

課題番号	LS002
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成 25 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	病原体媒介節足動物におけるトレランス機構の解明
研究機関・ 部局・職名	東京慈恵会医科大学・医学部・教授
氏名	嘉糠 洋陸

**1. 当該年度の研究目的**

フィラリア、バベシア症、マalaria、西ナイル熱および日本脳炎等の疾患は、蚊やダニ、ハエなどの節足動物によって媒介される病原体由来の感染症であり、畜産動物や人間に対して世界的に大きな脅威となっている。これらの感染性疾患の多くは、その病原体保有動物(リザーバー)が家畜や野生動物であることから、節足動物(ベクター)によって橋渡しされるカテゴリーの人獣共通感染症として注目されている。これら寄生虫やウイルス、細菌の感染拡大の可能性は否定できず、それらに関わる基盤研究の重要性は年々増している。この病原体媒介節足動物を生物学的に俯瞰すると、極めて興味深い生命現象が見出される。それは、病原性微生物を体内に有するにも拘わらず、自身は病気にならないという点である。当該年度では、ベクターが不顕性感染や潜伏感染を示す状態であることに着目し、モデル生物を駆使して各種シグナル経路によって制御される新規感染防御反応「トレランス」のメカニズムを解析する。

**2. 研究の実施状況**

「トレランス」による感染防御反応のメカニズムを解析する目的で、ヒト感染性小形条虫(*Hymenolepis nana*)と中間宿主・甲虫コクヌストモドキ(*Tribolium castaneum*)による感染実験モデルを確立した。終宿主(ヒト、マウス)から排出された小形条虫卵は中間宿主であるコクヌストモドキの体内に侵入すると、腸内で孵化し、ただちに腸壁を通過し、体腔において擬嚢尾虫へと成長する。擬嚢尾虫は終宿主への感染性をもつが、驚くことに宿主昆虫の体内から排除されることはない。擬嚢尾虫感染自体は中間宿主に致死を誘導しない。上記のトリボリウムを中間宿主とした小形条虫感染実験系において、逆遺伝学的アプローチにより条虫感染に関与する中間宿主側遺伝子を探索した。主要なシグナル伝達経路を構成する98個の遺伝子について、二本鎖RNAを微量注入し、遺伝子機能が減衰したトリボリウム個体を作成した。小形条虫感染後の擬嚢尾虫数を指標に、スクリーニングを実施したところ、JAK/STAT経路が感染コンピテンシーを低下させていることが明らかとなった。そこで①感染 vs 非感染、および②感染(野生型個体) vs 感染(*STAT92E* ノックダウン個体)の条件において、トリボリウム中腸から採取したRNA試料を用いてRNAseq解析を実施した。その結果、20個の遺伝子(カテプシンL(3個)、セリンプロテアーゼ(4個)、variable lymphocyte receptor 等)がJAK/STAT経路依存性かつ条虫感染時に、その発現を変化させること、さらにその中に含まれる複数の遺伝子が、実際に条虫感染のコンピテンシーを制御していることを明らかにした。

