

コア2では、1) 遺伝子疾患ファブリー病患者が示す強烈な耐え難い痛みと同様と考えられる痛覚過敏を示す $\alpha$ ガラクトシダーゼ (GLA) 欠損ファブリー病モデルマウスにおいて、ウイルスを用いた酵素遺伝子導入を試み、腰髄後根神経節内での GLA 活性を上昇させることに成功した、2) 新規変形性膝関節症モデルにおける炎症所見と疼痛行動の連関を証明した、3) 糖尿病性神経障害の発症における rho キナーゼの役割に関する新知見を得た、4) 新規消化器がん性疼痛モデルの開発に成功した、などの今後の重要な発見と応用につながる成果が得られた。

コア3では、1) 慢性痛及び難治性疼痛患者に対する集学的治療の有効性を簡易疼痛調査、生活障害程度評価、心理的ストレス評価など5種の評価指標を用いて総合的かつ多面的に評価し、その有効性を科学的かつ客観的に証明し、「痛み」という主観的な陳述を客観的に評価した上で治療法の有効性を評価できる重要な知見が得られた。2) 手術後疼痛に対して、術中末梢神経ブロック、経静脈自己調節鎮痛、および、術後アセトアミノフェン投与の組み合わせによる多角的疼痛が除痛及び副作用軽減において有効であることが示され、今後の手術後疼痛管理を大きく変えていく展望が開かれた。3) 脊髄空洞症後に上肢感覚障害と疼痛を示す患者に対し、患側感覚野に対する TMS と集中的作業療法を組み合わせた結果、主観的痛みの若干の低下と上肢機能の改善が認められた。同手法の慢性痛緩和効果が期待される。

#### 〔点検・評価〕

2018年3月で本事業は終了した。文部科学省に最終報告書を提出する予定である。一方、先進医学推進拠点群の規程に従い、2018年度以降も本センターとしての活動を継続し、すでに確立した痛み脳科学研究拠点としての国内外の評価と地位に応えるべく、研究活動を推進する。

#### 研究業績

文部科学省に提出した最終成果報告書は下記 URL で公開されている。

[http://www.jikei-neuroscience.com/jcnp/files/Jikei\\_Center\\_for\\_Neuroscience\\_of\\_Pain\\_final\\_report\\_2018.pdf](http://www.jikei-neuroscience.com/jcnp/files/Jikei_Center_for_Neuroscience_of_Pain_final_report_2018.pdf)

## 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. 共生細菌ボルバキアによるヤブカ内 RNA ウィルス抑制の分子機構

節足動物に広く感染する細胞内共生細菌ボルバキアは、宿主の細胞質で増殖し、雌生殖細胞に感染することにより垂直伝播する。ボルバキアは効率よく集団内で感染を拡大するために宿主に雌化、雄殺し、細胞質不和合性といった生殖攪乱を引き起こす。加えて比較的近年、特に他宿主よりボルバキアを移植した系統ではプラス鎖 RNA ウィルスの増殖が抑制されることが明らかとなった。この性質を利用して、人為的にボルバキアを導入したヤブカを放飼しデングウイルスやジカウイルスなど感染症の伝播を阻止する試みが世界各地で実践されている。一方、その増殖抑制機構については不明な点が多い。ボルバキアによる増殖抑制が見られるのはプラス鎖 RNA ゲノムを持つウィルスのみで、マイナス鎖 RNA、DNA ウィルスには作用しない。この現象はボルバキア感染個体のみならず、培養細胞でも観察される。これまでに我々は、キイロショウジョウバエ生殖細胞の細胞質にて、ボルバキアが RNA と相互作用し、その翻訳を制御することを明らかにした。この RNA の翻訳制御がボルバキアによる宿主操作の基盤となっている可能性を検証するため、デングウイルス RNA の挙動の変化やボルバキアとの相互作用を解析した。ボルバキア感染ヤブカ培養細胞 (RML-12 細胞) を用い、一分子蛍光 in situ hybridization 法によりデングウイルス RNA を可視化したところ、ボルバキアとの共局在が観察された。また、デングウイルス単回感染性粒子の増殖が抑制されたこと、ボルバキア感染細胞にて顕著にウイルスが減少していたことから、ボルバキアが細胞自律的にウイルスの複製を阻害している可能性が示唆された。また、ボルバキアゲノムがコードする RNA を標的とするタンパク質について、ヤブカ培養細胞にて強制発現し、ウイルス RNA との相互作用について解析したところ、ウイルスの増殖抑制効果が示唆された。

