

# 寄生虫学

## 1 構成員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	2人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	1人（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	7人

## 2 教員の異動状況

- 寺田 護（教授）（H8. 4. 1～現職）  
 石井 明（助教授）（H9. 5. 1～現職）  
 記野 秀人（助手）（S53. 6. 16～現職）  
 鈴木 亨（助手）（H15. 4. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	2編（0編）
そのインパクトファクターの合計	2.87
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（0編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0

### (1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Suzuki T, Ishih A, Kino H, Muregi FW, Takabayashi S, Nishikawa T, Takagi H, Terada M:

Chromosomal mapping of host resistance loci to *Trichinella spiralis* nematode infection in rats. Immunogenetics 58: 26-30, 2006

2. Ishih A, Suzuki T, Muregi FW, Matsui K, Terada M: Chloroquine efficacy in *Plasmodium berghei* NK65-infected ICR mice, with reference to the influence of initial parasite load and starting day of drug administration on the outcome of treatment. Southeast Asian J Trop Med Public Health 37: 13-17, 2006.

インパクトファクターの小計 [2.87]

#### 4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数（出願中含む）	0件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	0件 (0万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	2件 (80万円)
(5) 受託研究または共同研究	1件 (10万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	2件 (30万円)

##### (4) 財団助成金

日本漢方生薬製剤協会研究助成（代表 石井 明）30万円

漢方医薬研究振興財団（代表 Muregi FW）50万円

##### (5) 受託研究または共同研究

静岡県産のアユに寄生するメタゴニムス属吸虫の分布と寄生部位特異性に関する研究

（財）静岡県予防医学協会（代表 記野秀人）10万円

#### 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	1件
(2) シンポジウム発表数	1件	0件
(3) 学会座長回数	0件	2件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	5件
(6) 一般演題発表数	0件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Ishih A, Experimental chemotherapy of malaria using rodent malaria systems. International Symposium in Parasitology, the 36<sup>th</sup> Anniversary of the Department of Parasitology, Mahidol University, Bangkok, Thailand, 2005 October

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

静岡県寄生虫症研究会第10回研究総会

2) 学会における特別講演・招待講演

石井 明 静岡県寄生虫症研究会第10回研究総会

4) 座長をした学会名

石井 明 静岡県寄生虫症研究会第10回研究総会

石井 明 日本寄生虫学会第65回東日本支部大会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

寺田 護 日本寄生虫学会 評議員

寺田 護 日本寄生虫学会 教育委員会委員

寺田 護 日本臨床寄生虫学会 評議員

寺田 護 日本薬理学会 評議員

石井 明 日本寄生虫学会 評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリース数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

寺田 護 Parasitology International 2回 (Japan, Elsevier)

石井 明 Internal Medicine 1回 (Japan)

記野秀人 Zoological Science 1回 (日本)

## 9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	8件
(3) 学内共同研究	2件

(1) 国際共同研究

- 1) 抗マラリア薬の開発とマラリア治療法の研究, 王 煌輝 (中國醫藥學院), 生薬の供与
- 2) ケニア原産植物由来成分の抗マラリア作用の検索とマラリア治療法の研究, 天野皓昭・Mkoji G. M. (ケニア中央研究所) 植物の供与, 大学院生の受け入れ

(2) 国内共同研究

- 1) 宮瀬敏男 (静岡県立大学薬学部) 抗マラリア薬の開発とマラリア治療法
- 2) 小林富美恵 (杏林大学医学部), 宮瀬敏男 (静岡県立大学薬学部) マウスマラリア感染における宿主の免疫応答と感染防御機構
- 3) 大野民生, 西村正彦 (名古屋大学医学部) コスタリカ住血線虫感染に対する宿主感受性/抵抗性の遺伝的解析
- 4) 濱田篤郎, 奥沢英一 (海外勤務健康管理センター) 異形吸虫類に関する虫種鑑別プライマーの開発
- 5) 高木久宜 (日本エスエルシー株式会社) ラットにおける腸管寄生虫の排出メカニズム
- 6) 大石久二・石黒 満 (静岡県予防医学協会), 嶋津 武 (長野県短期大学) 浜名湖周辺地域における異形吸虫類の感染状況に関する研究
- 7) 森下沙衣子・大石久二・石黒 満 (静岡県予防医学協会) 静岡県産アユにおけるメタゴニムス属吸虫の寄生状況と寄生部位特異性
- 8) 原田正和 (香川大学医学部) 汽水性巻貝における異形吸虫類セルカリアの寄生状況

(3) 学内共同研究

- 1) 永田 年 (微生物学教室) マウスマラリア原虫感染に対する宿主の免疫応答
- 2) 高林秀次 (動物実験施設) 腸管寄生虫に対する排除機構の分子レベルでの解明