**3. 研究発表等**

様式19 別紙1

<p>雑誌論文 計6件</p>	<p>1) Nei Y, Obata-Ninomiya K, Tsutsui H, Ishiwata K, Miyasaka M, Matsumoto K, Nakae S, <u>Kanuka H</u>, Watanabe N, and Karasuyama H. “GATA-1 regulates the generation and function of basophils.” <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 110: 18620–18625 (2013)</p> <p>2) Obata-Ninomiya K, Ishiwata K, Tsutsui H, Nei Y, Yoshikawa S, Kawano Y, Minegishi Y, Ohta N, Watanabe N, <u>Kanuka H</u>, and Karasuyama H. “The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths.” <i>J Exp Med</i> 210: 2583–2595 (2013)</p> <p>3) Teshima T, Onoe H, Kuribayashi-Shigetomi K, Aonuma H, Kamiya K, Ishihara H, <u>Kanuka H</u>, Takeuchi S. “Parylene mobile microplates integrated with an enzymatic release and handling of single adherent cells.” <i>Small</i> 10: 912–921 (2014)</p> <p>4) Aonuma H, Badolo A, Okado K, <u>Kanuka H</u>. “Detection of Mutation by Allele-Specific Loop-Mediated Isothermal Amplification (AS-LAMP).” <i>Methods Mol Biol</i> 1039: 121–127 (2013)</p> <p>5) Yoshimura A, Koketsu M, Bando H, Saiki E, Suzuki M, Watanabe Y, <u>Kanuka H</u>, Fukumoto S. “Phylogenetic comparison of avian haemosporidian parasites from resident and migratory birds in northern Japan.” <i>J Wildl Dis</i> 50: 235–242 (2014)</p> <p>6) Teshima T, Onoe H, Aonuma H, Kuribayashi-Shigetomi K, Kamiya K, Tonooka T, <u>Kanuka H</u>, Takeuchi S. “Magnetically responsive microflaps reveal cell membrane boundaries from multiple angles.” <i>Adv Mater</i> 26: 2850–2856 (2014)</p> <p>(掲載済み一査読有り) 計6件</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計14件</p>	<p>Kiyoshi Okado, <u>Hiroataka Kanuka</u> “Odor-based mechanical transmission of bacteria by fly feces”第2回アジア太平洋ショウジョウバエ研究集会(韓国)平成25年5月13–15日</p> <p>Kiyoshi Okado, <u>Hiroataka Kanuka</u> “Odor-based mechanical transmission of bacteria by fly feces”EMBO 病原体媒介節足動物国際会議(ギリシャ)平成25年7月15–19日</p> <p><u>嘉糠洋陸</u>「ショウジョウバエから知る病原体機械的媒介メカニズム」第85回日本遺伝学会(横浜)平成25年9月19–21日</p> <p>吉村文、岡戸清、波田一誠、丹羽隆介、福本晋也、<u>嘉糠洋陸</u>「フィラリアの生活環における環境応答性トランジション」第11回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム(長崎)平成25年10月2–3日</p> <p>齊木選射、青沼宏佳、長尾健児、福本晋也、坂内慎、<u>嘉糠洋陸</u>「マラリアをモデルとした重症化と宿主血中アミノ酸ダイナミクスの相関解析」第73回日本寄生虫学会東日本支部会(東京)平成25年10月12日</p> <p>吉村文、岡戸清、波田一誠、丹羽隆介、福本晋也、<u>嘉糠洋陸</u>「フィラリアの生活環における環境応答性トランジション」第7回蠕虫研究会(神奈川)平成25年11月15–16日</p> <p>横山卓也、浅野和仁、渡邊直熙、友安慶典、<u>嘉糠洋陸</u>「中間宿主昆虫の小形条虫へのコンピテンシーと JNK 経路の相関」第7回蠕虫研究会(神奈川)平成25年11月15–16日</p> <p>岡戸清、<u>嘉糠洋陸</u>「ショウジョウバエをモデルとした病原体機械的媒介メカニズムの解明」第36回日本分子生物学会(神戸)平成25年12月3–6日</p> <p>齊木選射、青沼宏佳、長尾健児、福本晋也、坂内慎、<u>嘉糠洋陸</u>「マラリアをモデルとした重症化と宿主血中アミノ酸ダイナミクスの相関解析」第36回日本分子生物学会(神戸)平成25年12月3–6日</p> <p>伴戸寛徳、岡戸清、Wamdaogo M. Guelbeogo, Athanase Badolo, 青沼宏佳、福本晋也、N’ Fale Sagnon、<u>嘉糠洋陸</u> “Intra-specific diversity of midgut bacteria in <i>Anopheles</i> mosquito defines <i>Plasmodium</i> transmission capacity” 第42回日本免疫学会(千葉)平成25年12月11–13日</p> <p>横山卓也、Ramila P. Parajuli, 相沢智康、河野敬一、出村誠、友安慶典、<u>嘉糠洋陸</u> “Innate immune response against tapeworm infection in intermediate host” 第42回日本免疫学会(千葉)平成25年12月11–13日</p> <p>Kiyoshi Okado, <u>Hiroataka Kanuka</u> “Odor-based mechanical transmission of bacteria by fly feces” Keystone 国際会議 Mechanisms and Consequences of Invertebrate-Microbe Interactions(米国)平成26年1月26–30日</p> <p>Takuya Yokoyama, Ramila P. Parajuli, Tomoyasu Aizawa, Keiichi Kawano, Makoto Demura, Yoshinori Tomoyasu and <u>Hiroataka Kanuka</u> “Genetic dissection of interaction between intermediate host and human tapeworm in red flour beetle, <i>Tribolium castaneum</i>” Keystone 国際会議 Mechanisms and Consequences of Invertebrate-Microbe Interactions(米国)平成26年1月26–30日</p> <p>手島 哲彦、尾上 弘晃、青沼 宏佳、<u>嘉糠 洋陸</u>、竹内 昌治「微小プレートを用いた寄生虫の宿主細胞侵入過程の多角度共焦点観察」第83回日本寄生虫学会(愛媛)平成26年3月26–28日</p> <p>専門家向け 計14件</p>

