

4002922

エキノкокクス症免疫診断法
(国際標準診断、早期診断、治癒判定法) の実用化

Immunodiagnosis for Echinococcosis:
International Standardization,
Early Diagnosis and Evaluation of Prognosis

(研究課題番号 12557024)

平成12年度～平成14年度科学研究補助金
(基盤研究(B)(2))

研究成果報告書

平成15年3月(March 2003)

研究代表者 伊藤 亮

旭川医科大学医学部教授

The principal investigator: Akira Ito, Ph.D., D.Med.Sci.
Professor, Asahikawa Medical College

目次

はしがき		1 ~ 4
Abstracts		4 ~ 6
[研究組織]		7
[研究経費]		7
[研究成果の概要]		8 ~ 16
[研究発表リスト]		
(1) 学会誌等		17 ~ 23
欧文報告書 (国際誌)	29編	
欧文報告書 (会議録)	14編	
和文論文、総説、報告書	22編	
(2) 口頭発表 (国際会議)	28題	24 ~ 27
(3) 出版物		28
欧文出版物	5編	
和文出版物	2編	
[原著別刷の掲載]		31 ~ 428

はしがき

新興・再興感染症として世界的規模で流行、環境汚染地域拡大が年々深刻化してきている寄生虫病にテニア科条虫の幼虫が人体に寄生することによって惹起されるエキノкокクス症（多包虫症、単包虫症）ならびに有鉤囊虫症（脳囊虫症）がある。いずれも難治性寄生虫疾患で、死の転帰をとることが非常に多く、早期確定診断法の確立、治癒判定法の確立は緊急を要する研究課題である。

エキノкокクス症は主に肝疾患として、有鉤囊虫症は主に脳疾患として共に重篤化することから術前確定診断法の確立は重要な研究課題である。画像診断法ならびに血清診断法が併用される必要がある。画像診断においても典型的な所見が得られる症例は必ずしも多くなく、脳囊虫症では画像所見だけから確定診断がつく症例は全体の10%前後と報告されている。肝エキノкокクス症では他の肝疾患、肝癌、肝嚢胞、肝血管腫、寄生虫疾患である肝蛭症その他との鑑別が必要であるが、末期の典型的な症例以外に画像所見だけからエキノкокクス症をほぼ確実に特定できる臨床医は流行地が限局されていることなどからも実際には非常に数少ないのが現実である。国内の流行地である北海道においてさえ、臨床医による画像診断と現行の血清検査成績に基づく多包虫症疑診例における少なからざる誤診例を経験し、現行の血清検査システムが必ずしも術前確定検査として機能していない現実に直面し、地域住民本位の検査システムの確立の必要性を痛感している。

北海道の地方病として知られている難治性寄生虫病であるが、地域住民の感染リスクの実態が正確に把握できるシステムが関係各位の努力にもかかわらずいまだに不十分であり、流行の動向を科学的に推定することが不可能である。野生動物におけるエキノкокクス感染率の問題から人への感染リスクがこれまで以上に高くなっていると指摘する研究者もいるが、殆どのヒト多包虫症例は

20～30年前の環境整備が整っていなかった時代に濃厚にエキノкокクス虫卵に暴露された住民が殆どのものであり、今後人症例が激増するか否かに関しては科学的に議論するのに必要な信頼できる成績が欠落していると判断している。北海道以上に野生動物、キツネ、コヨーテの感染率が高いことが報告されているアメリカ～カナダ南部諸州では最近35年以上、人症例は一例も発見されていない。「野生動物における感染＝ヒトの感染」と短絡的にみなすべきでない未解明の因子の存在が強く示唆される。

北海道をはじめとする関係各位の努力により、容易に検出されるヒト多包虫症例は住民検診により大部分拾われたものと推測している。この北海道における住民検診による多包虫症患者発見は基本的には画像診断法の進展に基づくものであろう。血清検査は補助検査としてそれなりに機能したと評価するが、少なくとも1999年4月からの感染症新法施行下においては、術前確定検査としては殆ど機能していないと言わざるをえない(伊藤、2001. 臨床環境医学 10, 59-66; Ito et al. 2003. *Acta Tropica* 85, 173-182)。

先進国では画像所見により何らかの肝病変が発見され、エキノкокクス症が疑診される場合にのみ、血清検査を行っている。フランスで市販されているイムノプロット検査キットは旭川医大が開発した Em18 に対する抗体応答の有無を確認するシステムである(Ito et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 4161-4165)。北海道における多包虫症患者は北海道が築き上げた住民検診システムを通して見つけやすい症例は殆ど発見されているのであり、今後見つかる症例は住民検診を受けなかった住民、あるいは住民検診で見落とされた住民、それに新たに感染した少数の(?)地域住民であり、これまでに拾い損ねた症例をこれまで通りの血清学的スクリーニングの対象とする意味、意義は殆どないであろう。とくに誤診例が多い現行の血清学的スクリーニングを継続する意

味は殆どないと判断している。一般の健康診断で画像診断から肝病変が発見されるときに、フランス同様、鑑別診断として血清検査をするべきであろう。

国内におけるエキノコックス症の流行動態の推定にはどうしても正確な患者発生動向の把握が欠かせない。この正確な患者確認システムが機能していない現状では、今後の流行動向を科学的に論ずることは不可能であろう。

この深刻な(?)患者把握システムの不備は、これまで外部評価システムを導入せずに、単独検査、研究機関による検査成績を十分な精度管理、精度検定なしにそのまま鵜呑みにしてきている現行の体制にある。Evidence based Medicine (EBM)として外部評価に十分に耐え得る研究成果に基づく再評価の時期に来ていることを指摘したい (Ito et al. 2003. *Acta Tropica* 85, 173-182)。この患者把握システムが機能すれば、野生動物あるいはイヌにおける感染動態との将来的な比較解析が可能になると予測される。そのためにも息の長い、バイアスの少ない観察成績の集積が不可欠である。現在、何をなすべきかという観点から発信するなら、「EBMとして感染者、感染動物の正確な把握システムを導入すべきである」と発信したい。間接的な検査システムに基づくスクリーニングはあくまでもスクリーニングとして意義があるが、その成績を参考に、正確な感染個体の確認システムを構築することこそが急務である。このシステムが構築されないまま、スクリーニングに基づく過大評価成績(1の成績が100あるいは1000倍に増幅されるのがスクリーニング)や憶測で危機意識を煽ることは狼少年と同じである(Ito 2002. *Trends in Parasitology* 18, 47-48)。

スクリーニング + 感染個体確認システムに基づく外部評価システムの構築が求められている (Ito & Craig. 2003. *Trends in Parasitology*, in press)。致死的疾患とみなされている寄生虫感染症であるからこそ、正確な感染個体把握システムの構築が必要である。現行の検査システムの再評価、再構築の時期で

