

実験動物研究施設

教授：嘉糠 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学
講師：櫻井 達也 分子寄生虫学

教育・研究概要

I. アフリカトリパノソーマと宿主およびベクターとの相互作用に関する研究

アフリカトリパノソーマ症は人と家畜の致死性の原虫感染症であり、ツェツェバエ (*Glossina* spp.) によって媒介される。哺乳類と昆虫の体内という全く異なる環境に適応するために、アフリカトリパノソーマは細胞分化を伴う複雑な生活環を有している。家畜のアフリカトリパノソーマ症の主要な病原体である *Trypanosoma congolense* には、試験管内で全ての発育ステージの培養と発育ステージ間の細胞分化が再現可能という、研究遂行上の大きな利点がある。我々はアフリカトリパノソーマ症の新規制御法を開発するために、この培養系を用いて原虫が伝播されるうえでの弱点を探索している。現在は、これまでに実施した全発育ステージのプロテオーム解析により得られた情報等を活用しながら、原虫のツェツェバエや宿主の組織への細胞接着や、発育ステージ間の細胞分化といった、原虫が伝播されるうえで必須の生物現象の分子メカニズムの解明に取り組んでいる。特にシグナル伝達に関与すると予想される分子や細胞表面に発現する分子の解析を進めている。

II. イヌにおける免疫学的便潜血検査と消化器疾患における便潜血傾向

代表的な伴侶動物であるイヌの寿命は獣医療の発展の伴い飛躍的に伸長している。しかしそれに伴い腫瘍を始めとした加齢性疾患も増加しており、高齢動物にとって負担の少ないスクリーニング法の開発が急務となっている。便潜血検査は、医学領域において大腸がんのスクリーニングとして広く普及している。しかし、獣医学領域での臨床的意義についての知見は殆どない。この原因として、ヘモグロビンのペルオキシダーゼ活性に基づいた従来の化学触媒法が、現代における動物の多様な飼養環境に適していないことが挙げられる。そこで、抗イヌヘモグロビン抗体を用いたレーザー免疫比濁法による潜血評価を検討した。家庭内飼育犬から得られた糞便検体の評価において、本法においては化学触媒法で問題となる食餌内容による偽陽性および偽陰性が生じ

ないこと、特定の寄生虫種の感染によって有意に便潜血値が上昇すること、並びに駆虫によって便潜血値が低下することを確認している。今後は実際の消化管内腫瘍症例における便潜血の経時的動態を評価し、引き続き診断的価値についての検討を行う。

III. マラリア原虫感染時の宿主血中アミノ酸インフォマティクス

マラリアは寄生虫感染症の中で最も重要な疾病の1つであり、地球温暖化に伴う流行地域拡大の懸念や薬剤耐性株の出現などから、この疾病に対する予防・治療法の確立がより一層強く望まれている。マラリア原虫はアミノ酸合成経路の大部分を欠損しているため、アミノ酸源の一部を宿主血漿中の遊離アミノ酸に依存している。そこで我々は、遊離アミノ酸を介した寄生虫-宿主間の相互作用を解明するために、宿主血漿に含まれる遊離アミノ酸濃度についての網羅的な解析(血漿アミノグラム解析)を実施している。これまでの解析から、齧歯類特異的なマラリア原虫 *Plasmodium berghei* 感染によって、宿主血漿アミノグラムが顕著に変化することに加え、アミノ酸配合率を調節した完全人工合成飼料の給餌に起因する宿主血漿アミノグラムの変化により、原虫の増殖が有意に抑制されることを明らかにしている。現在は、熱帯熱マラリア原虫 *P. falciparum* の培養系において、個別ヒト血清(日本赤十字社より、3,000人以上の血清を譲り受け済み)を用いて、熱帯熱マラリア原虫の増殖に対して抑制効果を有するアミノグラムの探索を試みている。

