

元, 小池祐介, 佐々木裕, 古田 昭, 三木健太, 池上雅博, 颯川 晋. 異時性5臓器5重複癌の1例. 泌紀 2018; 64(5): 231-4.

- 2) Morikawa K, Takenaga S, Masuda K, Kano A, Igarashi T, Ojiri H, Ueda K, Ishiyama M, Fukasawa N. A rare solitary fibrous tumor in the ischioanal fossa: a case report. Surg Case Rep 2018; 4(1): 126.
- 3) Hashimoto M, Kuriwa S, Kojima A, Minagawa S, Numata T, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Owada M, Aizawa D, Yorozu T, Suzuki M, Kuwano K. Aortic rupture involving matrix metalloproteinases 8 and 9 during *Staphylococcus aureus* pneumonia. Thorax 2018; 73(4): 397-8.
- 4) 大津将路, 大熊誠尚, 衛藤 謙, 諏訪勝仁, 池上雅博, 矢永勝彦. 潰瘍性大腸炎に発生した虫垂原発腺扁平上皮癌の1例. 日本大腸肛門病学会誌 2018; 71(5): 216-21.

ウイルス学講座

講座担当教授：近藤 一博 ウイルス学, 分子生物学
 講師：小林 伸行 ウイルス学, 精神医学

教育・研究概要

I. 教育概要

1. 医学科講義・実習

3年生のコース臨床基礎医学のユニット「ウイルスと感染」の講義を16コマ担当し、ウイルス学の基礎とウイルスと関係する疾患の基礎的な理解のための講義を行った。ユニット「ウイルス学実習」は、5コマの実習を行った。講義・実習ともに、ウイルス感染症の病態、診断、治療、予防など、将来、医師としてウイルス感染症に対処できるための基礎を学習することを重視した。さらに、最近の本学入学者の研究者指向に合わせるべく、医学者として、原因不明の疾患の研究、新しい感染症の出現、ウイルスを利用した医療に対応できる基礎力をつけられる様に配慮した。また、研究不正に関する内容も講義に盛り込んだ。ユニット「感染・免疫テュートリアル」、コース研究室配属のユニット「研究室配属」、「Early research exposure」も担当し、研究やテュートリアルを通して学生の感染症学への理解を深めることに努めた。

2. 看護学科講義

ウイルス学の講義を6コマ担当した。

3. 看護学校講義

慈恵看護専門学校においてウイルス学の講義を16コマ担当した。

II. 研究概要

疲労や疲労によってもたらされるうつ病などの疾患は社会的に大きな問題となっている。ウイルス学講座では、これらの問題に対し、ヘルペスウイルスの研究を通して解決することを目的としている。ウイルスは、寄生する宿主に完全に依存しているため、宿主との相互作用が強く、ウイルスの研究は、これまでにガン研究や遺伝子研究に多くの知見をもたらした。我々は、特にヒトとの関係が深い、潜伏感染中のヘルペスウイルスとヒトとの関係を探求することで、疲労や精神疾患の分子機構の解明を目的とした研究を行っている。

特に我々が研究対象としているのは、ほとんどの

ヒトに潜伏感染するヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) である。特に、我々が見出した HHV-6 潜伏感染タンパク SITH-1 は、うつ病の大きな危険因子となっていることに加え、脳のストレス応答に強い影響を及ぼすことが判って来た。このため、その解析によってうつ病などのストレス関連疾患の発症機構や予防法が見いだされることが期待される。

本学の目指す全人的医療や体力医学において、疲労の問題は重要な課題となる。本学では、文部科学省の平成29年度私立大学研究ブランディング事業「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence-based Methods の開発」が進められており、ウイルス学講座もこのプロジェクトに参加し、さらなる研究の進展を図っている。