あると判断している。

以上の歴史的総括のもとで、3年間の研究成果を概要としてまとめる。

[Abstract]

As alveolar echinococcosis is the most potentially lethal parasitic infections of the non-tropical areas in the northern hemisphere, it is urgent to establish more reliable diagnostic methods for identification and monitoring of infected persons and animals for the establishment of our better QOL. In Japan, unfortunately, it is far behind of such situation. The most important prerequisite for the establishment of better understanding of this zoonotic disease in Japan is based on the introduction of more reliable technology for identification of infected persons and animals. Indirect evidence from copro-antigen test for suspicion of animals harboring adult echinococcus is useful as a screening in the endemic area like in Hokkaido, Japan. However, as it is not the direct confirmation of the parasite, it is important to establish alternative methods for detection of the direct evidence of adult *Echinococcus* parasites by morphological confirmation or DNA confirmation. Without such direct evidence, it is not sufficient as science. It is the same to serodiagnosis in Japan. There are so many misdiagnosed AE cases through the ongoing serological screenings in Hokkaido and in other islands, Japan at least last three-four years. The officially reported AE cases from 1999 without pathological confirmation after surgery in Japan are *highly unreliable* and therefore the total AE cases in Japan is *no more reliable*. I sincerely do hope that such serious confusions

and troubles are only after 1999 but not before 1999. Based on such historical and social problems of AE in Japan as a public health problem, a report entitled “ Immunodiagnosis for Echinococcosis: International Standardization, Early Diagnosis and Evaluation of Prognosis” sponsored by the Japan Society for Promotion of Science (12557024) is briefly summarized.

1. (i) A new serodiagnosis for identification of AE using a recombinant Em18 (RecEm18) (Sako et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 2760-2765) and affinity-purified Em18 (Xiao et al. submitted for publication) has been established. (ii) It has been confirmed that Em18 is the product of degradation of EM10 by cysteine proteinase, and (iii) has the least homology with human ERM (ezrin, radixin, moesin) proteins and (iv) is expected to have the highest B cell epitope activity among all other candidate protein antigens.

2. The usefulness of RecEm18 has been evaluated as a blind test with French group (Ito et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 4161-4165). Additional work to confirm AE using RecEm18 has just started with French and Swiss groups.

3. Serological differentiation of another echinococcosis, cystic echinococcosis (CE) has also been well advanced (Mamuti et al. 2002. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 9, 573-576). Production of a recombinant Antigen B (RecAgB) has been succeeded (Mamuti et al. in preparation).

4. Serology to identify neurocysticercosis (NCC) of *Taenia solium* has been established using a recombinant chimeric antigen (Sako et al. 2000. *Journal*

of Clinical Microbiology 38, 4439-4444).

5. These serological methods to identify AE, CE and NCC are the top classes in the world and have been applied for international collaboration projects and have been reviewed in several journals and books (Ito, Craig, 2003. *Trends in Parasitology* in press; Ito et al. 2003. *Acta Tropica* 85, 173-182; Ito 2002. *Parasitology International* 51, 221-235).

6. Molecular work to differentiate *Echinococcus* species and *Taenia* species has been established (Nakao et al. 2003. *Journal of Parasitology* in press; Nakao et al. 2002. *Mitochondrion* 1, 497-509; Nakao et al. 2002. *Parasitology* 124, 657-662; Yamasaki et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 3818-3820).

7. We have published 29 original papers in peer reviewed journals, 14 proceedings and 5 chapters in three books in English last three years.

It is the next step for us (i) to introduce more stable system for production of synthetic peptide of Em18 and analyze the function of Em18, (ii) to analyze the function of the proteinase including cysteine proteinase and pathological dynamics, (iii) to establish rapid system for these serodiagnosis, molecular diagnosis and detection of early stage of infection, identification of the target components for curative treatment.

[研究組織]

研究代表者：

伊藤 亮 Ito, Akira (旭川医科大学・医学部・教授)

研究分担者：

高後 裕 Kohgo, Yutaka (旭川医科大学・医学部・教授)

中谷和宏 Nakaya, Kazuhiro (旭川医科大学・医学部・助教授)

山崎 浩 Yamasaki, Hiroshi (旭川医科大学・医学部・助教授)

藤本佳範 Fujimoto, Yoshinori (旭川医科大学・医学部・講師)

中尾 稔 Nakao, Minoru (旭川医科大学・医学部・助手)

迫 康仁 Sako, Yasuhito (旭川医科大学・医学部・助手)

[研究経費]

交付決定額（配分額）

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	8,300	0	8,300
平成13年度	3,100	0	3,100
平成14年度	1,900	0	1,900
総計	13,300	0	13,300

[研究成果の概要]

「エキノコックス症免疫診断法（国際標準診断、早期診断、治癒判定法）の実用化の研究」は、はしがきに記したような社会的背景、特に国内における人症例検査・把握システムの不備から緊急を要する重要な研究課題であろう。①汚染地域（＝流行地域）で新たに感染したと推定される患者はどれほどいるのか？②患者確認システムは本当に機能しているのか？③人症例を正確に把握できるシステムが十分に機能しているのか？といった根本的問題、答えは「否」といった実態が厚生労働省に届いていないと危惧している。厚生労働省はこの問題に6年前に取り組みだしたのであるが、動物対策に翻弄され、ヒトの疾患として、人症例をいかに正確に把握するかという最も重要な研究課題がセクショナリズムにより無視されてきたことは残念である。

「地域住民（北海道）の感染実態把握なしの動物における感染、それも間接的成績だけで大騒ぎする必要はないかもしれない。ヒトの生活環境改善によりヒトへの感染が予防できるなら、キツネの感染それ自体は“キツネの勝手”であろう。」繰り返しになるが、「地域住民の感染の危険をヒトの立場から正確に評価できるシステムの構築が急務である」と判断している。

ヒトの疾患であること、特に現行の血清診断法はスクリーニング用に開発されたものであり、頻回の2次血清確定検査後でも誤診例が少なくなく、術前確定診断法に適していないことが明らかになってきている。それゆえ、これまで現行の検査システムにより要観察者と判定されている地域住民について、外部評価システムとして、また国際的に最も信頼性が高い血清診断法と評価されている旭川医大方式による血清再検査を追加するだけでも、要観察者に含まれている誤診例を減らすことが出来ると予測されるし、流行地住民に不要な精神的不安、経済的負担を与えずに、住民本位の検査体制を構築することに役立つで

