

- 17) 芦川智美, 三浦由記, 塩森由季子, 小山大河, 福永眞治, 田中邦治, 磯西成治. 未分化癌を主体とした悪性卵巣甲状腺腫の一例. 第53回日本臨床細胞学会会秋期大会. 下関, 11月. [日臨細胞会誌 2014; 53(Suppl.2): 667]
- 18) 佐藤 峻, 古里文吾, 岡安美央子, 酒田昭彦, 池上雅博, 鷹橋浩幸. 日本人前立腺癌の腫瘍局在に関する臨床病理学的検討. 第103回日本病理学会総会. 広島, 4月. [日病理会誌 2014; 103(1): 320]

#### IV. 著 書

- 1) 福永眞治. 婦人科 (Q5), 骨軟部 (Q45~Q48). 清水道生 (埼玉医科大) 編. 読む・解く・学ぶ細胞診 Quiz 50: ベーシック篇. 東京: 診断と治療社, 2014. p.21-2, 101-8.
- 2) 福永眞治. 婦人科 (Q7~Q8), 骨軟部 (Q46~Q49). 清水道生 (埼玉医科大) 編. 読む・解く・学ぶ細胞診 Quiz 50: アドバンス篇. 東京: 診断と治療社, 2014. p.23-6, 101-8.
- 3) McCluggage WG, Kiyokawa T, Staats PN, Young RH. 1. Tumour of the ovary: Sex cord-stromal tumours: Pure stromal tumours. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. p.44-9.
- 4) Hui P, Baergen R, Cheung ANY, Fukunaga M, Gersell D, Lage JM, Ronnett BM, Sebire NJ, Wells M. 6. Gestational trophoblastic disease. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington SM, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. p.155-67.

#### V. その他

- 1) Uehara T<sup>1)</sup>, Kiyokawa T<sup>1)</sup>, Tate S<sup>1)</sup>, Usui H<sup>1)</sup>, Shozu M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Chiba Univ). Numerous psammoma bodies in cervical cytology of high-grade endocervical adenocarcinoma. *Cytopathology* 2014; 25(4): 274-5.
- 2) Ishikawa H<sup>1)</sup>, Kiyokawa T<sup>1)</sup>, Utsuno E<sup>1)</sup>, Matsushita K<sup>1)</sup>, Nomura F<sup>1)</sup>, Shozu M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Chiba Univ). Serous tubal intraepithelial carcinoma in a Japanese woman with a deleterious BRCA1 mutation. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44(6): 597-601.
- 3) Seki T, Yanaihara N, Fukunaga M, Tanaka T, Okamoto A. Uterine endometrial carcinoma with trophoblastic differentiation: a case report with literature review. *Eur Gynecol Oncol* 2014; 35(4): 461-4.

## ウイルス学講座

教授: 近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 教育概要

##### 1. 医学科講義・実習

3年次学生の「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し, ウイルス学の基礎とウイルスと関係する疾患の基礎的な理解のための講義を行なった。実習は, 5コマの実習を行なった。講義・実習ともに, ウイルス感染症の病態, 診断, 治療, 予防など, 将来, 医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習することを重視した。さらに, 最近の本学入学者の研究者指向に合わせるべく, 医学者として, 原因不明の疾患の研究, 新しい感染症の出現, ウイルスを利用した医療に対応できる基礎力をつけられる様に配慮した。また, 研究不正に関する内容も講義に盛り込んだ。「研究室配属」, 「感染免疫テュートリアル」, 「Early research exposure」も担当し, 研究やテュートリアルを通して学生の感染症学への理解を深めることに努めた。

##### 2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を6コマ担当した。

##### 3. 看護学校講義

慈恵看護専門学校においてウイルス学の講義を16コマ担当した。

#### II. 研究概要

我々が見出した疲労によるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化という現象は, 疲労の原因となる因子の発見をもたらした。また, 我々が発見したHHV-6潜伏感染タンパクSITH-1が, SITH-1発現がうつ病の発症につながることをも判ってきた。特に今年度得られた成果としては, 疲労によって唾液中へ放出されるHHV-6が嗅覚系細胞でSITH-1を発現することで, ストレスを増幅し, うつ病の発症リスクを著しく増加させるという発見である。また, 疲労の分子機構に関する研究も, 疲労因子を手がかりに大きく進展し, 疲労の発生から回復に至るシグナル伝達経路の大筋を見いだすことができた。さらに, 唾液中HHV-6, HHV-7を利用した疲労測定法により, 科学的根拠をもった疲労回復法を開発することにも成功した。