## II. ネットアイシマカの吸血宿主嗜好性における可塑性の分子機序解明を目指した人工的馴化誘導

デング熱や黄熱、日本脳炎等の蚊媒介性感染症は、蚊の吸血により人へもたらされる。蚊媒介性感染症の病原体は、人から蚊を介して人へ伝播するものと、動物から蚊を介して人へ伝播するものの2つに大別される。後者の伝播において、蚊は動物と人の間で橋渡し役となることから、特に bridge vector と称される。蚊が bridge vector として振る舞うためには、動物と人の両方を吸血宿主として認識する必要がある。吸血宿主を認識する際に蚊は選り好みすることが知られている。この吸血嗜好性は蚊の種間のみならず、群間や個体間でも差が見られる。黄熱等のように、動物から人へ蚊が媒介する感染症の突発的なアウトブレイクがしばしば発生することを考慮すると、動物を好んで吸血している蚊の吸血嗜好性が人側へゆらぐような仕組み、すなわち吸血嗜好性における可塑性の存在が予想される。ある種の動物を用いて継代飼育を続けた蚊へ別種の動物を吸血源として与えると、最初は吸血率が低下する。しかし、5世代を経る内に、新たに与えた動物種に対する吸血率が上昇するという馴化現象が経験的に知られている。本研究では、さまざまな吸血宿主に対する蚊の馴化現象を人工的に誘導し、各馴化系統の比較解析を切り口として、蚊の吸血宿主嗜好性に備わる可塑性の分子基盤解明を目指した。デング熱や黄熱の媒介者であるネットアイシマカを用いて、吸血宿主馴化誘導と各馴化系統における遺伝子発現パターンの網羅的解析を実施した。ネットアイシマカの吸血宿主馴化を誘導するため、ウサギ、ニワトリ、コモンマーマモセット、ウマの4種を吸血宿主として用意した。それぞれの動物を用いてネットアイシマカを5世代に渡り独立に継代し、馴化系統とした。各馴化系統のメス成虫頭部より総 RNA を抽出し、RNA-seq 解析により発現変動遺伝子を網羅的に探索・同定した。その結果、ネットアイシマカと同じ双翅目のショウジョウバエにおいて嗅覚学習との関連が示唆されている遺伝子など、蚊の吸血宿主馴化現象への関与が予想される複数の遺伝子の発現変動が認められた。

### 〔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3年が経過した。2017年度は、本センターが中心となって獲得した国立研究開発法人日本医療研究開発機構

(AMED) の大型研究費の3年度目にあたる。ポストドク研究者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。病原体および媒介節足動物種を横軸に据え、効率的に研究を進めつつ、各自が独自の課題に取り組んだ。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、大学院生等が参画する、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、本年度はアフリカ感染症流行地域4ヶ国に渡航し、研究活動を実施した(ブルキナファソ(4回)、ガーナ、ルワンダ、ザンビア)。これらの国の研究機関と密に研究交流・共同研究を推進することで、蚊媒介性感染症の先進的研究を効率的に展開した。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) Ishii M<sup>1)</sup>, Kanuka H, Badolo A<sup>2)</sup>, Sagnon N<sup>2)</sup>, Guelbeogo WM<sup>2)</sup> (<sup>2</sup> Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme), Koike M<sup>1)</sup>, Aiuchi D<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med). Proboscis infection route of *Beauveria bassiana* triggers early death of *Anopheles* mosquito. Sci Rep 2017; 7(1): 347.

### III. 学会発表

- 1) 嘉糠洋陸. (ワークショップ: またまたやってきたオモロイ生き物の分子生物学) 吸血節足動物の分子生物学. 2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会). 神戸, 12月.
- 2) 嘉糠洋陸. (シンポジウム: ベクターコントロール法開発の最前線) 病原体媒介蚊の制御に向けた多角的ストラテジー. グローバルヘルス合同大会 2017. 東京, 11月.
- 3) Kanuka H. Boosting new arms to tackle pathogen-vector mosquitoes. Life of Genomes 2017. Karla-Marksa, Aug.
- 4) Kanuka H. Generation of transgenic mosquito harboring pseudotype virus. EMBO Conference: Molecular and Population Biology of Mosquitoes and Other Disease Vectors, Vector and Disease Control. Kolym-

barie, July.

- 5) 嘉糠洋陸. トランスジェニック蚊を用いたシュードウイルス産生の試み. 第52回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 北中城村, 5月.
- 6) 大手 学, 嘉糠洋陸. ネットイシマカでの共生細菌ボルバキアの感染様式. 第69回衛生動物学会大会. 長崎, 4月.
- 7) 嘉糠洋陸. (大会シンポジウム) マラリア原虫と媒介蚊の相互作用における腸管内細菌のゆらぎ. 第69回衛生動物学会大会. 長崎, 4月.

## 疲労医科学研究センター

### 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。2017年度からは、私立大学研究ブランディング事業「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence-based Methods の開発」が開始され、本研究センターは、その主軸となってさらなる研究の発展を図っている。

#### II. 研究テーマ

1. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (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