あろう (Ito et al. 2003. *Acta Tropica* 85, 173-182; Ito 2002. *Trends in Parasitology* 18, 47-48 ; 伊藤他 2003. 呼吸 22, 56-60 ; 伊藤 2001. 臨床環境医学 10, 59-66)。

以下に研究成果を簡潔にまとめる。

I. 国際標準診断法の開発 :

1. これまでアメリカ (Dr. Schantz)、スイス (Prof. Gottstein)、イギリス (Prof. Craig)、フランス (Prof. Vuitton)、オーストラリア (Dr. Lightowers, Prof. McManus)、ポーランド (Prof. Pawlowski)、トルコ (Prof. Altintas)、ヨルダン (Prof. Abdel-Hafez)、中国 (Prof. Wen, Dr. Qiu) と推進してきた多包虫症血清診断法の開発と評価に関する共同研究は、①「旭川医科大学が世界に先駆けて開発、報告した Em18 抗原を用いるイムノブロット、ELISA 法が遺伝子組み換え Em18 抗原作製により一段とその感度と特異性が増した」と結論付けられ (Sako et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 2760-2765)、②これまで世界各国で別個に模索されてきた多包虫症血清検査抗原は基本的には同一蛋白質ファミリー (EM10) であることが蛋白質、DNA 解析により確認され、③ EM10 が cystein proteinase により分解されて産生される蛋白質が Em18 で、④ Em18 はその中でも分子量が最小の蛋白質でヒトの ERM (ezrin, radixin, moesin) 蛋白質との相同性が最も低い C 末領域の蛋白質であることが証明された (Sako et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 2760-2765)。それゆえに、⑤ B cell epitope 活性が高まることが予測される成分であることが強く示唆された (Sako et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 2760-2765)。⑥この酵素分解と病態との関連についての解析が、新たな治療薬開発を視野に

において進められている。

⑦RecEm18 その他を用いる血清検査法の外部評価が試みられ、これまで調べられた症例では100%他の疾患との鑑別に有効であり、活性病巣を有する多包虫症を100%拾い上げていることが判明している (Ito et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 4161-4165; Xiao 2003. submitted for publication)。

⑧フランス、スイスさらに北海道大学付属病院、佐藤直樹助教授との共同研究としてこれらの国で多包虫症と診断された治療前の血清250 (フランス)、50 (スイス)、50 (北海道大学病院) サンプルが旭川での再確認のために提供されはじめており、新たな研究の進展が期待できる。

2. 単包虫症に関する血清診断法の研究でもマウス体内で発育した単包虫を用いて Antigen B を検出する新しい方法 (Mamuti et al. 2002. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 9, 573-576) と Antigen B の遺伝子組み換え抗原(RecAgB) 作製が完成している(Mamuti et al. in preparation)。Antigen B に対する抗体応答は多包虫症の約半数であり、検査された多包虫症全例が Em18 に対する抗体応答を示したと大きく異なっており、Em18 に対する抗体応答と Antigen B に対する抗体応答の比較解析は興味ある問題である。現在、Mamuti がこの問題に取り組んでいる。

3. 多包虫症との交差が最も強い有鉤囊虫症に関する血清診断法では1998年に伊藤が報告した Glycoproteins (Ito et al. 1998. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59, 291-294) を母が遺伝子組み換え抗原として作製し(Sako et al. 2000. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 4439-4444)、流行地域におけるヒトのみならず家畜動物における検査にも応用され(Sato et al. 2003. *Veterinary Parasitology* 111, 309-322; Margono et al. 2003. *Journal of Helminthology* 77, 39-42; Ito et al. 2002. *Journal of Helminthology* 76,

311-314; Subahar et al. 2001. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 95, 388-390; Wandra et al. 2000. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 94, 46-50)、現在国際的に最も信頼性が高い抗原と評価され(Ito et al. 2003. *Acta Tropica*, in press)、国際共同研究の要請が中国、インド、インドネシア、ネパール、ベトナム、エクアドル、カメルーン、モザンビーク、南アフリカ、ポルトガル、ベルギー、イギリスから来ている。

II. 早期診断法、予後判定法：

1. 旭川医科大学第三内科との共同研究により、経過観察中の多包虫症例について病態、治療法、治癒判定、抗体応答の動態解析を試み、「Em18 に対する抗体応答モニタリング」が治癒判定として非常に有用であることが結論付けられている。再発が認められる場合にも画像診断による病巣確認に先立ち Em18 に対する抗体応答が増幅されていることも確認された(Fujimoto et al. 2003. submitted for publication)。外科的に病巣を摘出された症例では半年以内に抗体応答が陰転化しており、予後判定には非常に役立つ検査法であることが旭川医大以外の関連病院における幾つかの他の症例でも確認されている(Ishikawa et al. in preparation)。
2. さらに多くの症例の検討を試みるため、北海道大学付属病院、中央手術部、佐藤直樹助教授を加えたブラインドテストを始めている。1年以内にこれまでのブラインドテストの研究結果解析が出来るものと期待している。新たな展開が期待される。
3. 旭川医大で作製した RecEm18 抗原をスイスの Gottstein 教授の研究グループに提供し、経過観察中の膨大な多包虫症例について他の検査法と比較解析す

る研究が現在展開中である。

4. 伊藤が旭川医科大学に着任してから5年が経過し、この間に北海道内の臨床医から33例の多包虫症疑診例についての血清再検査の依頼を受けた。半年ごとの現行の2次確定血清検査により毎回陽性と判定された症例に少なからざる Em18 陰性例が発見された。現行の検査法を批判する考えはないが、結果としてはこれらの陽性症例で旭川の検査で陰性の症例は外科治療後にすべて多包虫症が否定された(Ito et al. 2003. *Acta Tropica* 85, 173-182; 伊藤 2001. 臨床環境医学 10, 59-66; 伊藤 2001. 北海道医学雑誌 76, 3-8; 76, 367-368)。

5. 肝病変が画像所見として検出されない早期段階での血清検査による多包虫症の確認が可能としても、恐らく医療倫理的にも客観的な評価を受けることは困難と予測される。現状では画像所見として何らかの肝病変が確認された段階で、正確な血清学的確定検査が可能になることが重要な研究課題であろう。北海道での1次住民検診(ELISA)で抗体陰性と判定され、悪性腫瘍の疑いのもとで外科的治療を受けた症例が実は多包虫症であり、旭川医大の血清検査では Em18 に対する抗体応答が確認できたことから、早期診断法としても十分に機能することが期待される(伊藤他 2003. 呼吸 22, 56-60; 北田他 2001. 日本胸部臨床 60, 66-70)。

しかし、これまでの Em18 に限定することなく、まったく別の観点から肝病変を画像所見として捉えられない早期の段階でも有効な早期診断抗原の検索を始めたいと考えている。これは新しい治療法の開発を視野に入れた研究の方向性である。