##### 1. 疲労によるうつ病の発症機構の解明

疲労が引き金になって発症すると考えられる疾患

は多いが、現在最も問題となっている疾患がうつ病である。我々は、一生ヒトに潜伏感染する神経向性ウイルスであるヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) に着目した。HHV-6は疲労によって再活性化し、唾液中に大量に出現する。この唾液中のHHV-6は嗅上皮のアストロサイトに感染し、潜伏感染状態となる。我々は、HHV-6がアストロサイトでの潜伏感染時に特異的に産生する潜伏感染タンパク SITH-1を発見した。SITH-1の産生は、血中の抗SITH-1抗体の有無で検出することが可能で、抗SITH-1抗体陽性者は、うつ病患者に特異的に存在し、陽性率は63.5%であった、対症的に健常者での陽性率は18%であった。オッズ比は91.7となり、SITH-1が陽性であることにより、うつ病発症の危険性が約90倍上昇することが示唆された。HHV-6 SITH-1の嗅上皮での発現が、うつ病を誘導し得るかどうかを、動物実験によって確認した。ウイルスベクターをマウスの鼻腔に注入し、嗅上皮アストロサイトで、ヒトで想定される程度の量のSITH-1を発現させた。その結果、SITH-1によって嗅球細胞がアポトーシスを生じ、脳内での副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 産生が異常に上昇した。また、このマウスは、ストレスに非常に弱くなり (ストレス脆弱性)、マイルドなストレスによって、うつ病様の行動を生じた。嗅球の細胞死とCRHの異常産生は、ヒトのうつ病患者でも良く知られている現象であり、この機構はヒトにおけるうつ病発症機構を良く再現していると考えられた。また、この結果は、嗅覚系や嗅球をターゲットとした、新規うつ病予防・治療薬の開発の可能性を示唆している。

## 2. 疲労の分子機構の解明

疲労は、痛みや発熱と並ぶ重要な生体アラームで、「休止」のシグナルを発することで生体を守る。疲労の分子機構は、筋肉疲労でその一部が示されている以外は、ほとんど不明である。我々は、これまでに疲労によって発現が増加する分子 (疲労因子) や、体内に潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6とHHV-7が疲労によって再活性化することを見出していた。今回、これらのウイルスの疲労による再活性化機構を詳細に検討し疲労とのシグナル伝達の間を解明した。この結果、運動や不眠といった疲労負荷によって、疲労因子 (FF) が誘導され、FFによる炎症性サイトカイン産生の誘導を介して脳に疲労のシグナルが伝達されることが判明した。FFは、トランスアクティブーターとして働き、AP-1およびNF- $\kappa$ Bを介してサイトカイン産生を促すとともに、HHV-6とHHV-7の再活

性化も促進することが判った。また、FFはアポトーシスを促進する作用もあり、疲労による疾患の増悪や過労死に関係する可能性が示唆される。

運動や不眠といった、疾患と関係のない原因で生じる疲労は生理的疲労と呼ばれ、その特徴として回復しやすいことが挙げられる。生理的疲労の原因となるFFは、疲労回復因子 (FR) によって速やかに回復する。FFは、疲労回復因子 (FR) によって抑制され、細胞内では、両者のバランスで疲労の発生と回復がバランスをとると考えられた。FFは類似の分子が2種類、FRは4種類同定することができ、それぞれの分子機能の異動については現在解析中である。

## 3. 慢性腎不全患者の疲労の発症機構と治療法

疲労は、運動や労働によって生じる生理的疲労と、うつ病や慢性疲労症候群 (CFS) などの慢性疾患によって生じる病的疲労に分類されることが多い。また同時に、前者を末梢由来疲労、後者を中枢由来疲労と分類する考え方もある。両者は本質的に異なった疲労と考えられ、その対処の仕方も異なるべきである。しかし、従来の分類法では、末梢組織由来の慢性疾患による疲労をどちらに分類して良いか判らず、この様な疾患による疲労に対する正しい対処法も不明であった。

そこで我々は、生理的疲労の客観的指標となる唾液中HHV-6、HHV-7による疲労測定法と、CFS患者で異常が見られることが多い自律神経機能異常とを、慢性腎不全患者に適用することにより、慢性腎不全による疲労が上記の生理的疲労と病的疲労のどちらに近いかを検討した。この結果、慢性腎不全の疲労は唾液中HHV-7と有意に相関し、唾液中HHV-6とも相関する傾向があることが判った。これに対し、自律神経機能異常は慢性腎不全の疲労とは全く関係せず、慢性腎不全の疲労は生理的疲労と同様の機構によって生じていることが示唆された。

