

分類と日本分類（組織学的重症度分類）の腎機能予後予測に関する比較. 第62回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 6月. [日腎誌 2019; 61(3): 394]

IV. 著 書

- 1) 清川貴子. Ⅲ章: 婦人科腫瘍・疾患の組織学的分類 A. 子宮頸部腫瘍. 片淵秀隆, 楢 靖編. 一冊でわかる婦人科腫瘍の画像診断: モダリティ・解剖・病理・診断・治療フォローアップ・ピットフォール. 東京: 文光堂, 2019. p.38-9.
- 2) 城 謙輔. V. IgA 腎症の病理 2. 組織学的重症度分類（日本分類）と Oxford 分類の比較. 富野康日己監修, 川村哲也, 鈴木祐介編. IgA 腎症の病態と治療. 東京: 中外医学社, 2019. p.170-7.

V. その他

- 1) Watanabe N, Saito K, Kiritani A, Fujimoto S, Yamanaka Y, Fujisaki I, Hosoda C, Miyagawa H, Seki Y, Kinoshita A, Takeda H, Endo Y, Kuwano K. A case of invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by transbronchial lung biopsy during treatment for diabetic ketoacidosis in a type 1 diabetic patient. J Infect Chemother 2020; 26(2): 274-8
- 2) 三宅美佐代, 会澤大介, 廣岡信一, 原田 徹, 鈴木 瑛太郎, 清川貴子. 豊富な異所性成分を伴う卵巣中分化型セルトリ・ライディッヒ細胞腫の1例. 診断病理 2019; 36(3): 188-92.
- 3) Kakushima N, Aizawa D, Yoshida M, Ito S, Satoh T, Ono H, Terashima M, Kagawa H, Shimoda T. A Rare Case of Hypertrophic Gastropathy with Adenocarcinoma Arising from a Gastric-type Adenoma. Intern Med 2019; 58(13): 1877-83.
- 4) 北井里実, 尾上 薫, 山田恭輔, 菊地 亮, 佐藤 峻, 尾尻博也. 【腹部の最新画像情報 2019】 卵巣低異型度漿液性癌の1例. 臨放 2019; 64(7): 969-73.
- 5) 塩崎弘憲, 恩田真二, 佐藤 峻, 大木一剛, 矢永勝彦. 悪性腫瘍との鑑別が困難であった肝偽リンパ腫の1症例. Liver Cancer 2019; 25: 65-9.

ウイルス学講座

教授: 近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学
講師: 小林 伸行 ウイルス学, 精神医学

教育・研究概要

I. 教育概要

1. 医学科講義・実習

3年生のコース臨床基礎医学のユニット「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った。ユニット「ウイルス学実習」は、5コマの実習を行った。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。ユニット「感染免疫テュートリアル」、コース研究室配属のユニット「研究室配属」、「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。

4. オープンキャンパス

ウイルス学講座で行っているウイルスと疲労の研究を、私立大学研究ブランディング事業との関連とともにオープンキャンパスで、講演とポスター展示にて受験生と受験生の父兄に対して紹介した。

II. 研究概要

疲労や疲勞によってもたらされるうつ病などの疾患は社会的に大きな問題となっている。ウイルス学講座では、これらの問題に対し、ヘルペスウイルスの研究を通して解決することを目的としている。ウイルスは、寄生する宿主に完全に依存しているため、宿主との相互作用が強く、ウイルスの研究は、これまでにガン研究や遺伝子研究に多くの知見をもたらした。我々は、特にヒトとの関係が深い、潜伏感染中のヘルペスウイルスとヒトとの関係を探求するこ

とで、疲労や精神疾患の分子機構の解明を目的とした研究を行っている。

特に我々が研究対象としているのは、ほとんどのヒトに潜伏感染するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) である。特に、我々が見出した HHV-6 潜伏感染タンパク SITH-1 は、うつ病の大きな危険因子となっていることに加え、脳のストレス応答に強い影響を及ぼすことが判って来た。このため、その解析によってうつ病などのストレス関連疾患の発症機構や予防法が見いだされることが期待される。