以上の研究を総括すれば、旭川医科大学で開発された Em18 抗原を診断抗原として用いる血清診断法は国際的標準血清検査法として高く評価され始めており、フランス、中国でも Em18 抗原を用いる診断キットが作製され、スクリー

ニング、術前確定診断に用いられている。本研究により遺伝子組み換え Em18 抗原 (RecEm18) 作製に成功しており、特異性、感度ともに向上し、国内でのスクリーニング、患者確認に大きく貢献することが期待される。

諸外国で評価されている検査法が国内のセクショナリズムにより導入されずに、誤診率が高い検査法に基づき、地域住民に不必要な精神的圧力、経済的圧力、経済的負担をかけている現行の検査システムは地域住民本位の医療という観点から再検討されるべき時期に来ている (Ito et al. 2003. *Acta Tropica* 85, 173-182)。

III. 遺伝子解析とその応用：

1. エキノコックス (多包条虫)、有鉤条虫のミトコンドリア DNA 全塩基配列を世界で最初に完成させ (Nakao et al. 2000. *Molecular and Biochemical Parasitology* 111, 415-424; Nakao et al. 2002. *Mitochondrion* 1, 497-509; Nakao et al. 2003. *Journal of Parasitology* in press)。世界各地の有鉤条虫サンプルのミトコンドリア DNA を比較解析した結果、現在アジアに分布する有鉤条虫と、アフリカ、アメリカに分布する有鉤条虫ではゲノタイプが異なることが判明した (Okamoto et al. 2001. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 32 (Suppl 2), 90-93; Nakao et al. 2002. *Parasitology* 124, 657-662; Ito et al. 2002. in *Taenia solium* Cysticercosis, pp. 47-55)。中尾は「有鉤条虫はユーラシア大陸に分布し、ヒトからヒトの生活環からヒトからブタへの生活環に適応、ヨーロッパと中国で始まったブタの家畜化に伴い、分布を拡大させた。現在、見つかっているアジア型とアフリカ・アメリカ型のうち、アフリカ・アメリカ型はヨーロッパ型を原型とする。アジア型とヨーロッパ型の分化はおおよそ 100 万年前で」、約 1 万年前にブタ、ウシ

の家畜化が始まった時期に有鉤条虫、無鉤条虫が人の寄生虫として進化したと言うこれまでの定説では説明できず、「もともとヒト (*Homo erectus* or early *Homo sapiens*) 固有の寄生虫であった」と推測した。殆ど同じ時期に欧米の研究者が有鉤条虫は数百万年前にヒト (*Homo erectus*) の寄生虫としてアフリカで発生し、その後でユーラシアに移動し、アフリカから消滅してしまったとする研究報告を発表した。現存するアフリカ型とアメリカ型の遺伝子多型の違いがごくわずかであり、またアフリカ・サハラ砂漠以南の地域におけるブタの分布、メキシコ以南のアメリカ大陸におけるブタの分布が約500年前の植民地時代にヨーロッパ人の移動に付随して拡大したという研究報告などを参考に、「アフリカ、アメリカにおける有鉤条虫の分布はポルトガル、スペインからのヒトの移動(約500年前)に付随したものである。」という仮説を提出した(Nakao et al. 2002. *Parasitology* 124, 657-662)。現在、ヨーロッパ起源の有鉤条虫の検索と、なぜアジアにヨーロッパからの有鉤条虫が定着しなかったか等の解明が待たれる(Ito et al. 2003. *Acta Tropica*, in press)。

2. ミトコンドリア DNA 解析産物として、他の人体寄生テニア科条虫との比較解析がなされ、それぞれの種に特徴的な遺伝子配列が発見され、これまで形態学的に鑑別が不可能とされてきた *Taenia saginata* と *Taenia asiatica* の鑑別、有鉤条虫のアジア型と、アフリカ・アメリカ型の鑑別が可能になった(Yamasaki et al. 2002. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 3818-3820; Yamasaki et al. in preparation)。

3. 多包条虫のミトコンドリア DNA 解析からは北海道に分布する多包条虫の多型が殆ど確認できなかったことから、中尾は microsatellite DNA 解析を行い、1個体ごとの細かな解析に基づき、北海道内に分布する多包条虫にも多型があること、同一キツネ個体内に寄生している多包条虫個体群の中に交雑個体が見

つかることを発見した (Nakao et al. submitted for publication)。この発見は条虫の生殖戦略を遺伝子レベルで証明した世界で最初の研究成績であろう。

4. 条虫寄生終宿主動物において血清中の抗体応答を証明する研究は、1985年までに伊藤がマウスに寄生する *Hymenolepis nana* (小形条虫) で蛍光抗体法、イムノブロット法で証明していたが (Ito, Smyth. 1987. in *Immune Responses in Parasitic Infections*, vol. 2, pp. 115-163, CRC Press, USA)、中尾を中心に理論的解析をもとに、テニア科条虫感染終宿主 (ヒト) においても、血清抗体応答を証明できることを発見しており、有鉤囊虫症と有鉤条虫症とを同時に検査できるシステムが開発されつつある。

以上、人畜共通寄生虫病として、地球規模で環境汚染、流行拡大が年々深刻化してきているエキノコックス症、有鉤囊虫症に関する血清診断法を確立し、国際共同研究を通して、国際評価が得られてきている。Evidence based Medicine として、より多くの直接的証明法 (古典的形態学的確認、遺伝子確認)、その他スクリーニングに役立つ間接的証明法を総合的に駆使して、より正確な診断、感染者把握に努めていくのが21世紀における寄生虫病研究の基本路線であると考えている。

今後の研究としては、①血清診断法では遺伝子組み換え Em18 を用いる住民検診、患者確定術前検査、また、これまで北海道で要観察者と判定されてきている地域住民の再検査に応用されるべきであろう。少なくとも20%の住民は誤診のもとに不必要な精神的、経済的負担を強いられていると推測している。②迅速診断法の開発、③合成ペプチドを用いる診断法の確立、④早期診断用の新たな分子検索、⑤新たな治療薬の検索が検討されなければならない。遺伝子解析に関しては⑥さらに感度と信頼性を高め、⑦簡便化と⑧他のサンプルから

のコンタミネーションをほぼ完璧に避けられる検査法の確立が課題であろう。
これまでの研究方針、あくまでも EBM に基づき、更なる研究を展開させたいと
考えている。

[研究発表リスト](2000~2003)

Publication list (2000~2003)

