

寄生虫学

1 構成員

	平成15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）	1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）	0人（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	6人

2 教官の異動状況

- 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）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6編（0編）
そのインパクトファクターの合計	6.18
(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）	1編（1編）
そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2編（2編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	4編（4編）
そのインパクトファクターの合計	0.00

(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. Ishih A, Fujii K, Sakai M, Iiboshi M, Miyase T, Terada M: Seasonal differences in antimalarial activity of hot-water extracts of *Dichroa febrifuga* leaves against *Plasmodium yoelii*

17XL in ICR mice, with reference to febrifugine and isofebrifugine content. Jpn J Trop Med Hyg 30: 361-364, 2002.

2. Kino H, Oishi H, Ohno Y, Ishiguro M: An endemic human infection with *Heterophyes nocens* Onji et Nishio 1916 at Mikkabi-cho, Shizuoka, Japan. Jpn J Trop Med Hyg 30: 301-304, 2002.
3. Ishih A, Baba S, Nagata T, Terada M: Intestinal granuloma formation in normal and SCID BALB/c mice infected with *Angiostrongylus costaricensis*. Parasitol Res 89: 150-153, 2003.
4. Ishih A, Sekijima T, Asakawa M, Tenora F, Uchikawa R: *Hymenolepis pseudodiminuta* Tenora et al. 1994 from *Apodemus speciosus* and *H. diminuta*: a comparison of experimental infections in rats. Parasitol Res 89: 297-301, 2003.

インパクトファクターの小計 [2.05]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Ohno T, Ishih A, Wakana S, Nishimura M, Terada M: Mouse H2 haplotype influences on the survival rate after *Angiostrongylus costaricensis* infection. Exp Parasitol 100: 140-142, 2002.
2. Yoshimura T, Yokota Y, Ishikawa A, Yasuo S, Hayashi N, Suzuki T, Okabayashi N, Namikawa T, Ebihara S: Mapping quantitative trait loci affecting circadian photosensitivity in retinally degenerate mice. J Biol Rhythms 17: 512-519, 2002

インパクトファクターの小計 [4.13]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

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

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(3) 総 説

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

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 海老原史樹文, 鈴木 亨, 吉村 崇, 石川 明: ゲノム・ノート QTL解析. 分子精神医学 4: 178-180, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

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. 寺田 護: 4-14吸虫症, 4-15条虫症, 4-16ダニ症. [杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦総編集, 内科学, 第8版], p459-465, 朝倉書店, 2003.
2. 寺田 護他3400名: 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨編集, 医学大辞典 (全3,062ページ), 医学書院, 2003.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

(5) 症例報告

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. 石井 明, 寺田 護, 高平健一郎, 平野真苗, 梶村昌良, 菱田 明: 糞線虫症の1例. Clin Parasitol 13: 83-85, 2002.
2. 寺田 護: 浜松科学館21世紀型科学情報システムHAMESIIIデータベース『人体』「寄生虫」の部の設置について. 静岡県寄生虫研究会第7回研究総会テキスト, 27-29, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. 大橋瑠子, 記野秀人, 寺田 護, 真砂園真, 小林寛, 小川 博, 山田 健, 丹羽 宏, 相村春彦: 術中迅速診断が有用であった肺イヌ糸状虫症の2典型例. Clin Parasitol 13: 92-94, 2002.
2. 高平健一郎, 平野早苗, 細田佳佐, 伊熊睦博, 金岡 繁, 梶村昌良, 菱田 明, 石井 明: 空腸に多発潰瘍を認め内視鏡生検で診断された糞線虫症の一例. 静岡県寄生虫研究会第7回研究総会テキスト, 18-19, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

4 特許等の出願状況

	平成14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14年度
(1) 文部科学省科学研究費	0件 (万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (万円)
(4) 財団助成金	0件 (万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	1件 (30万円)

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

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	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	2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	6件
(6) 一般演題発表数	2件	

(1) 国際会議等開催・参加：

4) 一般発表

ポスター発表

1. Kino H, Terada M, Hayati NMI, Mokhtar N, Chan, BTE, Marwi MA: Parasitic infections among migrant workers in Malaysia, The 10th International Congress of Parasitology, August 2002, Vancouver, Canada
2. Ishih A, Nagata T, Miyase T, Terada T: Cytokine production during the course of resolution in *Plasmodium yoelii* 17XL-infected BALB/c mice treated with febrifugine and isofebrifugine mixture from *Hydrangea macrophylla* var. *Otaksa* leaves. The 10th International Congress of Parasitology, August 2002, Vancouver, Canada

(2) 国内学会の開催・参加

2) シンポジウム発表

- 石井 明 (2002) 第43回日本熱帯医学会大会
 石井 明 (2002) 第2回慶北大学・浜松医科大学合同カンファレンス

3) 座長をした学会名

- 寺田 護 第13回日本臨床寄生虫学会
 石井 明 第72回日本寄生虫学会大会

4) 主催する学会名

静岡県寄生虫研究会第7回研究総会

5) 役職についている学会名とその役割

- 寺田 護 日本寄生虫学会 評議員
- 寺田 護 日本寄生虫学会 プログラム委員会委員
- 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