1. 運動負荷及びうつ病患者における疲労の分子機構：真核生物翻訳開始因子 (eIF) 2 α リン酸化関連シグナルの検討

我々はヘルペスウイルスが再活性化する分子機構の検討を基に、ストレス応答機構として知られる eIF2 α のリン酸化が疲労によって生じることを動物モデルで示した。しかし、ヒトの疲労において eIF2 α リン酸化関連シグナルの関与は明らかでない。そこで、本研究では、運動負荷による急性の疲労負荷及び、易疲労感を感じるうつ病患者において、eIF2 α リン酸化関連シグナルの変化を検討した。

基礎疾患のない健康な者にエルゴメーターを用いて、無酸素性代謝閾値 (AT) 80% の強度で4時間運動負荷を与えた。さらに、うつ病患者、運動負荷前の健康人を対象とした。

全血から RNA を精製し、real-time RT-PCR 法で、eIF2 α のリン酸化によって上昇することが知られる ATF3 及び eIF2 α 脱リン酸化酵素である GADD34 の mRNA 変化を定量した。この結果、急性の運動負荷にて、ATF3 及び GADD34 mRNA は負荷前と比較し有意に上昇した。それに対して、うつ病患者では健康人と比較し、ATF3 mRNA の有意な変化を認めなかったが、GADD34 mRNA の低下を認めた。

ATF3、GADD34 の上昇は eIF2 α のリン酸化が生じていることを示し、eIF2 α リン酸化関連シグナルはヒトの疲労においても関与することが示された。また、ATF3 の測定は、急性疲労の客観的評価としても有用となることが示唆された。さらに、うつ病患者では GADD34 が低下していることから、eIF2 α 脱リン酸化能が低下し、eIF2 α のリン酸化が生じやすい状態であることが示唆された。eIF2 α リン酸化関連シグナルが急性の疲労のみならず、病的疲労を

生じるうつ病患者においても関連することが示唆された。

2. 乳酸が疲労メカニズムに与える影響の解析

乳酸は1808年に運動に伴って筋肉から生成されることが報告されて以来、長年疲労との関連が指摘されている物質である。以前は運動の強度依存的に増加する乳酸が筋肉のアシドーシスを引き起こし、疲労を誘導すると考えられていた。しかし近年、乳酸は pH やエネルギーのバランスとして寄与し、「シグナル伝達分子」として運動への適応力 (疲労回復) に関与していると考えられるようになった。しかしながら、疲労のメカニズムがこれまで不明であったため、乳酸と疲労の関連性を明確に示す証拠は得られていない。我々は、疲労および疲労回復のマーカーとなる因子の特定に成功したので、乳酸がどの様に疲労のメカニズムに関与しているのかを明らかにすることを目的とした。

血液中の乳酸が疲労に寄与するかどうかを検討するため、マウスに乳酸を静脈投与し、疲労因子の発現を解析した。この結果、血液中への乳酸の投与が肝臓で酸化ストレスを誘導し、疲労シグナル伝達が誘導されることが分かった。

3. アルツハイマー病 (AD) における DNA メチル化変化の意義

DNA がメチル化されることによって、遺伝子発現に変化が生じることが知られている。これは、塩基配列の変化を伴わない現象であり、エピジェネティクスとして注目されている。DNA メチル化量は加齢、感染、ストレスといった様々な環境因子の影響を受けて変化すると考えられている。このことは DNA の塩基配列すなわち生まれながらの遺伝情報で全ての疾患の発症が予測できるわけではなく、環境因子もまた重要であることを示している。実際、精神疾患発症の要因として、実証的にも経験的にも環境因子の影響は明らかである。

AD においては、アポリポ蛋白 E (APOE) 遺伝子 $\epsilon 4$ という強力な遺伝負因が知られているが、この遺伝子型を持っていても AD を発症しない場合もある。AD 発症の最も強力な危険因子は加齢であり、加齢性変化の影響を生物学的に明らかにすることが今後 AD の顕在発症の解明や予防に繋がるものと考えられる。