(1) 学会誌等

Publication list in peer reviewed journals

1. Ito, A., Romig, T., Takahashi, K. (2003) Perspective on control options for *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology* 127 (in press) (page proofs: not yet available).
2. Nakao, M., Sako, Y., Ito, A. (2003). The abbreviated stop codon U found in the mitochondrial genome of the tapeworm *Taenia solium*. *Journal of Parasitology* (in press) (page proofs: not yet available).
3. Ito, A., Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Okamoto, M., Sato, M.O., Nakaya, K., Margono, S.S., Ikejima, T., Kassuku, A.A., Afonso, S.M.A., Benitez-Ortiz, W., Plancarte, A., Zoli, A., Geerts, S., Craig, P.S. (2003) Multiple genotypes of *Taenia solium*—ramifications for control. *Acta Tropica* (in press) (page proofs: available).
4. Ito, A., Urbani, C., Qiu, J.M., Vuitton, D.A., Qiu, D.C., Heath, D.D., Craig, P.S., Feng, Z., Schantz, P.M. (2003) Control of echinococcosis and cysticercosis: a public health challenge to international cooperation in China. *Acta Tropica* (in press) (page proofs: available).
5. Ito, A., Craig, P.S. (2003) Detection and control of zoonotic cestode infections: immunodiagnostic and molecular approaches. *Trends in Parasitology* (in press) (page proofs: available).
6. Ito, A., Sako, Y., Yamasaki, H., Mamuti, W., Nakaya, K., Nakao, M., Ishikawa, Y. (2003) Development of Em18-immunoblot and Em18-ELISA for special diagnosis of alveolar echinococcosis. *Acta Tropica* 85, 173-182.
7. Margono, S.S., Ito, A., Sato, M.O., Okamoto, M., Subahar, R., Yamasaki, H., Hamid, A., Wandra, T., Purba, W.H., Nakaya, K., Ito, M., Craig, P.S., Suroso, T. (2003) *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Papua, Indonesia in 2001: detection of human worm carriers. *Journal of Helminthology* 77, 39-42.
8. Sato, M.O., Yamasaki, H., Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Plancarte, A., Kassuku, A.A., Dorny, P., Geerts, S., Benitez-Ortiz, W., Hashiguchi, Y., Ito, A. (2003) Evaluation of tongue inspection and serology for diagnosis of *Taenia solium* cysticercosis in swine: usefulness of ELISA using purified glycoproteins and

- recombinant antigen. *Veterinary Parasitology* 111, 309-322.
9. Ito, A., Putra, M.I., Subahar, R., Sato, M.O., Okamoto, M., Sako, Y., Nakao, M., Yamasaki, H., Nakaya, K., Craig, P.S., Margono, S.S. (2002) Dogs as alternative intermediate hosts of *Taenia solium* in Papua (Irian Jaya), Indonesia confirmed by highly specific ELISA and immunoblot using native and recombinant antigens and mitochondrial DNA analysis. *Journal of Helminthology* 76, 311-314.
 10. Ito, A., Xiao, N., Liance, M., Sato, M.O., Sako, Y., Mamuti, W., Ishikawa, Y., Nakao, M., Yamasaki, H., Nakaya, K., Bardonnnet, K., Bresson-Hadni, S., Vuitton, D.A. (2002) Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with affinity-purified Em18 and ELSIA with recombinant Em18 for differential diagnosis of alveolar echinococcosis: results of a blind test. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 4161-4165.
 11. Nakao, A., Yokoyama, N., Fukunaga, M., Ito, A. (2002) The complete mitochondrial DNA sequence of the cestode *Echinococcus multilocularis* (Cyclophyllidea: taeniidae). *Mitochondrion* 1, 497-509.
 12. Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Sato, M.O., Mamuti, W., Okamoto, M., Ito, A. (2002) DNA differential diagnosis of human taeniid cestodes by base excision sequence scanning thymine-base reader analysis with mitochondrial genes. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 3818-3821.
 13. Ito, A. (2002) Serologic and molecular diagnosis of zoonotic larval cestode infections. *Parasitology International* 51, 221-235.
 14. Margono, S.S., Himawan, S., Purnama, T.A., Subahar, R., Hamid, A., Ito, A. (2002) Multiple cysticercus nodules in skin and brain in a Balinese woman: a case report. *Medical Journal of Indonesia* 11, 169-173.
 15. Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Yamasaki, H., Gottstein, B., Lightowlers, M.W., Schantz, P.M., Ito, A. (2002) Alveolar echinococcosis: characterization of diagnostic antigen Em18 and serological evaluation of recombinant Em 18. *Journal of Clinical Microbiology* 40, 2760-2765.
 16. Yamasaki, H., Mineki, R., Murayama, K., Ito, A., Aoki, T. (2002) Characterization and expression of the *Fasciola gigantica* cathepsin L gene. *International Journal for Parasitology* 32, 1031-1042.
 17. Nakao, M., Okamoto, M., Sako, Y., Yamasaki, H., Nakaya, K., Ito, A. (2002) A phylogenetic hypothesis for the distribution of two genotypes of the pig tapeworm *Taenia solium* worldwide. *Parasitology* 124, 657-662.
 18. Mamuti, W., Yamasaki, H., Sako, Y., Nakaya, K., Nakao, M., Lightowlers, M.W., Ito, A. (2002) Usefulness of hydatid cyst fluid of *Echinococcus*

- granulosus* developed in mice with secondary infection for serodiagnosis of cystic echinococcosis in humans. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 9, 573-576.
19. Ito, A. (2002) Cry wolf! *Trends in Parasitology* 18, 47-48.
 20. Ito, A., Kanazawa, T., Nakao, M., Sako, Y., Ishikawa, Y., Nakaya, K. (2001) Comparison of the antigenicity of protoscoleces and microvesicles of *Echinococcus multilocularis* prepared from rats. *Journal of Helminthology* 75, 355-358.
 21. Ito, A., Kanazawa, T., Nakao, M., Sako, Y., Ishikawa, Y., Nakaya, K. (2001) Comparison of the antigenicity of protoscoleces and microvesicles of *Echinococcus multilocularis* prepared from rats. *Journal of Helminthology* 75, 355-358.
 22. Subahar, R., Hamid, A., Purba, W., Wandra, T., Karma, C., Sako, Y., Margono, S.S., Craig, P.S., Ito, A. (2001) *Taenia solium* infection in Irian Jaya (West Papua), Indonesia: a pilot serological survey of human and porcine cysticercosis in Jayawijaya District. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 95, 388-390.
 23. Jiang, L., Wen, H., Ito, A. (2001) Immunodiagnostic differentiation of alveolar and cystic echinococcosis using ELISA test with 18-kDa antigen extracted from *Echinococcus* protoscoleces. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 95, 285-288.
 24. Wang, Q., Qiu, J.M., Schantz, P., He, J.G., Ito, A., Liu, F.J. (2001) Investigation of risk factors for development of human hydatidosis among households raising livestock in Tibetan areas of western Sichuan province. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases* 19, 93-96.
 25. Margono, S.S., Ito, A., Suroso, T. (2001) The problem of taeniasis and cysticercosis in Irian Jaya, Indonesia. *Medical Journal of Indonesia* 10, 110-114.
 26. Nakao, M., Sako, Y., Yokoyama, N., Fukunaga, M., Ito, A. (2000) Mitochondrial genetic code in cestodes. *Molecular and Biochemical Parasitology* 111, 415-424.
 27. Sako, Y., Nakao, M., Ikejima, T., Piao, X.Z., Nakaya, K., Ito, A. (2000) Molecular characterization and diagnostic value of *Taenia solium* low-molecular-weight antigen genes. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 4439-4444.