様式19 別紙1

	一般向け 計0件
図書 計1件	実験医学「感染症 “死の病原体”に前線で挑むサイエンス」(羊土社・企画／嘉糠洋陸)2013年12月号 Vol.31 No.19
産業財産権 出願・取得状況 計0件	(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件
Webページ (URL)	内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム 寄生虫系3課題合同 HP “寄生虫感染症制御への新しいタクティクス” <a href="http://jikei-tropmed.jp/nextindex.html">http://jikei-tropmed.jp/nextindex.html</a>
国民との科学・技術対話の実施状況	本事業について、寄生虫学関連3課題間(帯畜大・西川義文准教授、三重大・岩永史朗准教授)で「高大連携やスーパーサイエンススクールの枠組みを活用し、中高校生を対象とする研究アウトリーチ活動」について以下のように協力し実施した。 ・東京学芸大学附属世田谷中学校課外活動 平成25年9月13日(東京慈恵会医科大学)「寄生虫に触れてみよう！」参加者:24名(生徒と引率教諭)
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	読売新聞 平成25年5月23日付「寄生虫は任せろ」
その他	TBS JNN報道特集「マダニ感染症 SFTS とは？」平成25年4月13日放送(VTR出演)

4. その他特記事項

国立大学法人 帯広畜産大学 原虫病研究センターならびに東京慈恵会医科大学 熱帯医学講座スタッフ等の協力により、本プログラムを推進している。

## 実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	134,000,000	99,300,000	34,700,000	0	0
間接経費	40,200,000	29,790,000	10,410,000	0	0
合計	174,200,000	129,090,000	45,110,000	0	0

## 2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	32,440	34,700,000	0	34,732,440	34,732,440	0	0
間接経費	1,897,137	10,410,000	0	12,307,137	12,307,137	0	0
合計	1,929,577	45,110,000	0	47,039,577	47,039,577	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	12,134,353	病原体定量解析関連機器、分子生物学実験機器、試薬等
旅費	4,456,770	研究打ち合わせ、学術講演、学会参加旅費
謝金・人件費等	17,184,399	ポストドクトラルフェロー及び臨時研究職員人件
その他	956,918	印刷費、論文掲載料、国民との対話費用
直接経費計	34,732,440	
間接経費計	12,307,137	
合計	47,039,577	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
サーモインローケーター6 一式	CY09109	1	946,942	946,942	2013/6/10	東京慈恵会医科 大学
リアルタイム濁度測定 装置一式	Loopamp EXIA	1	2,945,250	2,945,250	2013/7/4	東京慈恵会医科 大学
キアケンTissueLyser II 一式	TissueLyser II	1	1,049,895	1,049,895	2013/7/24	東京慈恵会医科 大学