9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	6件
(3) 学内共同研究	1件

(1) 国際共同研究

- 1) 王 煌輝（中國醫藥學院）抗マラリア薬の開発とマラリア治療法の研究

(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）ネズミ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
- 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) 大野民生・西村正彦（名古屋大学医学部），森 政之（信州大学医学部）ネズミマラリア原虫感染に対する宿主抵抗性遺伝子の染色体マッピング
- 5) 内川隆一（京都府立医科大学）蠕虫混合感染に対するラット腸管粘膜免疫
- 6) 大石久二・大野吉夫・伊藤二郎・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

(3) 学内共同研究

- 1) 永田 年（微生物学教室），馬場 聡（第2病理学教室）マラリア原虫と多種病原体との重複感染における宿主の免疫応答

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	0件

11 受 賞

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

再興感染症の第一にマラリアが挙げられる。マラリアの流行を阻止できなかった最大の原因はマラリアの特効薬であったクロロキンに耐性を示すマラリア原虫の出現と殺虫剤抵抗性の媒介蚊の出現にある。このような状況から、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、*Plasmodium yoelii* 17XL株感染ICRマウスに単独投与する系で、投与期間中の薬物の直接的抗マラリア原虫作用あるいは投与中止後の宿主の免疫系を介する再燃原虫増殖阻止作用を検出する方法と、クロロキン耐性*P. berghei* NK65株感染ICRマウス系を用いて、クロロキンと薬物を併用投与しクロロキン耐性を消去する薬物を検出する方法を用い、研究を行っている。第1に、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の抽出液が抗マラリア活性を示し、その有効成分がfebrifugineであることを明らかにした。また、このアルカロイドの植物内での季節変動を明らかにし、大量に確保する部位を特定した。さらに、febrifugineをクロロキンと併用した場合、マラリア原虫のクロロキン耐性を消去する作用を現象的に認めており、その作用機序の研究を行っている。

(石井 明, 鈴木 亨, 宮瀬敏男¹, 王 煌輝², 寺田 護)¹静岡県立大学薬学部, ²中國醫藥學院

2. ネズミ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株および*P. berghei* NK65株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株を感受性のBALB/cマウスに感染させると原虫感染赤血球が増加しマウスは死亡する。しかし、febrifugineあるいはクロロキンの投与により投与期間中の原虫の増殖が抑制され、さらに投与中止後の再燃原虫の増殖も抑制されるという2つの現象が認められ、血液中から原虫は排除されマウスは生存する。このマウスの生存にはIFN- γ と原虫に特異的なIgG1とIgG2aが関与しているという結果を得ている。一方、*P. berghei* NK65株感染BALB/cマウスにfebrifugineを投与した場合、投与期間中の原虫の増殖抑制は見られるが、投与中止後原虫は再燃し原虫感染赤血球は増加しマウスは未治療のマウスより早期に死亡する。この場合、IFN- γ が増悪に関与している結果を得ている。現在2種のマラリア原虫に対

する宿主の免疫応答の違いについて研究を行っている。

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

3. マウスを用いたマラリア原虫感染に対する宿主抵抗性遺伝子の染色体マッピング

寄生虫の感染動態には宿主の遺伝的要因が深く関わっている。宿主抵抗性遺伝子が単離され、塩基配列が明らかにされたのは、リーシュマニア感染に関与する*Nramp*遺伝子である。マラリアは地球上で最も重大な原虫症であり、その感染と病態の進行に関与する遺伝的要因を解明することは新たな予防薬や治療薬の開発に結びつく。ネズミマラリア原虫 (*Plasmodium yoelii* 17XL) 感染に対して感受性を示すNC/Jicマウスと抵抗性を示す129/SvJマウスを使用し、血虫率と生死の両形質について第9番染色体 (*D9Mit14-D9Mit214*) にsignificant levelの遺伝子座 (*Pyr*) をマップできた。他のネズミマラリア原虫感染に対する宿主抵抗性に関与する候補遺伝子の検索を行っている。

(大野民生¹, 石井 明, 森 政之², 西村正彦¹, 寺田 護)¹名古屋大学医学部, ²信州大学医学部

4. 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

コスタリカ住血線虫感染マウスを用いて、寄生線虫感染時の宿主応答に関与する新規遺伝子の単離・同定を行っている。SM/JとA/Jから作出されたF2雄マウスにコスタリカ住血線虫第3期幼虫を感染させ、感染5週後の生死を指標とした表現型を調べ、遺伝子型と表現型との連鎖解析を行い感受性遺伝子が存在する染色体領域を特定した。第9番染色体のテロメア部にSM/J由来の有意な感受性遺伝子座が存在することが判明し、*Acsns1*と命名した。この領域には*Csf2ra*が存在しており、*Acsns1*の候補遺伝子であると思われる。さらに第13および第17番染色体上にSM/Jのホモ型になった場合に強い感受性を示す遺伝子座が判明し、それぞれ*Acsns2*, *Acsns3*と命名した。