28. Craig, P.S., Giraudoux, P., Shi, D., Bartholomot, B., Barnish, G., Delattre, P., Quere, J.P., Harrage, S., Wang, Y., Lu, F., Ito, A., Vuitton, D.A. (2000) An epidemiological and ecological study of human alveolar echinococcosis transmission in south Gansu, China. *Acta Tropica* 77, 167-177.
29. Wandra, T., Subahar, R., Simanjuntak, G.M., Margono, S.S., Suroso, T., Okamoto, M., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Schantz, P.M., Ito, A. (2000) Resurgence of cases of epileptic seizures and burns associated with cysticercosis in Assologaima, Jayawijaya, Irian Jaya, Indonesia, 1991-95. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 94, 46-50.

Publication list in Proceedings

1. Ito, A., Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Mamuti, W., Xiao, N., Saato, M.O., Ishikawa, Y. (2003) Review: Echinococcosis and cysticercosis in Asia: Evaluation of the modern technology for epidemiological study. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 34 (Suppl 4) (in press) (page proofs: not yet available).
2. Yamasaki, H., Sato, M.O., Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Mamuti, W., Craig, P.S., Margono, S.S., Ito, A. (2003) Cysticercosis/taeniosis: Recent advances in serological and molecular diagnoses. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 34 (Suppl 4) (in press) (page proofs: not yet available).
3. Ito, A., Wandra, T., Subahar, R., Hamid, A., Yamasaki, H., Sako, Y., Mamuti, W., Okamoto, M., Nakaya, K., Nakao, M., Ishikawa, Y., Suroso, T., Craig, P.S., Margono, S.S. (2002) Recent advances in basic and applied science for the control of taeniosis/cysticercosis. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 33 (Suppl 3) (in press) (page proofs: available).
4. Ito, A. (2002) Collaboration for the control of cysticercosis/echinococcosis in Vietnam. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 33 (Suppl 3) (in press) (page proofs: available).
5. Ito, A., Nakaya, K., Sato, M.O., Mamuti, W., Xiao, N., Yamasaki, H., Ito, M. (2002) Human *Taenia* in NOD-scid mice: How can we use such an animal model? Proceedings of the 10th International Congress of Parasitology, 179-183.
6. Ito, A., Margono, S.S., Subahar, R., Hamid, A., Wandra, T., Suroso, T., Sato, M.O., Yamasaki H, Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Okamoto, M.,

- Craig, P.S. (2002) Taeniasis/cysticercosis in Papua (Irian Jaya), Indonesia. Proceedings of the 10th International Congress of Parasitology, 207-211.
7. Sato, M.O., Kassuku, A.A., Yamasaki, H., Sako, Y., Plancarte, A., Dorny, P., Geerts, S., Benitez-Ortiz, W., Nakao, M., Nakaya, K., Ito, A. (2002). Comparison of traditional tongue examination and serology for diagnosis of swine cysticercosis: usefulness of ELISA using native and recombinant antigens. Proceedings of the 10th International Congress of Parasitology, 195-199.
 8. Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Sato, M.O., Mamuti, W., Xiao, N., Okamoto, M., Ito, A. (2002). DNA differential diagnosis of human taeniid cestodes using restriction fragment length polymorphism and base excision sequence scanning T-base system. Proceedings of the 10th International Congress of Parasitology, 189-193.
 9. Margono, S.S., Subahar, R., Hamid, A., Wandra, T., Sudewi, S.S., Sutisna, P., Ito, A. (2001) Cysticercosis in Indonesia: epidemiological aspects. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 32 (Suppl 2), 79-84.
 10. Ito, A., Nakaya, K., Sako, Y., Nakao, M., Ito, M. (2001) NOD-scid mouse as an experimental animal model for cysticercosis. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 32 (Suppl 2), 85-89.
 11. Okamoto, M., Nakao, M., Sako, Y., Ito, A. (2001) *Molecular variation of Taenia solium in the world.* *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 32 (Suppl 2), 90-93.
 12. Sako Y, Ito, A. (2001) Recent advances in serodiagnosis for cysticercosis. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 32 (Suppl 2), 98-104.
 13. Ito, A., Sako, Y., Ishikawa, Y., Nakao, M., Nakaya, K. (2001) Differential serodiagnosis of cystic and alveolar echinococcosis using native and recombinant antigens in Japan. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 32 (Suppl 2), 111-115.
 14. Ito, A., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K. (2000) Neurocysticercosis and echinococcosis in Asia: Recent advances in the establishment of highly reliable differential serodiagnosis for international collaboration. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 31 (Suppl 1), 16-20.