本学の目指す全人的医療や体力医学において、疲労の問題は重要な課題となる。本学では、文部科学省の平成 29 年度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」が進められており、ウイルス学講座もこのプロジェクトに参加し、さらなる研究の進展を図っている。

1. 唾液中の HHV-6 による客観的疲労測定法の基盤となる HHV-6 の性状に関する検討

1) 目的

健康な成人における HHV-6B に関する研究はほとんどなく、さまざまな年齢層の有病率は不明であった。この研究の主な目的は、通常の労働者における HHV-6 抗体の血清有病率を評価し、血清有病率に対する加齢の影響を調べることである。また、HHV-6B が唾液で再活性化されるため、唾液 HHV-6 DNA レベルに基づいて、年齢と HHV-6B 再活性化との関連を調査することも目的とした。

2) 方法

被験者は、健康診断を受けた 77 人のサラリーマンであった。この集団で、ELISA 法によって抗 HHV-6 抗体価を測定し、Real-time PCR 法によって唾液中 HHV-6 DNA レベルを測定した。年齢との関連を調べることに加えて、交絡因子としてのボディマス指数、喫煙習慣、アルコール摂取との関連を調べた。

3) 結果

50 歳以上の被験者で HHV-6 抗体の血清陽性率に有意な減少があり、年齢は抗 HHV-6 抗体価と有意に負の相関があった。年齢および唾液の HHV-6 DNA レベルも有意に負の相関があったが、他の要因との有意な相関は無かった。

4) 結論

これらの結果は、HHV-6B の再活性化が加齢によって減衰することを示唆していた。

2. アルツハイマー病 (AD) における DNA メチル化変化の検討

DNA がメチル化されることによって、遺伝子発現に変化が生じることが知られている。これは、塩基配列の変化を伴わない現象であり、エピジェネティクスとして注目されている。DNA メチル化量は加齢、感染、ストレスといった様々な環境因子の影響を受けて変化すると考えられている。このことは DNA の塩基配列すなわち生まれながらの遺伝情報で全ての疾患の発症が予測できるわけではなく、環境因子もまた重要であることを示している。

AD 発症の最も強力な危険因子は加齢であり、加齢性変化の影響を生物学的に明らかにすることが今後 AD の顕在発症の解明や予防に繋がるものと考えられる。我々は DNA メチル化量の変化が AD 発症に及ぼす影響を検討するために、AD、健忘型軽度認知機能障害 (aMCI)、健常高齢者 (NC) の血液 DNA を用いて、網羅的に DNA メチル化解析を行った。その結果、AD および aMCI では様々な部位で DNA メチル化量が増加していることを明らかにした。このことは、DNA メチル化量の変化が AD の顕在発症前から生じており、神経変性に関与することを示唆している。さらに、その中でも、NCAPH2/LMF2、COASY、SPINT1 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化量は AD および aMCI で大きく増加しており、診断バイオマーカーとして有用となる可能性が示唆された。現在、これらのメチル化と加齢との関係および AD 発症に与える影響などに関する研究を進めている。

3. 運動負荷及びうつ病患者における疲労の分子機構：真核生物翻訳開始因子 (eIF) 2 α リン酸化関連シグナルの検討

我々はヘルペスウイルスが再活性化する分子機構の検討を基に、ストレス応答機構として知られる eIF2 α のリン酸化が疲労によって生じることを動物モデルで示した。しかし、ヒトの疲労において eIF2 α リン酸化関連シグナルの関与は明らかでない。そこで、本研究では、運動負荷による急性の疲労負荷及び、易疲労感を感じるうつ病患者において、eIF2 α リン酸化関連シグナルの変化を検討した。

