

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。哺乳類と昆虫という全く異なる寄生環境に適応するために、アフリカトリパノソーマ原虫は複雑な生活環を有しており、宿主血液中では血流型 (BSF)、ベクター体内では、中腸内でプロサイクリック型 (PCF)、唾液腺または口吻内でエピマスティゴート型 (EMF) 次いでメタサイクリック型 (MCF) となる。この各発育ステージ間の細胞分化は、アフリカトリパノソーマ症の新規制御法を開発する上での有望な標的として注目されているが、その分子メカニズムは未解明である。トリパノソーマ属原虫の発育ステージの細胞分化の制御にかかわるタンパク質として Protein tyrosine phosphatase 1 (PTP1) が、近年注目されている。PTP1 は *Trypanosoma brucei* では BSF から PCF への分化を、*T. cruzi* では EMF から MCF への分化をそれぞれ抑制的に制御していることが報告されている。我々は *T. brucei* の近縁種である *T. congolense* の PTP1 に着目した。これは、*T. congolense* は各発育ステージの *in vitro* 培養が可能のため、全ライフサイクルを通じての PTP1 が担う機能の解明が可能と考えたためである。これまでに *T. congolense* の PTP1 オルソログをクローニングし、その発現パターンや、組換え *T. congolense* PTP1 がフォスファターゼ活性を有していることなどを明らかにした。現在、その生物機能を、特に細胞分化の制御に着目して解析している。

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に伴い飛躍的に伸長している。しかしその一方で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法として広く普及している。しかし、獣医学領域での知見は少なく、現

在臨床現場で適用されることは殆ど無い。この原因として、ヘモグロビンのペルオキシダーゼ活性の検出を原理とする従来の化学触媒法では定性的な評価しかできず、食餌や飼育環境などの様々な要因で非特異的な反応を起こしてしまうことが挙げられる。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ろ法による特異的定量的便潜血評価法について検討をおこなった。家庭内飼育犬から得られた糞便検体の評価において、本法で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、便性状に依らず特定の消化管内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。現在は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っている。

III. アミノ酸摂取量の調整によるマラリア制御の可能性

マラリアは最も重要な寄生虫感染症の1つであり、薬剤耐性株の出現などから、その予防・治療法の確立が強く望まれている。マラリア原虫は多くのアミノ酸生合成経路を欠いており、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。我々はこの点に着目し、宿主血漿中遊離アミノ酸の網羅的な組成 (血漿アミノグラム) を主なパラメータとして、寄生虫-宿主間の相互作用解析を実施しながら、栄養学的知見に基づくマラリア制御の可能性を検討している。これまでの解析から、齧歯類特異的マラリア原虫 *Plasmodium berghei* の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よる血漿アミノグラムの変化が、原虫の増殖を有意に抑制することを見出している。さらに、マラリアの治療において第一選択薬とされているアーテスネートとの併用試験から、同飼料が減薬効果を有することを明らかにした。現在は、マラリアの重症症状の1つである脳性マラリアについて、マウスモデルを用いて宿主血漿アミノグラムとの関連の有無を検討している。

「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 27 年度の実験動物研究施設利用登録者は、臨床系 18 講座、基礎系 12 講座、総合医科学研究センター 15 部門等からあわせて 657 名（平成 28 年 3 月 31 日時点）であり、前年度と比べて約 80 名増加した。この傾向は数年来続いており、本学で実施される医科学研究において、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。当施設では、本学の研究者が動物実験を行うためのコアファシリティとして、多様化する in vivo 研究技術や実験動物種に対応すると同時に、3Rs の精神に則って、少ない動物数で低侵襲的に高機能解析を実施可能な環境の整備を推し進めている。施設の高機能化を図るべく、嘉糠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 in vivo イメージング機器群の使用環境の整備、細胞培養や分子生物学的な研究に対応した実験室の開設、およびコモンマームセット飼育・実験室の設備の拡充を推し進めた。また、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）および動物実験に不慣れな研究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 27 年度も年 3 回程度開催した。

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、引き続き学部教育に貢献していただくことが望まれる。

また、当施設専任教員は、獣医学の専門知識を有する委員として本学動物実験委員会の運営に参画し、動物実験委員長の下統轄下に、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および動物実験計画書審査の講師・審査員を担当した他、随時、動物実験計画申請者からの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) Nguyen TT¹⁾, Ruttayaporn N¹⁾, Goto Y (Tokyo Univ), Kawazu S¹⁾, Sakurai T, Inoue N¹⁾ (¹Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med). A TeGM6-4r antigen-based immunochromatographic test (ICT) for animal trypanosomosis. *Parasitol Res* 2015; 114(11): 4319-25.
- 2) Bawm S¹⁾, Htun LL¹⁾, Maw NN (Livestock Breeding and Veterinary Department), Ngwe T¹⁾ (¹Univ Veterinary Sci), Tosa Y²⁾, Kon T²⁾, Kaneko C²⁾, Nakao R²⁾, Sakurai T, Kato H²⁾, Katakura K²⁾ (²Hokkaido Univ). Molecular survey of Babesia infections in cattle from different areas of Myanmar. *Ticks Tick Borne Dis* 2016; 7(1): 204-7.