我々は DNA メチル化量の変化が AD 発症に及ぼす影響を検討するために、AD、健忘型軽度認知機能障害 (aMCI)、健常高齢者 (NC) の血液 DNA を用いて、網羅的に DNA メチル化解析を行った。その結果、AD および aMCI では様々な部位で

DNA メチル化量が変化していることを明らかにした。このことは、DNA メチル化量の変化がADの顕在発症前から生じており、神経変性に関与することを示唆している。さらに、その中でも、NCAPH2/LMF2, COASY, SPINT1 遺伝子プロモーター領域のDNA メチル化量はADおよびaMCIで大きく変化しており、診断バイオマーカーとして有用となる可能性が示唆された。

4. サイトメガロウイルス潜伏感染タンパク質

ORF152による先天性CMV感染症発症機序
妊婦がヒトサイトメガロウイルス（HCMV）に初感染すると、胎盤を経由して胎児にウイルスが移行し、胎児は子宮内発育遅延、小頭症、脳内石灰化、難聴などの神経学的異常を呈する重篤な先天性CMV感染症を発症する。先天性CMV感染症の発症機序は不明な点が多い。最近、デンマークにおけるゲノムワイド関連解析（GWAS）の結果から、HCMVの胎内感染が統合失調症の発症と関連することが報告されている。

我々は、HCMVの潜伏感染タンパク質ORF152が宿主因子であるcalcium modulating cyclophilin ligand（CAML）と相互作用し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることを見出した。ORF152安定発現神経系細胞株では、細胞内カルシウム濃度の上昇が観察されるとともに、EGF受容体の発現低下が観察された。このことは、大脳皮質の神経新生が低下することを示唆している。また、ORF152を発現するアデノウイルスを仔マウス脳に接種し、統合失調症の指標の一つである音驚愕プレパルス抑制試験（PPI）を行ったところ、ORF152脳内接種仔マウスにおいて、PPIの低下が観察された。これらのことから、先天性CMV感染症における神経学的異常は、ORF152が多大な影響を及ぼしている可能性がある。

「点検・評価」

1. 教育

学年によってばらつきがあるため、一概に言うことはできないが、3年生の教育の質の向上に、多くの先生方が協力して取り組んでいる成果が出ているのではないかと感じている。また、コース研究室配属のユニット「Early research exposure」の影響もあって、研究に興味をもって講義を聴く学生が増えてきたことも良い影響を与えていると考えられる。

コース臨床基礎医学のユニット「ウイルス学実習」に関しては、学生が自主的に考えて行うことを重視する形をとっている。自ら学ぶ力は向上してきてい

ると考えられ、個々の学生が内容をさらに良く理解することができる様に改善を継続することが重要と考えられた。

コース臨床基礎医学のユニット「感染・免疫テュートリアル」は、学生が予習をした後に、講義によって考えをより深めるという、講義重視の方法をとることで、学生の学習意欲が向上したと考えられる。科目の特性を考慮したテュートリアルの工夫は、継続的に行なう必要があると考えられた。

2. 研究など

当講座では、ヘルペスウイルスの潜伏感染・再活性化機構と、潜伏感染によって生じる疾患の同定、発症機構の解明、ヘルペスウイルス研究を通じた疲労のメカニズムの解明を目的に研究を行っている。疲労研究は、疲労のメカニズムの解明など具体的な臨床利用も十分可能である水準まで進みつつある。疲労を含めた、脳科学分野の研究では、独自の研究の方向を得ることに成功しつつあり、予防法や治療法の開発研究への応用も図っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kobayashi N, Nishiyama T, Yamauchi T, Shimada K, Suka M, Kondo K, Yanagisawa H. Attenuation of human herpesvirus 6B reactivation by aging. *J Med Virol* 2019; 91(7): 1335-41. Epub 2019 Feb 27.
- 2) Suzuki K, Kobayashi N, Ogasawara Y, Shimada T, Yahagi Y, Sugiyama K, Takahara S, Saito T, Minami J, Yokoyama H, Kamiyama Y, Katsube A, Kondo K, Yanagisawa H, Aiba K, Yano S. Clinical significance of cancer-related fatigue in multiple myeloma patients. *Int J Hematol* 2018; 108(6): 580-7.

