

評価は示されないこととなったが、計画に変更なく継続、サイト・ビジットによる評価不要、との評価となり、研究成果は高く評価された。今後も研究を推進し、本学における痛み神経科学研究の拠点センターとして、安定した活動を継続していく。

論文発表および研究発表については文部科学省から公開されている上記 URL の研究進捗状況報告書に記載されている。

衛生動物学研究センター

教授：嘉糠 洋陸 衛生動物学・寄生虫学
准教授：石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫
講師：櫻井 達也 原虫学

教育・研究概要

I. ネットアイシマカでの共生細菌ボルバキアの (*Wolbachia pipiens*) 感染様式

ボルバキアはグラム陰性の偏性細胞内共生細菌であり、地球上の半数以上の昆虫種に感染している。雌の生殖細胞に感染し子へと伝わるボルバキアは、宿主の性、生殖を操作することにより集団内での自己の感染を拡大する。加えて、ボルバキア感染宿主細胞ではプラス鎖 RNA ウイルスの増殖が抑制されることが知られ、複数のボルバキア感染ヤブカ系統において感染症ウイルスが増殖できず、媒介能が著しく低下することが明らかとなった。このヤブカ体内でのウイルス増殖抑制機構の仕組みについては、個体、組織レベルでの定量的な解析に留まっており、細胞、分子レベルでの理解は進んでいない。ヤブカのウイルス伝播能低下に深く関与する、ボルバキアが標的とする細胞、分子を同定することは、生物が進化の過程で獲得した能力を応用する、効率的に感染症の伝播を阻止する戦略の開発に繋がることが期待される。そこで、ヤブカでのウイルス増殖抑制を担う主要な細胞の同定を目指し、ボルバキア感染細胞を免疫組織学的手法を用いて特定した。自然界ではボルバキアに感染していないネットアイシマカに、キロシヨウジョウバエに感染するボルバキア wMel を移植した系統では、吸血によって取り込まれた Dengue ウイルス、ジカウイルスの増殖が抑制される。この蚊系統体内でのボルバキアの分布をボルバキアタンパク質 FtsZ に対する抗体を用いて観察した。その結果、吸血後の雌では、ウイルスの初期感染組織と考えられる中腸ではボルバキア感染は顕著ではなかった。一方、脂肪体では多くの細胞がボルバキアに感染し、マルピーギ管の主要な細胞 (Principal cells) や生殖細胞はすべてが多数のボルバキアに感染していた。また、脳にもボルバキアは感染し、特定の細胞への局在が観察された。

II. デングウイルス媒介蚊における宿主認識メカニズムの解析

ヤブカやハマダラカなどの病原体媒介蚊は、デング熱やジカ熱、マラリアなど重篤な感染症を引き起

こす病原体を媒介し、それらの感染拡大に寄与する。この感染拡大は、ヒト-ヒト間のみならず、時に動物-ヒト間でも生じる。蚊は、吸血対象となる動物に対し選好性を発揮することが知られている。動物からヒトへもたらされる蚊媒介性感染症の制御には、蚊の吸血宿主嗜好性とその分子機序の理解が必要である。蚊の吸血宿主認識および吸血宿主選択において、嗅覚が寄与することは知られているが、多種多様な宿主由来因子をどのように区別・認識しているのか、その詳細な分子機序は未だ明らかではない。蚊を誘引する物質には、1-octen-3-ol に代表される非水溶性のグループが存在する。Odorant-binding protein (OBP) タンパク質ファミリーは、このような非水溶性物質と結合して、蚊の嗅覚受容体による物質認識を可能にすると考えられている。キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の OBP である LUSH は、1-octen-3-ol と構造が類似した 3-octanol と結合することが示唆されている。デングウイルス媒介蚊であるネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) において、LUSH と相同な OBP である OBP34 及び OBP39 に着目し、これらの OBP のネッタイシマカの吸血宿主認識における機能を解析した。CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集を行い、*obp34* および *obp39* 遺伝子それぞれについて遺伝子破壊ネッタイシマカ系統を作出した。マウスに対する吸血行動解析をおこなったところ、*obp34* および *obp39* 遺伝子欠損ネッタイシマカ系統では、マウスに対する吸血率が野生型と比べて低いことが明らかとなった。この結果は、OBP タンパク質が、宿主によって異なった誘引物質に対して、それらを蚊が認識するための補助因子として機能している可能性を示唆するものである。

「点検・評価」

本センターは、蚊やマダニなど吸血節足動物による感染症を対象にした、日本で唯一の研究機関である。2014 年秋に先端医学推進拠点群のひとつとして設置され、本格的に活動を開始して約 2 年が経過した。2016 年度は、本センターが中心となって獲得した日本医療研究開発機構 (AMED) の大型研究費の 2 年度目にあたる。助教 (特任) 2 名、ポスドク研究者 3 名、研究補助員 2 名を新たに加え、顧みられない熱帯病に分類されるデング熱とその病原体 (デングウイルス) を中心に、研究を展開した。また、本年は南米を中心にジカ熱が流行し、母胎の感染による小頭症児の出産が問題となった。そのため、ジカウイルスの迅速簡便検出法の開発などの緊

