

# 感染症学(感染機構解析分野)

## 1 構 成 員

	平成21年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師 (うち病院籍)	0人 ( 0人)
助教 (うち病院籍)	2人 ( 0人)
助手 (うち病院籍)	0人 ( 0人)
特任教員 (特任教授, 特任准教授, 特任助教を含む)	0人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	1人
大学院学生 (うち他講座から)	1人 ( 0人)
研究生	0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

上田 啓次 (教授) (H18. 7. 1 ~現職)

石井 明 (准教授) (H9. 5. 1~19. 3. 31助教教授; H19. 4. 1 ~現職)

記野 秀人 (助教) (S53. 6. 16~19. 3. 31助手; H19. 4. 1 ~20. 5. 31)

鈴木 亨 (助教) (H15. 4. 1~19. 3. 31助手; H19. 4. 1 ~現職)

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20年度
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	7編 ( 0編)
そのインパクトファクターの合計	8.47
(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)	1編 ( 1編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	1編 ( 0編)
そのインパクトファクターの合計	0.0

(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, Nagata T, Miyase T, Ohori K, Terada M : Protective effects of a kampo medicine, Hochu-ekki-to (TJ-41) on lethal malarial infection with *Plasmodium chabaudi* AS in A/J mice. J Nat Med 61: 280-287, 2007
2. Muregi FW, Kino H, Ishih A: *Plasmodium berghei* : Lack of antimalarial activity of an analogue of folate precursor, 2,4-diamino-6-hydroxymethylpteridine in a mouse model. Exp Parasitol 120: 286-289, 2008
3. Ishih A, Nagata T, Kobayashi F, Muregi FW, Ohori K, Miyase T.: Possible involvement of IFN-g in early mortality of *Plasmodium berghei* NK65-infected BALB/c mice after febrifugine treatment. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 39: 949-958, 2008
4. Suzuki T, Sasaki T, Takagi H, Sato K, Ueda K: The effectors responsible for gastrointestinal nematode parasite, *Trichinella spiralis*, expulsion in rats. Parasitol Res 103: 1289-1295, 2008
5. Ohsaki E, Suzuki T, Karayama M, Ueda K: Accumulation of LANA at nuclear matrix fraction is important for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication in latency. Virus Res 139: 74-84, 2009

インパクトファクターの小計 [5.92]

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. Murata T, Miyase T, Muregi FW, Naoshima-Ishibashi Y, Umehara K, Warashina T, Kanou S, Mkoji GM, Terada M, Ishih A: Antiplasmodial Triterpenoids from *Ekebergia capensis*. J Nat Prod 71: 167-174, 2008
2. Watanabe T, Suzuki T, Ishikawa A, Yokota Y, Ueda H, Yamada R, Tei H, Imai S, Tomida S, Kobayashi J, Naito E, Yasuo S, Nakao N, Namikawa T, Yoshimura T, Ebihara S: Genetic and molecular analysis of wild-derived arrhythmic mice. PloS ONE 4, e4301, 2009.

インパクトファクターの小計 [2.55]

(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. 上田啓次, 大崎恵理子, 鈴木 亨: KEY WORD 感染症 第2版 “カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス”, 先端医学社

(5) 症例報告

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. 西村優子, 山口聡子, 佐原卓夫, 中崎康代, 鶴田せつ子, 藤森勲, 記野秀人, 山崎浩, 中尾稔, 伊藤亮, 倉持利明: 遺伝子解析で確定診断された腸管条虫症の2例, Clinical Parasitology 18 (1), 46-48, 2007

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20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20年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (182万円)
(2) 厚生科学研究費	2件 (500万円)
(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）	1件 (10万円)

(1) 文部科学省科学研究費

大崎恵理子（代表者）若手研究 (B)「KSHVゲノムの潜伏感染複製およびゲノム分配・維持機構の解明」 182万円（継続）

(2) 厚生科学研究費

1. 上田啓次（分担研究者）：肝炎等克服緊急対策研究「肝炎ウイルスの培養系を用いた新規肝炎治療法の開発」300万円（継続）主任研究者 脇田隆字（国立感染症研究所 ウイルス第二部）
2. 上田啓次（分担研究者）：肝炎等克服緊急対策研究「B型及びC型肝炎ウイルスの感染による肝がん発症の病態解明とその予防・治療法の開発に関する研究」200万円（継続）主任研究者 林紀夫（大阪大学大学院 医学系研究科 消化器内科学）

(6) 奨学寄附金その他（民間より）

記野秀人 寄生虫学研究助成

#### 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	0件
(3) 学会座長回数	0件	6件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	1件
(6) 一般演題発表数	1件	

5) 一般発表

ポスター発表

Ohsaki E, Suzuki T, Ueda K: The localization of LANA to the nuclear matrix fraction is

linked to the KSHV genome replication. The 11th International Workshop on KSHV and Related Agents. July 2008. UK

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第68回日本寄生虫学会東日本支部大会（石井 明）

4) 座長をした学会名

上田啓次 第31回日本分子生物学会，第81回日本生化学学会合同大会

第5回EBV研究会，第56回日本ウイルス学会

石井 明 静岡県寄生虫症研究会第13回研究総会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

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（レフリー数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