## 10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	0件

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 抗マラリア薬の開発とマラリア治療法

多剤耐性マラリア原虫の出現と殺虫剤抵抗性の媒介蚊の出現により, マラリアは再興感染症の第一に挙げられる。マラリアに対する有効なワクチンが未だに開発されていない状況から, 新しい抗マラリア薬の開発は最優先の研究事項である。我々は, クロロキン耐性*P.berghei* NK65株感染ICRマウス系を用いて, マラリア原虫のクロロキン耐性を消去する, あるいは感受性を高める作用を有する薬物の検索を行っている。現在まで, 漢方薬・和漢薬のなかで, 現在観賞用と位置付けられているアジサイ葉から抽出したアルカロイドのfebrifugine, あるいは抗生物質のミノサイクリンがマラリア原虫のクロロキン感受性を高める作用を有することを認めている。今年度は, ケニア原産植物の数種類の水煮抽出液あるいはメタノール抽出画分がマラリア原虫のクロロキン

感受性を高めることを明らかにしており、現在主成分の単離精製とその作用機序の研究を行っている。

(石井 明, Muregi FW, 鈴木 亨, 記野秀人, 寺田 護, 宮瀬敏男<sup>1</sup>, 王 焯輝<sup>2</sup>, 天野皓昭<sup>3</sup>, Mkoji GM<sup>3</sup>) <sup>1</sup>静岡県立大学薬学部, <sup>2</sup>中國醫藥學院, <sup>3</sup>ケニア中央研究所

## 2. マウスマラリア原虫感染における宿主の免疫応答と感染防御機構

マラリア原虫感染における免疫応答やその制御機構に関与する細胞や因子についての知見は、主にネズミマラリア原虫感染マウスをモデルとして得られてきている。我々の教室では、*Plasmodium yoelii* 17XL, *P.berghei* NK65および*P.chabaudi* AS感染に対する宿主マウスの防御免疫におけるサイトカインおよび原虫特異抗体の役割について研究を進めている。*P.yoelii* 17XL感染に対するマウス系統の感受性を検討し、129系が抵抗性を示すことを明らかにした。抵抗性の129S1マウスに感染させると原虫感染赤血球は増加するが、ピーク後に原虫の増殖は抑制され、最終的に血液中から原虫は排除されマウスは生存する。従来*P.yoelii* 17XL感染に自然治癒する機序に関しての報告はなく、このマウスが示す抵抗性の生存にはIFN- $\gamma$ /IFN- $\gamma$ Rと原虫に特異的なIgG1とIgG2aが関与しているという結果を明らかにした。さらに、*P.yoelii* 17XL感染に対する129S1マウスの抵抗性にCD4+CD25+ T細胞の抑制が関与することを明らかにした。

(石井 明, 鈴木 亨, 寺田 護, 永田 年, 小林富美恵<sup>1</sup>, 宮瀬敏男<sup>2</sup>) <sup>1</sup>杏林大学医学部, <sup>2</sup>静岡県立大学薬学部

## 3. マウスマラリア原虫感染宿主免疫機能への漢方の関与

最近、漢方が感染症に対して有効であることが科学的に検証されてきた。特に低下した免疫能を再活性化する働きがあるといわれる補剤が注目されている。マラリア原虫感染にはマクロファージやNK細胞が重要な役割を有しており、補剤の感染に対する宿主免疫能への関与を明らかにすることは、ヒトへの適用を検討するための基礎的知見を得る上で重要である。*P.chabaudi* ASは宿主マウスの系統により異なる病態を惹起し、特に雄のA/Jマウスは本原虫感染に対して致死性を示す。漢方補剤である補中益気湯を投与することで感染マウスの生存率を上昇させる効果を見出し、この感染動態にIFN- $\gamma$ が関与していることを明らかにした。現在他の補剤を含めて、補中益気湯のマラリアに対する詳細な作用機序について研究を行っている。

(石井 明, 鈴木 亨, 寺田 護, 永田 年)

## 4. 異形吸虫類に関する虫種判別プライマーの開発

異形吸虫症は第2中間宿主である淡水魚、汽水魚の生食に起因する。少数感染の場合、ほとんど無症状で経過するが、多数寄生の場合、腹痛、下痢などの消化管症状を示す。異形吸虫症は患者より排出された虫卵で診断されるが、異形吸虫類の1日あたりの雌虫の排卵数は少なく、また虫卵の形態および大きさは互いに類似しているため、確定診断を下すには経験を要する。近年では国内感染に限らず、海外での感染症例数も急増していることから、第1中間宿主あるいは第2中間宿主感の同定等を含めた感染予防策を講じるためにも虫種を容易かつ的確に鑑別する手法（簡易診断法）を整備することは重要な課題である。そこで、ゲノムDNA上のマイクロサテライト配列に

注目し、独自にプライマーを設計し、PCR反応で異形吸虫類の遺伝子診断を下す方法を確立することを試みた。既知の5種類の成虫に由来するゲノムDNAを用いて、作成したプライマーの検出力を評価した結果、これら5虫種を確実に鑑別できるプライマーの確立に成功した。一方で、発育段階の異なる（虫卵、メタセルカリア）サンプルを利用し、再現性も確認できている。