「点検・評価」

1. 施設

実験動物研究施設では、in vivo 研究に不可欠な実験動物の飼育管理だけにとどまらず、洗練された動物実験環境の提供を研究者に行い、またさらに動物実験の立案や手技などに関するコンサルテーションに応じている。平成26年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系および基礎系それぞれ20以上の講座と、その他部門からあわせて約570名であり、前年度と比べて100名以上増加した。これは本学で実施される医学科学研究において、実験動物研究施設の果たす役割と重要性が年々増していることを表していると考えられる。このような状況にあって、ユーザー対応の充実の一環として、新規施設利用者に対する施設利用説明会(平成21年度より開催)および動物実験初心者を対象とした基礎的な動物実験手技の技術講習会(平成22年度より開催)を平

成 26 年度も開催した。また、施設の高機能化を図るべく、嘉穂洋陸施設長の指示のもと、櫻井達也講師が中心となって、高性能小動物イメージング機器群の使用環境、細胞培養や分子生物学的な研究に対応した実験室およびコモンマウスモセット飼育・実験室の整備を進めた。

2. 教育

大学院医学研究科では、共通カリキュラムにおいて実験動物学の講義および動物実験実習を担当したほか、大学院生の要望に応じ各自の研究課題の中で必要な動物実験の計画立案や手技の指導を随時行った。学部教育について、コース研究室配属で2名の医学部生（3年生）が配属となり、6週間にわたり実験を実施した。また、医学英語専門文献抄読でも2名の医学部生（3年生）を担当し、科学論文の読み方、特に構成や特有の英語表現等について解説した。医学生が研究室配属や選択実習において動物実験に関わる機会が増えていることなどから、今後も施設教員が医学科カリキュラムに積極的に参加し、持てる専門知識・能力を発揮することで、学部教育に貢献して行くことが望まれる。

また、当施設専任教員は本学動物実験委員会の委員として、動物実験委員長の下に動物実験計画書の前審査や変更審査の主査等を担当して委員会運営に参画し、本学動物実験規程に基づいて行われる動物実験教育訓練講師を担当した他、随時、動物実験計画申請者に対するコンサルテーションに応じた。

3. 研究

研究概要に示したように、施設教職員が各々の専門領域の下で研究活動を展開した。また、施設利用者との共同研究も積極的に行い、論文公表等を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tamura Y¹⁾, Ohta H¹⁾, Kashiide T²⁾, Matsumoto J²⁾ (²Nihon Univ), Sakurai T, Yokoyama N¹⁾, Morishita K¹⁾, Nakamura K¹⁾, Yamasaki M¹⁾, Takiguchi M¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Case report: protein-losing enteropathy caused by *Mesocestoides vogae* (syn. *M. cor-ti*) in a dog. *Vet Parasitol* 2014; 205(1-2): 412-5.
- 2) Nzelu CO¹⁾, Gomez EA (Ministerio de Salud Publica), Cáceres AG (Instituto Nacional de Salud), Sakurai T¹⁾, Martini-Robles L (Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical 'Leopoldo Izquieta Perez'), Uezato H (Univ of Ryukyus), Mimori T (Kuma-

moto Univ), Katakura K¹⁾, Hashiguchi Y (SENESCYT), Kato H¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Development of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid mass-screening of sand flies for *Leishmania* infection. *Acta Trop* 2014; 132: 1-6.

- 3) Nzelu CO¹⁾, Kato H²⁾, Pupilampu N¹⁾, Desewu K (Ghana Health Service), Odoom S¹⁾, Wilson MD¹⁾, Sakurai T²⁾, Katakura K²⁾ (²Hokkaido Univ), Boakye DA¹⁾ (¹Univ of Ghana). First detection of *Leishmania tropica* DNA and *Trypanosoma* species in *Sergentomyia* sand flies (Diptera: Psychodidae) from an outbreak area of cutaneous leishmaniasis in Ghana. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2630.
- 4) Bawm S¹⁾²⁾, Shimizu K²⁾, Hirota J²⁾, Tosa Y²⁾, Htun LL¹⁾ (¹Univ of Veterinary Science), Maw NN³⁾, Thein M³⁾ (³Livestock Breeding and Veterinary Department), Kato H²⁾, Sakurai T²⁾, Katakura K²⁾ (²Hokkaido Univ). Molecular prevalence and genetic diversity of bovine *Theileria orientalis* in Myanmar. *Parasitol Int* 2014; 63(4): 640-5.