石井 明 International Journal of Experimental Pathology (UK) 1回

石井 明 Journal of Bioscience and Bioengineering (日本) 1回

## 9 共同研究の実施状況

	平成20年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	2件
(3) 学内共同研究	1件

(2) 国内共同研究

1) 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

2) 宮瀬敏男（静岡県立大），小林富美恵（杏林大学），狩野繁之（国立国際医療センター）抗マラリア剤の開発と投与方法の検討

(3) 学内共同研究

1) 永田 年（看護学）マラリア原虫感染に対する性ホルモンとサイトカインとの共同作用

## 10 産学共同研究

	平成20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. カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（KSHV）の潜伏感染機構および病態発症機構の解明

KSHVは $\gamma$ -ヘルペスウイルスの一種であり、ヒトに感染した際には通常潜伏感染する。この潜伏感染の維持は後に宿主がAIDS等により免疫不全状態に陥った際、カポジ肉腫あるいはPrimary effusion lymphoma（PEL）や一部のMulticastleman's disease（MCD）などの悪性リンパ腫の発症と極めて密接に関わっていることから、この機構の解明はウイルスゲノムの複製・維持のメカニズムを知るのみならず、発癌の母地を形成するメカニズムを知る重要な手がかりとなる。そこで、以下に述べる点を重要テーマに掲げ、本機構の詳細について徹底的に解明することを目指すと共に、発癌へのプロセスとの接点を探ることを試みる。

- 1) 潜伏感染におけるウイルスゲノム複製・分配・維持機構の解明
- 2) 潜伏感染において特異的なウイルス遺伝子発現制御機構の解明
- 3) 潜伏感染のキーウイルス因子LANAと相互作用するタンパクの同定とその機能解析
- 4) 潜伏感染因子LANA発現マウスの解析

ウイルスゲノムの複製には核マトリックスが重要な構造基盤として寄与していると共に、このウイルスの潜伏感染因子LANAはゲノムをこの場に誘導する重要な役割を担っていることが明らかとなった。潜伏感染時における1領域4遺伝子に限った遺伝子発現には、ゲノム上のウイルスインスレーターが関与している。現在、その存在領域を限局し、機能タンパクを同定しつつある。潜伏感染因子LANAが幾らかの腫瘍抑制因子と相互作用し、Ub-proteasome系を介してそれらのタンパクを分解に導いていることが明らかとなった。これら因子の分解が腫瘍母地の形成において一助を担っていることが示唆された。培養細胞レベルのみならず、個体レベルにおいてもLANAの機能解析を行っており、現在までに興味深い幾らかの表現型を組織レベルで観察している。

（上田啓次，鈴木 亨，大崎恵理子）

### 2. メタゴニムス属吸虫の宿主特異性と形態学的変異

静岡県産アユにおけるメタゴニムス属吸虫の寄生様式は、主として筋肉に横川吸虫、鱗に宮田吸虫が棲み分けて寄生していることが明らかになった。一方、佐久間町では横川吸虫が鱗にも寄生しており、この地域では寄生部位特異性が異なることが示唆された。さらに、鱗に寄生する宮田吸虫にはメタセルカリアの大きさが異なる2型が存在し、成虫の形態学的変異対応していた。すなわち、この地域のアユには形態学的に異なる3型が同所的に寄生していることが明らかになった。こうした多様性は終宿主に対する伝播効率、宿主特異性と関連することが予想されたため、野外の終宿主であると考えられる魚食性鳥類での寄生状況を調査したが、ほとんど寄生が見られなかった。

（記野秀人）

### 3. 抗マラリア薬の新規ターゲットの探索

最近、マラリアの治療に単剤ではなく、アルテミシニン誘導体を基本とした併用方法が推奨されている。現在臨床で使用されているマラリア原虫の抗葉酸剤はDHPSとDHFR阻害剤である。5-fluoroorotate (5FO) は原虫のTSを阻害することが知られており、今回5FOと通常使用されている抗マラリア剤との併用効果について検討した結果、この併用方法がDHFRやDHPS以外の酵素をターゲットとする新たな治療法になる可能性が示唆された。

(石井 明, ムレギFW)

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. LANAが潜伏感染時におけるゲノムの複製に重要な機能を果たしていることは以前から分かっていたが、その機能の一つとして、複製の場である核マトリックスに誘導する役割を担っていることは興味深い事実である。

## 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. それぞれの重要テーマが同時に進行し、有意義な結果が得られていること、加えて培養細胞レベルで得られた結果を個体レベルでも観察・確認できるシステムを備えていることは今後の研究の進展に優位であり、一連の研究が進展にするにつれLANAの機能および潜伏感染機構の全貌が明らかになってくることが大いに期待できる。また個々の研究テーマにおいても、感染は基本的に病原体宿主の相互作用に基づくものであることから、研究を進める上で新規の宿主細胞制御因子を発見する可能性は十分に含んでいる。