

# 再生・感染病理学

## 1 構 成 員

	平成 27 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	1 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
病院講師	0 人	
助教（うち病院籍）	2 人	(0 人)
診療助教	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）	3 人	(3 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）	1 人	
その他（技術補佐員等）	2 人	
合計	12 人	

## 2 教員の異動状況

岩下 寿秀（教 授）（H20.12.1～現職）

小杉伊三夫（准教授）（H15.11.1～H.19.3.31 助教授；H19.4.1～現職）

河崎 秀陽（助 教）（H17.4.1～H19.3.31 助手；H19.4.1～現職）

目黒 史織（助 教）（H25.4.1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 26 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	7.88	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(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	0.00	
(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	0.00	

(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. Sakao-Suzuki M, Kawasaki H, Miyajima H, Iwashita T, Tsutsui Y, Inoue N, Kosugi I\*. Aberrant fetal macrophage/microglial reactions to cytomegalovirus infection. Ann Clin Transl Neurol. 2014, 1:570-588 (IF: uncertain).
  2. Kawasaki H\*, Kosugi I, Sakao-Suzuki M, Meguro S, Arai Y, Tsutsui Y, Iwashita T. Cytomegalovirus Initiates Infection Selectively from High-Level  $\beta 1$  Integrin-Expressing Cells in the Brain. Am. J. pathol. 【病理学】 [インパクトファクター 4.602]  
インパクトファクターの小計 [ 4.602 ]
- 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. Qiao S, Fan K, Iwashita T, Ichihara M, Yoshino M, Takahashi M. The involvement of reactive oxygen species derived from NADPH oxidase-1 activation on the constitutive tyrosine auto-phosphorylation of RET proteins. Free Radical Research, 2014 (インパクトファクター 3.279)  
インパクトファクターの小計 [ 3.279 ]

(2-1) 論文形式のプロシーディングズ

(2-2) レター

(3) 総説

(4) 著書

(5) 症例報告

4 特許等の出願状況

	平成 26 年度
特許取得数 (出願中含む)	1 件

1. 「含水状態の生物試料の電子顕微鏡観察用保護剤、電子顕微鏡観察用キット、電子顕微鏡による観察、診察、評価の方法並びに試料台」、特願 2014-014910、出願日：2014/1/29

5 医学研究費取得状況

(万円未満四捨五入)

	平成 26 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	2 件	(230 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	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	3 件	(1,600 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

基盤研究 C: i P S および E S 細胞における新たなサイトメガロウイルス感染抑制因子の解析  
若手研究(B): ヒト pericyte 特異的マーカーの検討および病理診断学への応用

(2) 厚生労働科学研究費

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

1. 研究題目: 病理組織診断の研究への応用、機関名: 松田病院
  2. 研究題目: 病理組織診断の研究への応用、機関名: 遠州予防医学研究所
  3. 研究題目: 病理組織診断の研究への応用、機関名: 国立病院機構豊橋医療センター
- 計 約 1,600 万円

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

(1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
- 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
- 4) 国際学会・会議等での座長
- 5) 一般発表

口頭発表

ポスター発表

(2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名
- 2) 学会における特別講演・招待講演
- 3) シンポジウム発表
- 4) 座長をした学会名

第 105 回病理学会総会ポスターセッション

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

## 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）	1件	1件

### (1) 国内の英文雑誌等の編集

小杉伊三夫 Pathology International 刊行委員 登録有 1.371

### (2) 外国の学術雑誌の編集

World Journal of Virology : Editorial Board

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Journal of Pathology 2回

Journal of world Virology 5回

Future Medicine 1回

## 9 共同研究の実施状況

	平成 26 年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	3件

### (1) 国際共同研究

- Hox 遺伝子による神経堤細胞の特異性決定と遊走能について アメリカ合衆国（ミシガン大学）  
2009年～、資料の交換
- CMV の胎生期脳感染（ジョンズ・ホプキンス大学神経科学部、ハーバード大学ベス・イスラエル・デコネス病院内科、カリフォルニア大学サンフランシスコ校細胞組織生物学研究室）  
2007年～、資料の交換

### (2) 国内共同研究

- 神経芽腫幹細胞の研究（愛知医科大学）2009年～
- 炎症性腸疾患のマウスモデル（京都大学医学部）
- 神経幹細胞を用いた ips 細胞の作製（横浜市立大学医学部）
- 経胎盤 CMV 感染症（国立感染症研究所ウイルス第一部）

### (3) 学内共同研究

ヒト膀胱尿路上皮・上皮下における  $\beta$  受容体の局在と機能

喉頭癌における cancer stem cell の局在と病理

コカイン誘発性行動感作と MHC 抗原クラス I 分子に関する研究

## 10 産学共同研究

	平成 25 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. 筋線維芽細胞の characterization

炎症および線維化の過程で出現する筋線維芽細胞は臓器の線維化（肺線維症、肝硬変など）において、非常に重要な役割を果たしているが、その実態は明らかでないことが多い。FACS を用いて筋線維芽細胞を純化する方法を開発し、筋線維芽細胞の性格を明らかにした。

