Nishikawa. Textbook of Food Safety and Animal Health. Chapter 10 Veterinary Protozoology. 10.7 Neosporosis. p160-165. Edited by Textbook Editorial Committee of Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine. 2011 Jan.
産業財産権 出願・取得状況 計4件	<p>(取得済み) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 名称:vaccine preparation for neospora caninum infection、発明者:西川義文、横山直明、小島直也、権利者:帯広畜産大学、東海大学、特許番号:591871、取得日:2012年10月8日、国外(ニュージーランド) <p>(出願中) 計3件</p> <ol style="list-style-type: none"> 名称:トキソプラズマ感染症に対するワクチン製剤、発明者:西川義文、黒田泰弘、小島直也、権利者:帯広畜産大学、東海大学、出願番号:特願 2012-186205、出願日:2012年8月27日、国内 名称:トキソプラズマ感染症に対するワクチン製剤、発明者:西川義文、黒田泰弘、小島直也。出願日:2013年8月21日。権利者:帯広畜産大学、東海大。出願番号:PCT/JP2013/004928 名称:マラリア原虫感染症に対するワクチン製剤、発明者:西川義文、黒田泰弘、小島直也。出願日:2013年4月18日。権利者:帯広畜産大学、東海大。出願番号:特願 2013-087431
Webページ (URL)	<p>主要公表論文、帯広畜産大学原虫病研究センターHP: http://www.obihiro.ac.jp/~protozoa/index.html</p> <p>研究業績、帯広畜産大学原虫病研究センター・生体防御学分野・西川研究室 HP: https://sites.google.com/site/nishihdlab/</p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<ol style="list-style-type: none"> 標題:帯広畜産大学体験授業。実施日:平成23年8月2日。場所:帯広畜産大学・原虫病研究センター。対象者:高校生・札幌日本大学高校。参加者数:40人。内容:高校生を対象に、「パラサイトの教え Lesson from parasites」という表題で大学体験授業(60分)を実施し、質疑応答と研究施設見学を行った。 標題:三重大学・高田高校連携事業。実施日:平成23年12月22日。場所:三重大学医学部多目的利用室(実習室)・医学部医動物感染免疫教室。対象者:高校生・高田高校(三重県)。参加者数:37人。内容:本事業に関する寄生虫学関連3課題間(研究代表者:西川義文(帯広畜産大学)、嘉糠洋陸(東京慈恵医科大学)、岩永史朗(三重大学))で連携し、高校生を対象に体験授業と顕微鏡を用いた体験実習を行った。 <ul style="list-style-type: none"> 各講師の研究専門領域に関する授業(合計1時間) <ul style="list-style-type: none"> 岩永史朗:ダニの生理活性物質について 嘉糠洋陸:感染症の拡がりとその仕組み 西川義文:寄生病原体の感染を防ぐ 医学部実習室での顕微鏡を用いた標本観察(1時間)

	<p style="text-align: center;">マラリア原虫の感染赤血球標本の観察</p> <p>実際の研究室見学（1時間）</p> <p>3. 標題: 帯広畜産大学オープンキャンパスの原虫病研究センター施設見学の特別企画「感染症研究の最前線を体験しよう(専門家によるミニ講義)」。実施日: 平成24年7月28日。場所: 帯広畜産大学原虫病研究センターPK ホール。対象者: 高校生とその保護者。参加人数: 30人。内容: 「寄生病原体の感染を防ぐ」という演題でポスター解説を行ない、寄生虫サンプルの顕微鏡観察などの模擬実習を行なった。</p> <p>4. 標題: 平成24年度帯広市民大学第16集「畜大のアウトリーチ活動」。実施日: 平成24年8月10日。場所: 帯広市とかちプラザ。対象者: 一般人。参加人数: 20人。内容: 「寄生虫の教え-Lesson from parasites-」という標題で講義(60分)を行なった。</p> <p>5. 標題: 第48回帯広畜産大学祭。実施日: 平成24年10月8日。場所: 帯広畜産大学。対象者: 一般人。参加人数: 230人。内容: 「原虫病研究センター 秋の学校: 原虫病への挑戦」というテーマでポスター解説を行ない、寄生虫サンプルの顕微鏡観察などの模擬実習を行なった。</p> <p>6. 標題: 第2回畜大ふれあいフェスティバル。実施日: 平成24年12月22日。場所: 帯広市とかちプラザ。対象者: 高校生とその保護者、一般人。参加人数: 300人。内容: 模擬実習として、寄生虫の観察と回虫の解剖、NEXTプログラムの紹介を行なった。</p> <p>7. 講演名: 寄生病原体の感染を防ぐ: ワクチンの作り方。題目名: 平成25年度帯広畜産大学オープンキャンパスの原虫病研究センター施設見学。場所: 帯広畜産大学・原虫病研究センターPK ホール。対象者: 75人(高校生とその保護者)。実施年月: 2013年8月3日。内容: 講演と寄生虫病学に関する実習</p> <p>8. 講演名: 寄生病原体の感染を防ぐ。題目名: 内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム 寄生虫系3課題合同事業「寄生虫感染症制御への新しいタクティクス」。場所: 東京慈恵会医科大学 大学1号館ほか(〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8)。対象者: 東京学芸大学附属世田谷中学校 2~3年生 24名。実施年月: 2013年9月13日。内容: 感染症を専門とする3名の講師による講義・実習</p> <p>9. 講演名: ネオスポラ制圧に向けた最近の動向について。題目名: 平成25年家畜保健衛生所病性鑑定技術検討会(寄生虫)。場所: 上川家畜保健衛生所。対象者: 家畜保健衛生所職員 30名。実施年月: 2013年11月27、28日。内容: ネオスポラ症の病性鑑定技術に参考となる講義と実習を実施した。</p> <p>10. 講演名: 寄生虫の観察、回虫の解剖、難治性原虫感染症に対する新規ワクチン技術の開発研究。題目名: 畜大ふれあいフェスティバル。場所: とかちプラザ。対象者: 96人(一般人)。実施年月: 2013年12月14日。内容: 研究内容に関するポスター展示、寄生虫の標本展示</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計5件</p>	<p>1. 新聞・雑誌名: 十勝毎日新聞 掲載年月日: 2013年6月7日 頁数: 1 見出し名: 帯畜大 牛の流産起こす原虫を制御 世界初、ワクチン開発</p> <p>2. 新聞・雑誌名: 日本経済新聞 掲載年月日: 2013年6月7日 頁数: 35 見出し名: 牛の流産起こす原虫 ワクチン実用化に一步 帯広畜産大 制御に世界初の成功</p> <p>3. ウェブページの題名: 世界初、ネオスポラの感染制御に成功 帯畜大ら ウェブサイトの名称: DJ ニュース アクセス URL: http://dairyjapan.com/news/?p=5397</p> <p>4. 新聞・雑誌名: 北海道新聞 掲載年月日: 2013年6月12日 頁数: 31 見出し名: 牛の流産防ぐワクチン 帯畜大・西川准教授ら開発 寄生虫死滅に効果</p> <p>5. 新聞・雑誌名: 日本農業新聞 掲載年月日: 2013年9月12日 頁数: 18 見出し名: 牛流産防止に期待 ネオスポラ原虫感染を抑制 ワクチン実用化期す</p>

様式21

その他	
-----	--

7. その他特記事項

NcGRA7 封入 OML については、ネオスポラ用ワクチンの実用化に向けた企業との共同研究を進めている。