

9) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(4): 555-62. Epub 2012 Dec 6.

10) 坂戸慶一郎, 松島雅人, 川崎彩子, 横田祐介, 岩上真吾, 佐藤裕美, 田中 忍, 平塚祐介, 竹内一仁. 地域病院における経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) の長期生命予後 後ろ向きコホート研究. *日プライマリケア連会誌* 2012; 35(2): 104-8.

II. 総 説

1) 松島雅人. VIII. 家庭医の教育・研究 2. 家庭医療学研究. 藤沼康樹 (医療福祉生協連家庭医療学開発センター) 編. 新・総合診療医学: 家庭医療学編. 東京: カイ書林, 2012. p.325-7.

III. 学会発表

- 1) 富永智一, 松島雅人. 健康診断における生活習慣病の病名告知の心理的影響について. 第128回成医会総会. 東京, 10月.
- 2) 川崎彩子, 松島雅人, 三浦靖彦¹⁾, 野村幸史¹⁾ (¹⁾野村病院). 認知症終末期医療における胃ろうと人工呼吸器の認知度と意向調査. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.
- 3) 永田拓也, 松島雅人. プライマリ・ケア外来での喫煙状況調査-喫煙関連慢性疾患患者と主治医間の認識の差に関する断面調査-. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.
- 4) 富永智一, 松島雅人, 藤沼康樹 (医療福祉生協連家庭医療学開発センター). 健康診断における生活習慣病の病名告知の心理的影響について. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.
- 5) 渡邊隆将, 松島雅人, 藤沼康樹 (医療福祉生協連家庭医療学開発センター). Chronic Care Modelに基づく慢性疾患ケアのシステム評価. 第2回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 札幌, 9月.

実験動物研究施設

教授: 嘉藤 洋陸 寄生虫感染と衛生動物学
(兼任)
講師: 和田あづみ 実験動物学, 遺伝育種学

教育・研究概要

I. *Phodopus* ハムスターにおける新規自然発症胃癌動物モデルの樹立

Phodopus ハムスターとは、従来実験動物として用いられてきたシリアンハムスターとは別属の小型ハムスターであり、実験動物として好適な種である事が判明している。我々はすでに、この属のハムスターでは世界初となる近交系を確立した。現在さらに新たな近交系の育成、すでに確立した近交系を基礎にした改良系統の育成、マイクロサテライトマーカーの開発など実験動物としての基盤を引き続き整備している。この種からの疾患モデル開発として、最初に確立した近交系で胃に高分化型腺癌と診断された病変を示す個体を発見し、解析を実施した。胃がん研究に動物モデルが求められているが、動物の自然発症胃がんは少なく、動物モデルには薬物誘発モデル、遺伝子改変モデルが用いられているのが現状である。我々が育成し、平成23年5月に近交51世代目を得ている *Phodopus campbelli* 近交系 PMI の個体で、高分化型腺癌と診断された胃癌の発症を確認した。PMI 系統およびそのコアイソジェニック系統 PMI-W2 系統の剖検調査 (平均283.2日齢) では、71例中68例 (95.77%) に胃内に異常な構造物を認めた。PMI とほとんど別起源の近交系 TAK 系統の剖検調査 (平均259.1日齢) では、28例の全個体において胃内の異常構造物は認められなかった。このハムスター系統は本学施設で系統維持されており、自然発症のヒト胃がんモデルとしての活用が望まれる。

II. 犬フィラリアの生活環における環境応答性メカニズムの解析

寄生性線虫であるフィラリアの生活環は、媒介昆虫 (蚊) と哺乳動物宿主の二つの動物ステージを経て完結する。蚊-宿主間の移行に伴う温度変化の「乗り越え (適応)」システムを解明するため、犬フィラリア (*Dirofilaria immitis*) の第3期幼虫 (L3) における脱皮機構をモデルとして解析した。このL3は、吸血時に蚊から宿主へ移行する際に、急激な環境変化を経験する。フィラリアの脱皮を *in*

vitro で再現し、温度 (37℃) と栄養環境の二つが蚊から宿主への移行時におけるフィラリア発育の重要な刺激因子であることを見出した。その際、自由生活線虫である *C. elegans* では、熱応答パラメータである *hsp70* の発現が持続的に維持されるのに対し、フィラリアではごく短時間にその応答が収束することが明らかになった。これらの環境刺激によって誘導される遺伝子群を同定したところ、クチクラ関連因子 (*cut-1*)、フォン・ヴェレブランド様因子 (*vWFA*) およびシステインプロテアーゼ (*カテプシン-L*) が見出された。これらの遺伝子のノックダウンにより L3 の脱皮が抑制されたことから、寄生性線虫であるフィラリアは、温度変化に対する適応機構とともに、それを刺激としてライフサイクルを促進する遺伝子制御メカニズムを有することが示された。また、*C. elegans* の JNK および p38 は 37℃ 環境下において迅速に活性化するのに対し、フィラリアでは両方とも低レベルの活性上昇に留まった。興味深いことに、フィラリアの JNK は第 6 エクソンの重複によりキナーゼドメインの一部が繰り返される構造を取っていることが明らかになった。この特徴的な遺伝子構造は、他の寄生性糸条虫であるマレー糸状虫 (*Brugia malayi*) およびロア糸状虫 (*Loa loa*) においても保存されていた。これらの結果から、フィラリアは温度変化を利用して、乗り越えのみならず発育の切り替え (トランジション) を行っていると考えられる。

「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 24 年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系 17 講座および基礎系 23 講座とその他部門からあわせて 179 名であった。また、平成 21 年度より開始した新規施設利用者に対する施設利用説明会を平成 24 年度も引き続き開催し、平成 22 年度からは動物実験初心者を対象として基礎的な動物実験手技を手ほどきする技術講習会の開催を開始している。また、施設長として新たに嘉糠洋陸 (熱帯医学講座) が兼任となり、高性能小動物イメージング機器の使用環境整備等に着手した。平成 24 年 10 月の和田あづみ講師逝去後も、施設教職員一丸となった業務遂行により滞りなく施設運営を進めるに至った。

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、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から、今後施設教員が何らかの形で医学科カリキュラムに参加することが望まれる。

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統轄下に動物実験計画書の予備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、本学動物実験規定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、学会発表や論文公表を行った。