基礎疾患のない健康な者にエルゴメーターを用いて、無酸素性代謝閾値 (AT) 80% の強度で 4 時間運動負荷を与えた。さらに、うつ病患者、運動負荷前の健常人を対象とした。全血から RNA を精製し、real-time RT-PCR 法で、eIF2 α のリン酸化によって上昇することが知られる ATF3 及び eIF2 α 脱リン酸化酵素である GADD34 の mRNA 変化を定量した。この結果、急性の運動負荷にて、ATF3 及び GADD34 mRNA は負荷前と比較し有意に上昇した。

それに対して、うつ病患者では健康人と比較し、ATF3 mRNA の有意な変化を認めなかったが、GADD34 mRNA の低下を認めた。

ATF3, GADD34 の上昇は eIF2 α のリン酸化が生じていることを示し、eIF2 α リン酸化関連シグナルはヒトの疲労においても関与することが示された。また、ATF3 の測定は、急性疲労の客観的評価としても有用となることが示唆された。さらに、うつ病患者では GADD34 が低下していることから、eIF2 α 脱リン酸化能が低下し、eIF2 α のリン酸化が生じやすい状態であることが示唆された。eIF2 α リン酸化関連シグナルが急性の疲労のみならず、病的疲労を生じるうつ病患者においても関連することが示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

学年によってばらつきがあるため、一概に言うことはできないが、3年生の教育の質の向上に、多くの先生方が協力して取り組んでいる成果が出ているのではないかと感じている。また、コース研究室配属のユニット「Early research exposure」の影響もあって、研究に興味をもって講義を聴く学生が増えてきたことも良い影響を与えていると考えられる。コース臨床基礎医学のユニット「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。自ら学ぶ力は向上してきていると考えられ、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改善を継続することが重要と考えられた。ユニット「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。

オープンキャンパスにおける発表には、昨年よりも多くの受験生と父兄が集まり、非常に熱心に話を聞いてもらった。本学の研究への姿勢を理解してもらう上で役立つことを期待している。

2. 研究など

当講座では、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っている。疲労研究は、疲労のメカニズムの解明など具体的な臨床利用も十分可能である水準まで進みつつある。疲労を含めた、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り、予防法や治療法の開発研究への応用も図っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小林伸行, 品川俊一郎. 【認知症の遺伝子研究のこれまでとこれから】総論 認知症のエビジェネティクス研究. 老年精医誌 2019; 30(11): 1208-12.

III. 学会発表

- 1) 小林伸行, 嶋田和也, 西山寿子, 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之, 近藤一博. (ポスター) 加齢によるヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6 及び HHV-7 再活性化の減弱. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10 月.
- 2) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. (ワークショップ 3-1: Herpesvirus 2) ヒトヘルペスウイルス 6B (HHV-6B) 前初期遺伝子 IE2 とスプライシング関連因子 SART3 による ie1/ie2 遺伝子の転写後調節. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10 月.
- 3) 岡直美, 小林伸行, 近藤一博. (口頭) イミダゾールジペプチドの抗疲労メカニズムの解明-カルノシンとアンセリンの機能の相違-. 第 15 回日本疲労学会総会・学術集会. 大阪, 5 月.
- 4) 小林伸行, 西山寿子, 岡直美, 近藤一博. (ポスター) 一般労働者における時間外労働時間の増加による唾液中ヒトヘルペスウイルス (HHV-) 6 及び HHV-7 DNA 量の低下. 第 15 回日本疲労学会総会・学術集会. 大阪, 5 月.
- 5) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. Post-transcriptional regulation of human herpesvirus 6 immediate-early 1 and 2 genes by Immediate-Early 2 and splicing factor SART3. 第 33 回ヘルペスウイルス研究会. 那覇, 6 月.
- 6) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. (ポスター) ヒトヘルペスウイルス 6 前初期遺伝子産物 IE2 とスプライシング関連因子 SART3 の相互作用による ie1/ie2 遺伝子領域の転写後調節. 第 136 回成医会総会. 東京, 10 月.