

寄生虫学

1 構成員

	平成16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）	0人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	5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）
 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15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3編（0編）
そのインパクトファクターの合計	2.63
(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
(4) 著書数（うち邦文のもの）	6編（6編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	2編（2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. Ishih A, Miyase T, Ohori K, Terada M: Different responses of three rodent Plasmodia

species, *Plasmodium yoelii* 17XL, *P. berghei* NK65 and *P. chabaudi* AS on treatment with febrifugine and isofebrifugine mixture from *Hydrangea macrophylla* var. *Otaksa* leaf in ICR mice. *Phytotherapy Res* 17 : 650-656, 2003.

2. Ishih A, Miyase T, Terada M : Comparison of antimalarial activity of the alkaloidal fraction of *Hydrangea macrophylla* var. *Otaksa* leaves with the hot-water extract in ICR mice infected with *Plasmodium yoelii* 17XL. *Phytotherapy Res* 17 : 633-639, 2003.
3. Ishih A, Suzuki T, Watanabe M, Miyase T, Terada M : Combination effects of chloroquine with the febrifugine and isofebrifugine mixture against a blood-induced infection with chloroquine-resistant *Plasmodium berghei* NK65 in ICR mice. *Phytotherapy Res* 17 : 1234-1236, 2003.

インパクトファクターの小計 [2.63]

- 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

(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）
 1. 堀井俊伸, 齊藤 崇, 尾澤法代, 早川 敏, 山口育男, 安部 崇, 池内尚司, 石井 明, 他.: [学会企画のまとめ] 技師の求める患者情報, 医師の求める検査情報とは — 第14回日本臨床微生物学会総会ワークショップ「感染症ツアー」企画からの考察 —. *日本臨床微生物雑誌* 13 : 31-58, 2003.

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) 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. 線虫症, 条虫症, 吸虫症. 今日の小児治療指針. 第13版, 医学書院, 2003.
2. 寺田 護, 記野秀人, 石井 明, 佐野基人, 三次幸次, 熊澤平次, 荒浪暁彦, 桜井みち代, 小粥雅明, 堀口大輔, 影井 昇, 赤尾信明, 近藤力王至. 旋尾線虫幼虫移行症の5例. 日本臨床寄生虫学会編 症例からわかる臨床寄生虫病学, 医学図書出版, 98-101, 2004.
3. 寺田 護, 記野秀人, 石井 明, 佐野基人. 大複殖門条虫症の12例. 日本臨床寄生虫学会編 症例からわかる臨床寄生虫病学, 医学図書出版, 170-172, 2004.
4. 寺田 護, 可知茂男, 橋本久邦. 抗原虫薬と駆虫薬. 中島光好監修, 橋本久邦編集, 器官別病態生理と治療薬 — EBMに基づく薬物治療のために —. じほう, 1151-1159, 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

1. 小清水直樹, 嶋田明彦, 寺田 護. 高齢糖尿病患者にみられた蟯虫多数感染の1例. 日本臨床寄生虫学会編 症例からわかる臨床寄生虫病学, 医学図書出版, 85-87, 2004.
2. 中安小百合, 川端正義, 石原 廉, 松田保秀, 石井 明, 寺田 護. 大腸定期検診で見出され, ガストログラフィン法及びプラジカンテルにて駆虫された無鉤条虫の1症例. 日本臨床寄生虫学会編 症例からわかる臨床寄生虫病学, 医学図書出版, 173-175, 2004.

(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

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, 丹羽 宏, 小川 博. 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. 治療学, 37, 662-663, 2003.

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

1. 小出まさよ, 中田珠美, 石井 明. マダニ幼虫の多数寄生例. 皮膚病診療, 25, 887-890, 2003.

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成15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15年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (15万円)
(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	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

寺田 護(分担者) 基盤研究S 食事制限に対する馴化過程：脳内ホルモンの動向 15万円 代表者 中村晴信 浜松医科大学公衆衛生学助手 510万円(継続)

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	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	2件
(4) 学会開催回数	0件	2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

5) 一般発表

口頭発表

Ishih A, Baba S, Nagata T, Terada M : Histomorphology of intestinal granuloma formation and cytokine production in *Angiostrongylus costaricensis*-infected immunocompetent and immunodeficient BALB/c-background mice. The 3rd Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium 2003, September, Daegu (Korea)

(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8回研究総会
第41回東海寄生虫談話会

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 ― 寄生虫症対策のためのネットワーク作り ―, 第42回中部医学検査学会, 10月, 浜松

- 3) シンポジウム発表
石井 明 (2003) 第14回日本臨床微生物学会総会

- 4) 座長をした学会名
寺田 護 第73回日本寄生虫学会大会
石井 明 第73回日本寄生虫学会大会

(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 2回 Parasitology International (Elsevier)

9 共同研究の実施状況

	平成15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	2件

(1) 国際共同研究

- 1) 王 焯輝（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) 鶴田真幸（日本エスエルシー株式会社），西川 哲（浜松医大動物実験施設）腸管寄生感染に対する宿主応答の分子メカニズム

- 6) 大石久二・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）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
2) 中村晴信（公衆衛生学）食事制限の馴化過程に関する研究