さらに、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ナイアシン、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、ビタミンC、L-カルニチン、コエンザイムQ10、ナイーブガラクトオリゴ糖、及び亜鉛を含む栄養剤によって慢性腎不全患者の治療を行ったところ、疲労の減少とともに、唾液中HHV-6、HHV-7による疲労指標が回復した。この検討によっても、自律神経機能異常に変化はなく、慢性腎不全の疲労が生理的疲労に近いことを示すと同時に、この様な栄養剤による治療が可能であることが示された。

我々は、昨年までの研究により、ガン患者の抗ガン剤による疲労も、唾液中HHV-6、HHV-7で定

量できることを示しており、この方法による疲労測定は、これまでの疲労の分類に関わらず、疲労の本態の把握と治療法の選定に有用であることが示唆された。

## 「点検・評価」

### 1. 教育

ウイルス学実習に関しては、学生が自主的に考えて行うことを重視する形をとっている。しかし、出席さえすれば良いという習慣がいつまでも残っている学生も多く、自ら学ぶ力は明らかに低下している。個々の学生が内容をさらに良く理解することができる様にさらなる工夫の必要性が感じられた。昨年度の学生に比べれば、学習意欲のある学生の学習の邪魔をする学生の数は減ったが、学習したいと思う学生を守る工夫は継続的に必要であると考えられた。

学生の講義に関しては、ウイルスによって生じる疾患の発症病理、臨床ウイルス学的な検査法、ウイルスの利用法などの重要な部分が理解できることを目的とし、多くの学生に十分は知識と考え方を身につけてもらえる様に工夫している。最近では、Early research exposureの影響もあって、研究者指向の強い学生も増えてきたので、研究の重要性について、教科書的な知識がどの様な研究の過程を経て得られたのか、問題意識とともに伝える様に心がけた。

感染免疫テュートリアルは、学生が予習をした後に、講義によって考えをより深めるという、講義重視の方法をとることで、学生の学習意欲が向上したと考えられる。科目の特性を考慮したテュートリアルの工夫は、継続的に行なう必要があると考えられた。

### 2. 研究など

当教室では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構と、潜伏感染によって生じる疾患の同定、発症機構の解明、ヘルペスウイルス研究を通じた疲労のメカニズムの解明を目的に研究を行なっている。上記の様に、研究は具体的な臨床効用も十分可能である水準まで進みつつある。特に、脳科学分野の研究では、独自の研究の方向を得ることに成功しつつある。また、知的財産の獲得も進みつつある。うつ病の発症機構や、疲労のメカニズムに関する研究も進み、予防法や治療法の開発研究が可能な段階に入りつつあると考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Fukuda S<sup>1)2)3)</sup> (<sup>1</sup>Univ of Welfare Sciences),

Koyama H<sup>3)4)</sup> (<sup>4</sup>Hyogo College of Medicine), Kondo K, Fujii H<sup>2)</sup>, Hirayama Y (Ritsumeikan Univ), Tabata T (Inoue Hosp), Okamura M (Ohono Memorial Hosp), Yamakawa T (Shirasagi Hosp), Okada S (Okada Clinic), Hirata S (Kumamoto Univ), Kiyama H (Nagoya Univ), Kajimoto O<sup>3)</sup>, Watanabe Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>RIKEN), Inaba M<sup>3)</sup>, Nishizawa Y<sup>3)</sup> (<sup>3</sup>Osaka City Univ). Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. PLoS One 2015; 10(3): e0119578.

- 2) Ito T<sup>1)</sup>, Urushima H<sup>1)</sup>, Sakaue M<sup>1)</sup>, Yukawa S<sup>1)</sup>, Honda H<sup>1)</sup>, Hirai K<sup>1)</sup>, Igura T<sup>1)</sup>, Hayashi N<sup>1)</sup>, Maeda K<sup>1)</sup>, Kitagawa T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Osaka Univ), Kondo K. Reduction of adverse effects by a mushroom product, active hexose correlated compound (AHCC) in patients with advanced cancer during chemotherapy—the significance of the levels of HHV-6 DNA in saliva as a surrogate biomarker during chemotherapy. Nutr Cancer 2014; 66(3): 377-82.

- 3) Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, Shinagawa S, Nakayama R, Shibata N<sup>1)</sup>, Kuerban B<sup>1)</sup>, Ohnuma T<sup>1)</sup>, Kondo K, Arai H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Juntendo Univ), Yamada H, Nakayama K. Association between DNA methylation of the BDNF promoter region and clinical presentation in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2015; 5(1): 64-73.