急的研究課題にも積極的に取り組んだ。本センターは、熱帯医学講座、感染制御部、および実験動物研究施設の教員や研究補助員等が参画する、学内横断的組織である。節足動物媒介性感染症の性質上、国際共同研究推進に重きを置いており、本年度は感染症流行地域 5 ヶ国に渡航した。特に、ブルキナファソ (マラリア・デング熱)、ルワンダ (マラリア)、台湾 (デング熱) の各国の研究機関と密に研究交流を実施し、技術移転や研修等を実施している。米国カリフォルニア大学・ロックフェラー大学等との共同研究により、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集等遺伝子改変技術を導入し、ヤブカ等において自在に遺伝子ノックアウトおよび遺伝子導入が可能となったことは特筆である。本センターは、節足動物媒介性感染症の予防医学を念頭に置いた「ファースト・イン・フィールド (First in Field)」を標榜している。常に社会実装を想定しつつ、基盤研究シーズを着実に見つけ出し深化する姿勢を身に付けることが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Chinuki Y¹⁾, Ishiwata K, Yamaji K, Takahashi¹⁾, Morita E¹⁾ (¹Shimane Univ). Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan. Allergy 2016; 71(3): 421-5.

II. 総説

- 1) 大塚沙緒里, 青沼宏佳, 嘉糠洋陸. 【医学と昆虫の新しい関係】医療用ウジ虫によるマゴツセラピーの過去・現在・未来. 大阪保険医雑誌 2017; 606: 31-5.

III. 学会発表

- 1) Kanuka H. The role of gut in pathogen-transmitting insects: barrier or gate? The 1st International Symposium for Infectious Diseases: Vector-Borne Disease. Shenzhen, June.
- 2) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of taste sensation of ATP in fly and mosquito. Taiwan Entomological Society 37th Annual Meeting, Taipei, Oct.
- 3) Kanuka H. Generation of transgenic mosquito harboring pseudotype virus. 2017 International Conference on Dengue and Dengue Prevention, Taipei, Mar.
- 4) 嘉糠洋陸. (特別企画 5: 目からウロコの基礎医学) マダニ刺咬症と感染症のリスクを知る. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 京都, 6 月.
- 5) 嘉糠洋陸. (口頭) トランスジェニック蚊を用いた

ウイルス生ワクチン産生の試み. 第24回分子寄生虫学ワークショップ/第14回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 帯広, 8月.

- 6) 大手 学, 上山盛夫, 嘉糠洋陸, 山元大輔. 共生細菌ボルバキアによるヤブカとショウジョウバエの操作. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 7) 山地佳代子, 下島昌幸, 西條政幸, 嘉糠洋陸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスのマダニ内伝播メカニズムの解析. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.
- 8) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting taste sensation of ATP in *Drosophila* and mosquitoes. 12th Japanese *Drosophila* Research Conference. Tokyo, Sept.
- 9) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of taste sensation of ATP in fly and mosquito. Taiwan Entomological Society 37th Annual Meeting. Taipei, Oct.
- 10) 山地佳代子, 嘉糠洋陸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスのマダニ内伝播メカニズムの解析. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.

疲労医科学研究センター

教授：柳澤 裕之

教育・研究概要

I. 概要

疲労医科学研究センターは、2014年私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(2012~2016年度)「疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする医学研究拠点の形成」(研究代表者：柳澤裕之)をもとに設立された。現代社会では「疲労」が、心身の機能・活力を低下させ、うつ病や自殺、心臓・脳血管障害、生活習慣病などの健康障害をもたらすことが大きな問題となっている。疲労の機序や疾患との関係など、疲労のメカニズムは不明な点が多く、有効な検査法や確実な予防法もない。本研究センターでは、疲労そのものや疲労に起因する疾患の、分子機構を解明することを最大の目的とする。また、この分子機構研究を応用して、疲労の有効な検査法を確立し、疲労を予防する方法を開発することで、国民の健康や活力の増進に寄与することを目的とする。

本研究センターは、基礎研究と精神医学的な分子機構の研究を行う疲労機構研究部門と、社会疲労や臨床疲労を扱う疲労応用研究部門からなる。両部門は連携し、1. 疲労の分子機構の解明, 2. 分子機構に裏付けされた疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発, これらの成果を利用した, 3. 疲労によって発症または増悪する疾患の発症機構の解明, 4. 抗疲労効果をもつ栄養成分の同定などによる疲労の予防法の開発などの研究に取り組んでいる。

II. 研究テーマ

1. 唾液中 HHV-6, 7 による疲労測定法の確立
2. 疲労のシグナル伝達経路と原因物質の解明
3. 疲労回復因子の同定と疲労回復機構の解明
4. 疲労によるうつ病発症機構の解明
5. 疲労のアルツハイマー病 (AD) 発症への影響の解明
6. 疲労バイオマーカーによる労働者の疲労の鑑別とうつ病発症の危険性の予測に関する研究
7. 亜鉛欠乏症と疲労との関係の解明
8. がん患者の疲労および抗がん剤による疲労の発生機構と予防法に関する研究
9. 疲労と炎症性腸疾患との関係の解明