10 産学共同研究

	平成15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、我々はネズミマラリア原虫感染マウス *in vivo* モデルを用い、新しい抗マラリア薬の開発を最優先の研究事項と捉えている。*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で研究を行っている。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に含まれている febrifugine/isofebrifugine 混合物が抗マラリア活性を示すこと、さらに、このアルカロイドがマラリア原虫のクロロキン感受性を回復させる作用を有す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。一方、クロロキン耐性 *P.berghei* NK65株感染ICRマウス系を用いて、テトラサイクリン系のミノサイクリンにクロロキン感受性を回復させる作用を有することを明らかにし、臨床応用の可能性を広げた。

（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中国醫藥學院

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/

isofebrifugine 混合物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/isofebrifugine 混合物を投与した場合、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 およびIL-12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から、生薬成分の免疫賦活作用の研究を行っている。

(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。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 (*Pymr*) が存在することを明らかにした。さらに、感受性を示すNC/Jicマウスに抵抗性を示す129/SvJマウスの第9番染色体の異なる染色体断片を導入したサブ・コンジュニック系統群を使用し、*Pymr*が*D9Mit178*と*D9Mit212*間の約2.1Mbpの領域に存在することを明らかにした。マウスゲノムデータベースには、この領域に約60個の遺伝子が登録されており、候補遺伝子探索法により*Pymr*の本体である遺伝子を検索している。

(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. 腸管寄生虫感染に対する宿主応答の分子メカニズム

縮小条虫 (条虫) にとって本来ラットは好適な終宿主であるが、DA系統は感染後早期 (数週間以内) に虫体を排泄する事を我々は明らかにしている。また、旋毛虫 (線虫) の腸管内成虫寄生率について各種近交系間で比較した結果、DA系統は他の系統に比べ、早期に虫体を排泄すること

が分かっている。以前から種々の腸管寄生虫に対する宿主応答（虫体の排泄）には主に遺伝的要因が関与していることから、これらの事実はDA系統が上記寄生虫に対して遺伝的に強力な抵抗性因子を有している事を示唆している。そこで、本研究では主に遺伝学的解析からDA系統の有する主要な抵抗性遺伝子を同定することを試みる。また同時に、免疫学および解剖学的観点からも宿主病態の変化を観察し、虫体排泄との関連性について検討する。

（鈴木 亨，石井 明，西川 哲¹，鶴田真幸²，寺田 護）¹浜松医大動物実験施設，²日本エスエルシー株式会社

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かった。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。すなわち、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ところ、ボラから有害異形吸虫および前腸異形吸虫が見つかり、流入河川である都田川のアユや西神田川のカワムツには宮田吸虫が感染していた。しかし、日常的に生食される大形のボラでは鰓や内臓に前腸異形吸虫が寄生しているだけで、有害異形吸虫は見つかっていない。そこで、人体に感染している異形吸虫の種を特定する目的で、感染者の便から虫卵を検出し、その大きさから種を推定した。その結果、虫卵の計測値は有害異形吸虫卵の範囲内で単峰性を示し、すべてが有害異形吸虫による感染であることが強く示唆された。そこで高感染地域の住民にアンケートを実施して魚の生食傾向を調査している。

（記野秀人，大石久二¹，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

7. 静岡県産アユにおける横川吸虫と宮田吸虫の寄生状況

Saito *et al.* (1997) は従来横川吸虫の1型とされてきた宮田吸虫を独立種として記載し、横川吸虫は主としてアユやウグイの筋肉に寄生し、宮田吸虫はアユ以外にも多くの淡水魚に寄生し、寄生部位は鱗であるとした。このことから静岡県西部の都田川産のアユを調べたところ、筋肉には寄生が見られず、鱗に宮田吸虫だけが寄生していた。そこで、同様の調査を県内の11河川で実施した。その結果、横川吸虫は主として県中部から東部に分布し、ほとんどが筋肉から見つかった。一方、宮田吸虫は県内各地に分布し、寄生部位は主として鱗だが筋肉にも見つかった。これは横川吸虫は鱗にも寄生するが、宮田吸虫は鱗に限定されるとしたSaito *et al.* (1997) の結果とは異なる。そのため、調査河川数、アユの個体数を増やしてさらに検討を継続している。

（記野秀人，森下沙衣子¹，堀井春奈¹，山際静子¹，大石久二¹，石黒 満¹）¹静岡県予防医学協会

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

再興感染症の第一に挙げられているマラリアの最大の問題であるクロロキンに耐性を示すマラリア原虫の出現に対し、現在観賞用と位置付けられているアジサイ葉に含まれているアルカロイド成分のfebrifugine/isofebrifugine混合物が、マラリア原虫のクロロキン感受性を回復させる作用を有することを明らかにし、また、細菌感染症に使用されているテトラサイクリン系のミノサイクリンに

クロロキン感受性を回復させる作用を有することを明らかにしたことで、クロロキンの臨床応用の可能性を広げた。このように、ネズミマラリア原虫感染マウス*in vivo*モデルで併用効果を明らかにした研究成果はほとんどない。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

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。マラリアに対してもワクチンと抗マラリア薬の開発，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最も有望な戦略と考えられている。伝統医学的生薬を資源として新規の抗マラリア活性物質の探索，クロロキン耐性回復因子の探索，マラリア感染による肝臓病変などの回復促進効果などを追究してい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