III. 学会発表

- 1) 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 運動負荷及びうつ病患者における疲労の分子機構 eIF2 α リン酸化関連シグナルの検討. 第14回日本疲労学会総会・学術集会. 福岡, 5月.
- 2) 岡直美, 小林伸行, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 乳酸が疲労メカニズムに与える影響の解析. 第14回日本疲労学会総会・学術集会. 福岡, 5月.
- 3) 小林伸行. (シンポジウム21: 精神神経疾患における加齢性変化の生理と病理) アルツハイマー病におけるDNAメチル化変化の意義. 第114回日本精神神経学会学術総会. 神戸, 6月.
- 4) 嶋田和也, 小林伸行, 岡直美, 高橋麻弓, 近藤一博. CMV潜伏感染タンパク質ORF152による先天性CMV感染症発症機序の解明. 第32回ヘルペスウイ

ルス研究会. 福岡, 6月.

- 5) 岡 直美, 小林伸行, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 脳に潜伏する HHV-6 はストレスを増幅してうつ病のリスクを上昇させる. 第 135 回成医学会総会. 東京, 10月.
- 6) 小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 繁田雅弘, 近藤一博. DNA メチル化量を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状出現機序の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 札幌, 10月.
- 7) Kobayashi N, Nishiyama T, Shimada K, Suka M, Yanagisawa H, Kondo K. Association between overtime of ordinary workers and human herpesvirus (HHV-) 6 and HHV-7 in saliva. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都, 10月.
- 8) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, Kondo K. Human cytomegalovirus (HCMV) latency-associated protein ORF152 induces neuropathogenesis of congenital CMV Infection. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都, 10月.

細菌学講座

講座担当教授：金城 雄樹	感染免疫学, 細菌学, 真菌学
准 教授：岩瀬 忠行	細菌学, 分子生物学
准 教授：杉本 真也	細菌学, 分子生物学
講 師：田嶋亜紀子	細菌学, 分子生物学
講 師：奥田 賢一	細菌学, 応用微生物学

教育・研究概要

I. 新規肺炎球菌ワクチンの開発

肺炎球菌は中耳炎, 肺炎や髄膜炎の主な起炎菌で, 菌体表層にある莢膜ポリサッカライドの構造の違いにより 100 種類近くの血清型に分類される。現在, 小児及び 65 歳以上成人に対し, それぞれ 13 価結合型ワクチン及び 23 価ポリサッカライドワクチンが定期接種に用いられている。小児ではワクチンの導入により侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率の一定の減少を認めた。しかし, 13 価ワクチンに含まれない血清型が顕著に増加していることから, 幅広い感染防御効果をもたらすワクチンが求められている。現在, 血清型に依存しない感染防御効果が期待される新規肺炎球菌ワクチンの開発に産学連携で取り組んでいる。

II. カンジダ眼内炎の解析

カンジダ属は粘膜や皮膚の常在真菌で, 院内での菌血症の主な原因となる (カンジダ血症)。カンジダ血症の合併症の 1 つにカンジダ眼内炎があり, 適切な治療が行われないと失明に至る可能性がある。カンジダ血症に合併するカンジダ眼内炎の発症及び病態は十分に解明されておらず, その病態を反映したマウスモデルも構築されていなかった。国立感染症研究所の阿部雅広研究員及び宮崎義継部長との共同研究にて, *Candida albicans* 及び non-*albicans Candida* (*Candida glabrata* と *Candida parapsilosis*) を用いて, マウス眼内炎モデルを構築した。本モデルを用いた解析にて, *C. albicans* が non-*albicans Candida* と比較して, 眼内への侵襲性が高いことを見出した。また, *C. albicans* は眼内にて増殖して炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導し, 好中球や炎症性単球の眼内への集積をもたらすことで眼内炎をひきおこす可能性が示唆された。