(石井 明, 大野民生¹, 西村正彦¹, 寺田 護)¹名古屋大学医学部

5. 蠕虫混合感染に対するラット腸管粘膜免疫

寄生虫感染を受けた宿主は免疫応答を行っているにもかかわらず、寄生虫は宿主から排除されずに長期間にわたって宿主内に居続けられる。この理由として、寄生虫の巧妙なエスケープ機構の存在が考えられているが、組織非侵入性の腸管内寄生条虫ではいまだに明らかにされていない。広東住血線虫および縮小条虫にとってF344ラットは好適な終宿主であり、広東住血線虫は肺動脈内に、縮小条虫は小腸内に寄生する。予め広東住血線虫を感染させたラットに縮小条虫を追加感染すると縮小条虫の感染率が低下する。線虫と条虫との混合感染で認められる相関を生化学的・免疫学的に検討している。

(石井 明, 内川隆一¹)¹京都府立医科大学

6. 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

浜名湖周辺の地域では住民から有害異形吸虫の人体感染が確認される一方で、魚類からは多様な異形吸虫類が見つまっている。このことから住民の感染は単純ではないことが示唆された。そこで、湖内および流入河川の魚類における異形吸虫相を調査した。これまでのところボラから前腸異

形吸虫、ハゼから武装異形吸虫が見つかったが、有害異形吸虫は検出されいなかった。しかし、今回通常「イナ」と呼ばれるボラの幼魚から有害異形吸虫が見つかった。イナはあまり食用にはされず、ヒトへの感染経路に疑問が残るが、浜名湖における有害異形吸虫の生活環を考える上で重要な発見であった。一方、最大の流入河川である都田川のアユには以前から多数の横川吸虫が寄生するとされていたが、寄生しているのはすべて宮田吸虫であり、筋肉内にはメタセルカリアが全くいなかった。これは都田川のアユがヒトへの感染源としては重要な役割を果たしていないことを示唆している。また、この結果からこの地域には横川吸虫が分布していない可能性も考えられ、周辺地域あるいは県内の河川における横川吸虫と宮田吸虫の分布を調査する必要性が示された。野外調査に関連して、メタセルカリア検出のための人工胃液消化法について検討を行った。すなわち、魚体の消化には塩酸濃度によるpHが強く関与しており、消化効率とメタセルカリアへの有害作用が拮抗しており、定量的検査のためにはきめ細かい調節が必要であることが示唆された。(記野秀人, 大石久二¹, 大野吉夫¹, 伊藤二郎¹, 石黒 満¹, 嶋津 武²)¹静岡県予防医学協会, ²長野県短期大学

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

寄生線虫感染時の宿主応答に関与する新規遺伝子の単離・同定を目的として、コスタリカ住血線虫感染マウスを用いて感染に対する宿主感受性遺伝子の染色体マッピングを行った。SM/J系統ではコスタリカ住血線虫感染後3週前後より貧血と体重減少を示し死亡する個体が出現するがA/J系統では死亡個体はほとんどない。そこで(A/JxSM/J) F2雄マウスにコスタリカ住血線虫第3期幼虫を感染させ、感染5週後の生死を指標とした表現型を調べ、遺伝子型と表現型との連鎖解析を行い感受性遺伝子が存在する染色体領域を特定した。第9番染色体のテロメア部にSM/J由来の有意な感受性遺伝子座が存在することが判明し、*Acsns1*と命名した。この領域には*Csf2ra*が存在しており、*Acsns1*の候補遺伝子であると思われる。さらに第13および第17番染色体上にSM/Jのホモ型になった場合に強い感受性を示す遺伝子座が判明し、それぞれ*Acsns2*, *Acsns3*と命名した。線虫類におけるこのような研究成果は世界で始めてのものである。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

感染症対策が21世紀の医学における最大の課題の1つになるとされているが、現に、TDR (WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases) が重点対策の対象としている熱帯感染症が7つある。ハンセン病、デング熱、マラリア、リーシュマニア症、トリパノソーマ症、住血吸虫症、糸状虫症である。なかでもマラリアは結核、AIDSとともに3大感染症の1つとして特に重点的な対策が求められている。組織寄生虫症に対してはワクチンと抗寄生虫薬の開発、媒介者のコントロールなどいろいろな方面からの対策がなされつつあるが、現状ではワクチンの開発は極めて困難な状況にある。そこで、マラリアに対する抗マラリア薬の開発研究が国際的にはもちろん、国内的（輸入症として持ち込まれるマラリアの約50%が致死性の熱帯熱マラリアの時代を迎えた）にも最優先の課題となっている。伝統医学的生薬を資源としてクロロキンの作用増強を指標に新規の抗マラリア活性物質、クロロキン耐性回復因子、宿主免疫能賦活成分などを探索しようとする我々の研究は独自性があり、国際性が高く、十分に応用性もあると考えられる。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 静岡新聞，寄生虫症検査の手法など実習－浜松医大で初の研修会－．2002年5月28日