### III. 学会発表

- 1) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 大澤正亨, 近藤一博. ヒトサイトメガロウイルスの潜伏感染タンパク質 ORF152 が潜伏感染・再活性化に与える影響. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 11月.
- 2) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 玉井将人, 近藤一博. HCMV 潜伏感染タンパク質 ORF152 が神経機能に与える影響. 第29回ヘルペスウイルス研究会. 長崎, 6月.
- 3) 小林伸行, 嶋田和也, 岡直美, 玉井将人, 近藤一博. 疲労・ストレスによるヒトヘルペスウイルス6の再活性化機構の検討. 第62回日本ウイルス学会. 横浜, 11月.
- 4) Oka N, Kobayashi N, Shimada K, Kondo K. Molecular mechanism of depressive disorder caused by HHV-6 latent infection. 39th Annual International Herpesvirus Workshop 2014. Kobe, July.
- 5) 岡直美, 小林伸行, 嶋田和也, 倉恒弘彦<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup>関西福祉科学大), 杉野友啓 (総合医科学研究所), 梶本修身<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>大阪市立大), 近藤一博. 疲労によるヒ

トヘルペスウイルス再活性化の分子メカニズムの解明.  
第10回日本疲労学会総会・学術集会. 大阪, 5月.

- 6) 小林伸行, 岡直美, 嶋田和也, 鈴木豪<sup>1)2)</sup>, 徳野慎一<sup>3)</sup>, 丹生谷正史<sup>3)</sup>, 三谷圭司<sup>3)</sup>, 小原健幸<sup>1)</sup>, 山本哲生<sup>1)</sup>, 向井保雄<sup>1)</sup> (1陸上自衛隊), 清水邦夫<sup>4)</sup>, 丸山徹<sup>2)</sup> (2自衛隊中央病院), 立花正一<sup>4)</sup> (4防衛医学研究センター), 妻島元太郎<sup>3)</sup> (3防衛医科大), 倉恒弘彦<sup>5)6)</sup> (6関西福祉科学大), 杉野友啓 (総合医科学研究所), 梶本修身<sup>5)</sup> (5大阪市立大), 渡辺恭良 (理化学研究所), 近藤一博. 唾液中ヒトヘルペスウイルス量変化を利用した客観的疲労評価法による, 生理的疲労と慢性疲労症候群との鑑別. 第10回日本疲労学会. 大阪, 5月.
- 7) Kobayashi N, Oka N, Shimada K, Kondo K. Novel human herpesvirus 6 stress-related latent protein induces depression and suicide. 39th Annual International Herpesvirus Workshop 2014. Kobe, July.
- 8) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Osawa M, Kondo K. Human Cytomegalovirus (HCMV) Latency-associated protein ORF152 induces calcium signaling and promotes differentiation of myeloid progenitor cells. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, July.

## 細菌学講座

教授：水之江義充	細菌学, 分子生物学
講師：田寫亜紀子	細菌学, 分子生物学
講師：岩瀬忠行	細菌学, 分子生物学
講師：杉本真也	細菌学, 分子生物学
講師：奥田賢一	細菌学, 分子生物学

### 教育・研究概要

#### I. 分子シャペロンを標的にした新しいバイオフィルム阻害法の開発

大腸菌を用いた遺伝学的な解析から分子シャペロン DnaK がバイオフィルムの形成に必須であることを明らかにした。次に, DnaK の活性を抑える低分子化合物を用いて, バイオフィルム形成を抑制できるか検証したところ, 植物由来のフラボノールである Myricetin が, 大腸菌の増殖を阻害せず濃度依存的にバイオフィルム形成を抑制できることを明らかにした。Myricetin を添加した際には, バイオフィルムの形成に重要な curli の産生が抑制されていた。さらに Myricetin は, MRSA を含む黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成も抑制した。以上より, 分子シャペロン DnaK はバイオフィルム形成に重要で, DnaK がグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌の抗バイオフィルム薬の標的となりうることを示された。本研究の一部は, 熊本大学発生医学研究所が推進する「発生医学の共同研究拠点」制度に基づく共同研究として行われた。

#### II. 蛍光プローブチオフラビン T による RNA 代謝の高感度モニター

アミロイド線維の検出試薬として汎用されているチオフラビン T (ThT) が RNA にも強く結合することを見出した。特に, プリン塩基 (アデニンとグアニン) を多く含む RNA に結合した。さらに, 大腸菌の細胞内 RNA の量的変動を ThT で可視化することができた。特に, 休眠状態にあって RNA 合成が低下している “persister” と呼ばれるごく少数の菌を識別するのに有効であった。さらに, 本手法は, 大腸菌のみならず, 黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, バチルス属細菌, コレラ菌, 緑膿菌など様々な細菌にも適用可能であった。以上より, ThT を用いることで, 遺伝子発現の揺らぎを 1 細胞レベルで観察でき, リアルタイムイメージングへ応用できる可能性を示した。