Publication list in Japanese Journals written in Japanese

1. 伊藤 亮、石川裕司 (2003) 特集テーマ: 今日常診療で注目すべき原虫症、寄生虫症 エキノコックス症 JIM 13, in press (校正刷りあり).
2. 伊藤 亮、石川裕司、北田正博、中谷和宏、笹島唯博 (2003) 特集 人畜共通感染症 肺エキノコックス症. 呼吸 22, 56-60.
3. 畠山優一、佐藤尚紀、小山善久、井上典夫、竹之下誠一、竹内真一、伊藤 亮 (2002) 肝単包虫症の1切除例. 手術 56, 819-823.
4. 伊藤 亮、石川裕司 (2002) 技術講座 単包虫症、多包虫症の免疫学的診断 Medical Technology 30, 97-103.
5. 伊藤 亮、Xiao Ning、Mamuti Wulamu、Sato Otake Marcello、迫 康仁、中尾 稔、石川裕司、山崎 浩 (2002) エキノコックス症血清診断法の進展. Clinical Parasitology 13, 122-124.
6. 山崎浩、佐藤大竹マルセロ、迫 康仁、中尾 稔、伊藤 亮、中谷和宏、荒木国興 (2002) 脳有鉤囊虫症: 症例報告と血清診断における最近の進歩. Clinical Parasitology 13, 114-117.
7. 伊藤 亮、中尾 稔、迫 康仁、中谷和宏、石川裕司、山崎 浩 (2001) 寄生虫学講座におけるエキノコックス症、有鉤囊虫症、ライム病についての研究総括 旭川医科大学研究フォーラム 2 (2), 14-21.
8. 伊藤 亮 (2001) 新興・再興寄生虫症 (有鉤囊虫腫御、エキノコックス症) の世界における現状. 臨床環境医学 10, 59-66.
9. 伊藤 亮、山崎 浩 (2001) エキノコックス症の疫学と血清診断. Current Concepts in Infectious Diseases 20, 18-119.
10. 伊藤 亮 (2001) 執筆者からの返事. 北海道医学雑誌 76, 367-368.
11. 伊藤 亮 (2001) 旭川医科大学におけるエキノコックス症研究の現状と日本におけるエキノコックス症の問題点. 北海道医学雑誌 76, 3-8.
12. 伊藤 亮 (2001) 新興・再興寄生虫病としてのエキノコックス症、有鉤囊虫症. 岐阜県医師会医学雑誌 14, 35-46.
13. 伊藤 亮 (2001) エキノコックス症を取り巻く諸問題. 旭川医科大学研究フォーラム 2 (1), 13-19.
14. 伊藤 亮 (2001) エキノコックス症 (多包虫症) 血清診断の問題点. Infection Control 10, 44-46.
15. 伊藤 亮 (2001) エキノコックス症—世界・日本での現状、診断・治療・予防—. 北海道プライマリケア研究会会報 19, 31-41.
16. 伊藤 亮、石川裕司、渡辺園予、迫 康仁、中尾 稔、中谷和宏、藤本佳範、高後 裕 (2000) 多包虫症予後判定法に有用と期待される Em18-イムノブ

ロット、Em18-ELISA 法. *Clinical Parasitology* 11, 63-64.

Publication list in Japanese Meeting Reports written in Japanese

1. 伊藤 亮 (2002) 有鉤囊虫症研究の現状と国内外の市民に及ぼす影響. 開発途上国における疾病対策と貧困・環境・文化(III). pp. 21-29. 平成13年度長崎大学熱帯医学研究所共同研究会採択番号: 13-A-22.
2. 伊藤 亮 (2001) 開発、環境、文化的側面から見た有鉤囊虫症、エキノコックス症. 熱帯性感染症対策に影響を及ぼす開発・環境・文化要因. pp. 25-33. 平成13年度長崎大学熱帯医学研究所共同研究会採択番号: 13-B-4.
3. 伊藤 亮 (2001) 第48回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会. 旭医だより 97, 15-18.
4. 伊藤 亮 (2000) 新興、再興感染症としての脳囊虫症、エキノコックス症とその背景の諸問題. 開発途上国における疾病対策と貧困・環境・文化(2). pp. 29-34. 平成12年度長崎大学熱帯医学研究所共同研究会採択番号: 12-A-19.

(2) 口頭発表(国際会議)(2000~2002)

Oral Presentations at International Congresses (2000~2002)

5th International Congress of Tropical Pathology and International Joint Meeting of Tropical Medicine 2002

(Nov. 20~22, 2002, Bangkok, Thailand)

1. Ito, A., Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Mamuti, W., Xiao, N., Sato, M.O., Ishikawa, Y. Review: Echinococcosis and cysticercosis in Asia: Evaluation of the modern technology for epidemiological study.
2. Yamasaki, H., Sato, M.O., Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Mamuti, W., Craig, P.S., Margono, S.S., Ito, A. Cysticercosis/taeniasis: recent advances in serological and molecular diagnoses.

7th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim

(Oct. 31~Nov. 1, 2002, Shanghai, China)

3. Ito, A. *Taenia solium* cysticercosis as an emerging zoonotic cestodiasis in Asia: from molecular and immunological approaches to control.
4. Margono, S.S., Suroso, T., Ito, A. Cysticercosis and taeniasis in villages, Jayawijaya district, Papua, Indonesia.

International Seminar on Parasitology and the 9th Congress of the Indonesian Parasitic Disease Control Association

(Sept. 11~12, 2002, Bogor, Indonesia)

5. Ito, A., Mamuti, W., Xiao, N., Sato, M.O., Ishikawa, Y., Sako, Y., Nakao, M., Yamasaki, H., Nakaya, K. Recent advances in molecular and immunological research in cestode zoonoses: original message from Asahikawa Medical College, Japan.

International Action Planning Workshop on Taenia solium cysticercosis/taeniosis with special focus on eastern & Southern Africa

(Aug. 19~22, 2002, Arusha, Tanzania)

6. Ito, A., Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Okamoto, M., Sato, M.O., Nakaya, K., Margono, S.S., Ikejima, T., Kassuku, A.A., Afonso, S.M.S., Benitez-Ortiz, W., Plancarte, A., Zoli, A., Geerts, S., Craig, P.S. Multiple

genotypes of *Taenia solium* – ramifications for diagnosis, treatment and control.

10th International Congress of Parasitology

(Aug. 4~9, 2002, Vancouver, Canada)

7. Ito, A., Nakaya, K., Sato, M.O., Mamuti, W., Xiao, N., Yamasaki, H., Ito, M. Human *Taenia* in NOD-scid mice: how can we use such an animal model?
8. Ito, A., Margono, S.S., Subahar, R., Hamid, A., Wandra, T., Suroso, T., Sato, M.O., Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Okamoto, M., Craig, P.S. Taeniasis/cysticercosis in Papua (Irian Jaya), Indonesia.
9. Sato, M.O., Kassuku, A.A., Yamasaki, H., Sako, Y., Plancarte, A., Dorny, P., Geerts, S., Benitez-Ortiz, W., Nakao, M., Nakaya, K., Ito, A. Comparison of traditional tongue examination and serology for diagnosis of swine cysticercosis: usefulness of ELISA using native and recombinant antigens.
10. Yamasaki, H., Nakao, M., Sako, Y., Nakaya, K., Sato, M.O., Mamuti, W., Xiao, N., Okamoto, M., Ito, A. DNA differential diagnosis of human taeniid cestodes using restriction fragment length polymorphism and base excision sequence scanning T-base system.

2nd International Congress of Parasitology and Tropical Medicine

(Oct. 9~11, 2001, Kuala Lumpur, Malaysia)

11. Ito, A., Mamuti, W., Yamasaki, H., Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Ishikawa, Y. Advances in serodiagnosis of zoonotic cestodiasis: cysticercosis and echinococcosis.
12. Yamasaki, H., Mamuti, W., Nakaya, K., Nakao, M., Sako, Y., Okamoto, M., Ito, A. DNA differential diagnosis of human taeniid cestodes based on the PCR-RFLP and base excision sequence scanning analysis.