（鈴木 亨、記野秀人、奥沢英一<sup>1</sup>、濱田篤郎<sup>1</sup>、石井 明、寺田 護）<sup>1</sup>海外勤務健康管理センター

#### 5. 腸管寄生線虫感染に対する虫体排出の分子メカニズム

旋毛虫（線虫）の腸管内成虫寄生率について各種近交系ラット間で比較した結果、DA系統は他の系統に比べ、早期に虫体を排泄することが分かった。以前から腸管寄生虫感染に対する宿主応答（虫体の排泄）には遺伝的要因が深く関与していることから、DA系統は虫体排出の分子メカニズムを解明する上で適したモデルであると位置づけられる。そこで、DA系統と感受性ラットF344系統との間で子孫を作出し、感染10日後における腸管内成虫寄生率をもとに遺伝学的解析を行った結果、第9染色体上の中央部に主要な遺伝子座（*Tspe*）の存在を確認した。現在、F344系統の遺伝的背景にDA系統由来の*Tspe*領域を導入したコンジュニクラットを確立し、原因遺伝子の解明に努めている。

（鈴木 亨、石井 明、記野秀人、高林秀次、高木久宜<sup>1</sup>、寺田 護）<sup>1</sup>日本エスエルシー株式会社

#### 6. 汽水性巻貝における異形吸虫類セルカリアの寄生状況

汽水性魚類を第2中間宿主とする異形吸虫類の多くはヘナタリを第1中間宿主とするとされる。しかし、浜名湖ではヘナタリの個体数が少なく絶滅危惧種となっている。従って、他の種が生活環境において主要な宿主となっていることが予想される。そこで、最も多いホソウミニナについて異形吸虫類セルカリアの寄生状況と種構成を形態学的側面から検討した。ホソウミニナのセルカリア寄生率は場所によって異なり、1%程度から80%にも達する場合がある。これらの種は形態学的に5種ほどに分けられるが、重要な人体寄生種である有害異形吸虫のセルカリアはまだ見つからない。今後さらに調査を進め、ホソウミニナが有害異形吸虫の宿主となっていることを確認するとともに、感染率の地域性について関係する要因について解析を進める。

（記野秀人、原田正和<sup>1</sup>）<sup>1</sup>香川大学医学部

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

近年、組織あるいは腸管寄生虫感染に対する宿主応答に関する研究は遺伝学的技術の開発・向上に伴い、分子レベルで扱うことが容易となってきた。また、主要な宿主のゲノム解読も次々と明らかにされてきている。当講座では以前から線虫、吸虫、条虫といった蠕虫感染に対する各種マウスあるいはラット系統間の宿主反応性における相違を精力的に調べており、様々な虫種について顕著な系統差があることを見いだしている。系統差は未知の分子（機構）を解明する順遺伝学を遂行する上で非常に有力な情報源である。そこで、これまで蓄積された系統差をもとに、各虫種における制御機構の解明を試みた結果、コスタリカ住血線虫では、SM/J（感受性）とA/J（抵抗性）マウスを用いて、第9番染色体の末端部に*Acsns1*、第13および第17番染色体上にそれぞれ*Acsns2*、*Acsns3*

を検出した。また、旋毛虫の腸管寄生虫については特異的な虫体排除機構を有するDA系統を用いて、第9染色体上強力な抵抗性遺伝子座 (*Tspe*) の検出に成功した。現在、各宿主のゲノム情報をフル活用し、原因遺伝子の特定を試みている。また一方で、吸虫、条虫についても系統差を利用した遺伝解析を展開している。以上、概説した戦略は従来の寄生虫学ではほとんど進展していなかった領域であり、今後この領域の牽引役を努めていくものと思われる。

#### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

表現型の相違を利用し、原因遺伝子を特定する順遺伝学的アプローチはこれまでほとんど未解明であった寄生虫感染に対する宿主側の制御分子（機構）を明らかにする上で有効な手段である。当講座では、これまでマウスあるいはラットなどのモデル動物を利用して、各種寄生虫感染に対する宿主応答を観察・比較してきた経緯があり、また近年の遺伝学的技術の革新に伴い、多因子制御からなる機構の解析が容易になったことを受け、いち早く宿主側の制御機構の解明に着手した。これまでのところ、名古屋大学・信州大学などとの共同研究でマラリア原虫感染における血虫率と生死の両形質についての主要遺伝子座 (*Pyr*) をマップできた。また組織寄生蠕虫のコスタリカ住血線虫 (*Acsns1*, *Acsns2*および*Acsns3*) や腸管寄生蠕虫の旋毛虫感染 (*Tspe*) に対する抵抗性遺伝子座の検出に成功した。これらの結果は、いずれも各虫種に関して新たな発見であり、今後この領域をリードしていくことが期待できる。さらに、原虫、線虫、条虫とほぼ全分類に属する寄生虫について同時に解析を進めていく戦略は、世界的に見ても希少であり、寄生虫・宿主相互関係を総合的に理解する上でも重要な立場にあるものと思われる。