### 2. 光る変異ウイルスによる発育期マウス脳における感染動態の解析

非神経細胞とは異なる神経細胞特異的な e1-pro 活性化機構が MCMV の神経病原性に関わると推測される。今年度は、e1-pro の長さを変えた e1-pro-EGFP を組み込んだ MCMV を作製し、発育期大脳及び培養神経細胞における実際のウイルス感染で神経細胞と非神経細胞における e1-pro 活性の発現を比較した。その結果、1373nt の上流域を欠失した 448nt の e1-pro 活性は、非神経細胞では認められたが、神経細胞では大脳及び培養細胞の何れにおいても認めなかった。従って、e1-pro の上流域に神経細胞特異的な活性化領域が存在すると推測された。齧歯類の出生後 1~2 週はヒトでは胎生後期に相当し、脳成熟に向けた遺伝子発現の再編成が活発に行われ、発達障害に対する脆弱性が高い臨界期と考えられている。以上から、この時期に一致した発育期の神経細胞に特異的な e1-pro 活性化機構が CMV の神経病原性に深く関わることを示唆された。

### 3. 細胞の分化に伴うクロマチン再構成とサイトメガロウイルスの感染感受性

神経系におけるサイトメガロウイルス（CMV）感染感受性がいかに制御されているかまだ明らかではない。最近、CMV 感染におけるウイルスゲノムのクロマチン修飾が感染感受性にとって重要な機序といわれており、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の量と相関しているともいわれている。我々は脳における CMV 急性感染での HDAC 局在と CMV 感染細胞の局在を比較した。また神経系における HDAC 阻害剤の CMV 感染感受性への影響を *in vivo*、*in vitro* で検討した。方法としてはマウス感染脳における HDAC2 とマウスサイトメガロウイルス（MCMV）前初期抗原（IE1）の局在を免疫染色で比較し、神経系培養細胞で HDAC 阻害剤添加後の MCMV 感染感受性変化も比較した。結果としては脳における HDAC2 の局在は主に neuron に多くみられ、subventricular zone や subpial 部分の細胞の HDAC2 発現は neuron より低く、その場所に MCMV IE1 の発現が多かった。また神経系細胞における HDAC 阻害剤の影響は濃度依存性に MCMV 感染感受性が高くなる傾向を示した。神経系における急性期 MCMV 感染において、CMV 感染感受性細胞と HDAC の活性は逆相関を示し、神経系細胞のクロマチンの状態が感染感受性に関係する可能性を示した。

### 4. 人のサイトメガロウイルス感染剖検例による間質性肺炎の成立機序に関する研究

間質性肺炎の原因のひとつとしてウイルス性肺炎があり、その中ではサイトメガロウイルス（CMV）肺炎が最も頻度が高い。CMV は種々の免疫力低下時に再活性化し、ときには重篤な CMV 肺炎によって死亡する場合があるが、CMV 肺炎がどのような機序で病変を形成するか十分に明ら

かになっていない。このため、CMV 高度感染を示す病理解剖例 7 例について CMV 肺炎における感染細胞の細胞特異性および間質線維化のメカニズムについて、免疫組織学的、分子生物学的手法を用いて検討を行った。CMV 肺炎の組織像として①びまん性肺胞障害 (DAD) を呈する型、②間質の炎症と線維化を呈する型の大きく 2 つの組織像が確認され、前者では肺胞上皮細胞優位に CMV 感染細胞がみとめられ、後者では肺胞間質の間葉系細胞に多数の CMV 陽性細胞が観察された。パラフィン切片から抽出した RNA に対する半定量的 RT-PCR では、線維化の強い症例ほど TGF $\beta$  遺伝子の発現が増加する傾向が見られた。TGF $\beta$  シグナルを活性化するインテグリンと CMV 感染との関係を調べたところ、CMV 感染巣ではインテグリン  $\beta_6$  の発現増強がみられ、間質の炎症性線維性肥厚を伴っており、CMV 感染が TGF $\beta$  を介した間質性病変を誘導している可能性が示唆された。

#### 5. 人の潰瘍性大腸炎、クローン病の長期間追跡による臨床的と病理的比較解析

私達の教室で潰瘍性大腸炎 (UC)、クローン病など炎症性腸疾患の症例について、市内専門病院と共同で 20 年以上に渡って生検および手術材料による追跡を行ってきた。UC 症例約 400 例、クローン症例約 50 例の臨床的、病理所見をデータベース化した。臨床および病理所見の長期に渡る経過の対比を解析し、発症年齢、性差、高齢化との関連、病理像、感染所見との関連を解析している。

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. FACS を用いて筋線維芽細胞を純化する方法を開発し、筋線維芽細胞の性格を明らかにした。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

### 15 新聞、雑誌等による報道

1. 静岡新聞、最先端医学間近に、磐田南高生 浜松医科大学で実習 2014 年 8 月 20 日
2. 中日新聞、マイクロテマ DNA 抽出 2014 年 8 月 20 日
3. 日本経済産業新聞、ウイルス濃度血液から測定 2014 年 12 月 4 日