4th International Conference of Tropical Pathology and Joint International Tropical Medicine Meeting 2001

(Aug. 8~10, 2001, Bangkok, Thailand)

13. Ito, A., Wandra, T., Subahar, R., Hamid, A., Yamasaki, H., Sako, Y., Mamuti, W., Okamoto, M., Nakaya, K., Nakao, M., Ishikawa, Y., Suroso, T., Craig, P.S., Margono, S.S. Recent advances in basic and applied

science for the control of taeniasis/cysticercosis in Asia..

14. Ito, A. Collaboration for the control of cysticercosis/echinococcosis in Vietnam.

20th International Congress of Hydatidology

(June 4~8, 2001, Kusadasi, Turkey)

15. Ito, A., Sako, Y., Yamsaki, H., Mamuti, W., Nakaya, K., Nakao, M., Ishikawa, Y. Development of Em18-immunoblot and Em18-ELISA for specific diagnosis of alveolar echinococcosis.

36th Joint Conference on Cholera and other Bacterial Enteric Infections Panel in Osaka

(Jan. 16-19, 2001, Osaka)

16. Miyake, M, Nakaya, K., Hamabata, T., Yamasaki, S., Ito, A., Takeda Y., Noda, M. Specific binding of Shiga toxin 1 from *Escherichia coli* to avian ovomucoid and glycoproteins from *Echinococcus multilocularis*.

3rd International Seminar on Food-borne Parasitic Zoonoses and Joint International Tropical Medicine Meeting 2000

(Dec. 6~8, 2000, Bangkok, Thailand)

17. Ito, A., Urbani, C. Introduction to the Symposium on Cysticercosis.
18. Ito, A., Nakaya, K., Nakao, M., Ito, M. NOD-scid mouse as an experimental animal model for cysticercosis.
19. Ito, A. et al. Differential serodiagnosis of cystic and alveolar echinococcosis using native and recombinant antigens in Japan.
20. Margono, S.S., Subahar, R., Hamid, A., Wandura, T., Raka Sudewi S.S., Sutisna, P., Ito, A. Cysticercosis in Indonesia: epidemiological aspects.
21. Okamoto, M., Nakao, M., Sako, Y., Ito, A. Molecular variation of *Taenia solium* in the world.
22. Sako, Y., Ito, A. Recent advances in serodiagnosis for cysticercosis.

49th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene

(Oct. 29 ~ Nov. 2, 2000, Houston, USA)

23. Schantz, P.M., Qiu, J.M., Wang, H., Liu, F.J., Ito, A. A survey of echinococcosis in Tibetan populations in China: correlation of ultrasound

and radiologic imaging and serologic results.

6th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses

(July 28~30, 2000, Taipei, Taiwan)

24. Margono, S.S., Ito, A., Suroso, T. The problem of taeniasis and cysticercosis in Irian Jaya (Papua), Indonesia.

NATO Advanced Research Workshop on Cestode Zoonoses: Echinococcosis and Cysticercosis—An Emergent and Global Problem

(Sept. 10~13, 2000, Poznan, Poland)

25. Ito, A., Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K. Neurocysticercosis in Asia: serology/seroepidemiology in humans and pigs.
26. Ito, A., Sako, Y., Ishikawa, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Yamasaki, H. Differential serodiagnosis for alveolar echinococcosis by Em18-immunoblot and Em18-ELISA in Japan and China.

International workshop on the control of parasitic zoonoses in western part of China

(July 16~18, 2000, Chengdu, China)

27. Ito, A. Evaluation of echinococcosis serology.
28. Ito, A. Detection of cysticercosis in humans and pigs.

(3) 出版物

Books of English edition

1. Ito, A. (2003) Chapter III. Session 6. Immunology in cestode infections (2) Immunity to the larval cestodes. In Progress of Medical Parasitology in Japan (eds M. Otsuru, S. Kamegai, S. Hayashi), Meguro Parasitology Museum, Tokyo (in press) (page proofs available).
2. Ito, A., Nakao, M., Okamoto, M., Sako, Y., Yamasaki, H. (2002) Chapter 5. Mitochondrial DNA of *Taenia solium*: from basic to applied science. In *Taenia solium* Cysticercosis (eds G. Singh and S. Prabhakar), pp. 47-55, CABI Press, Oxson.
3. Singh, G., Prabhakar, S., Ito, A., Cho, S.Y., Qiu, D.C. (2002) Chapter 12. *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in Asia. In *Taenia solium* Cysticercosis (eds G. Singh and S. Prabhakar), pp. 111-127, CABI Press, Oxson
4. Ito, A., Sako, Y., Ishikawa, Y., Nakao, M., Nakaya, K., Yamasaki, H. (2002) Differential serodiagnosis for alveolar echinococcosis by Em18-immunoblot and Em18-ELISA in Japan and China. *In* Cestode Zoonoses: Echinococcosis and Cysticercosis—An Emergent and Global Problem. Craig, PS and Pawlowski ZS (eds), pp. 147-155, IOS Press, Amsterdam.
5. Ito, A., Sako, Y., Nakao, M., Nakaya, K. (2002) Neurocysticercosis in Asia: serology/seroepidemiology in humans and pigs. *In* Cestode Zoonoses: Echinococcosis and Cysticercosis—An Emergent and Global Problem. Craig, PS and Pawlowski ZS (eds), pp. 25-31, 155, IOS Press, Amsterdam.

Books of Japanese edition

1. 皆川知紀、伊藤 亮、菊田英明、木村浩一、荒田吉彦、山口 亮 (2001). 北海道感染症対策マニュアル. pp. 1-243. 北海道保健福祉部保健予防課
2. 伊藤 亮 (2000) 第9編. 原虫学. シンプル微生物学 (東匡伸、小熊恵二編集) pp. 353-364. 南江堂

[研究発表リスト]

Articles gathered in this report

本研究グループによるエキノコックス症、囊虫症に直接関係する欧文著書、総説、論文、和文報告書の順に掲載する。In press で校正刷りが届いていない論文ならびに校正刷りが届いている原稿についても訂正が多いものに関しては収録していない。

1: Books: 5 Chapters

2: Reviews in peer reviewed journals: 6 Articles

3: Proceedings: 12 Articles

4: Original on Echinococcosis: serodiagnosis and seroepidemiology: 7 Articles

5: Original on Cysticercosis: serodiagnosis and seroepidemiology: 10 Articles

6: Original on Mitochondria DNA on *Echinococcus* and *Taenia*: 2 Articles

7: Reviews in Japanese journals and meeting reports: 16 Articles