

## 最先端・次世代研究開発支援プログラム

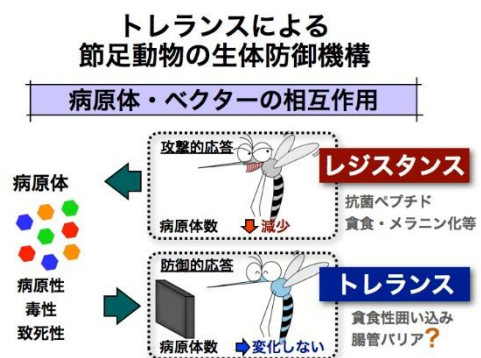
## 事後評価書

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

## 【研究目的】

フィラリア、バベシア症、マラリア、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、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。本研究は、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新規感染防御反応「トレランス」のメカニズムを解明することより、新しいベクターコントロール法開発の基盤とするものである。

なぜ病原体が媒介節足動物の免疫などの生体防御反応から逃れ、またその病原体を持つベクター自身が病気にならないのか、長らく不明のままであった。ヒトや節足動物の感染防御応答は大きく二種類の異なる性質に分類される。一つは、病原体を積極的に排除するための「レジスタンス (resistance)」、もう一方は、感染個体に与えられる病原体によるダメージを制御するための「トレランス (tolerance)」である（本項図）。病原体を媒介する節足動物では、このトレランス機能が他の動物よりも優れていると予想されるため、逆にこのトレランス能力を人為的に減弱させることに成功すれば、病原体の伝播をコントロールすることが可能になると考えられる。本研究は、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新規感染防御反応「トレランス」のメカニズムを解明することより、新しいベクターコントロール法開発の基盤とするものである。本研究課題では、トレランス制御を『場』として捉え、その1. 部品（シグナル伝達）2. 挙動（経時的観察）3. 外挿（ベクター種での保存性）を対象とした研究を展開する。また、この『場』をウィンドウに4. 場のスペクトラム（特異性・多様性）を検証し、各種媒介節足動物の性状、および各種病原体との相互作用を新しい角度から検証する。以上の研究により得られるベクター・病原体間相互作用プロセスの分子基盤は、蚊、ハエ、ノミやシラミなど節足動物を媒体とした疾病に対し、ベクター自体が保有するトレランス機構を調節する方法の探索を通して、感染症の制圧を目指す基礎研究プラットフォーム形成につながることを期待される。



【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>本研究課題は様々な感染症を媒介する節足動物における病原体による障害を制御する「トレランス」の機構を解明する事を目的としており、魅力的な発想、目標が評価されて開始された意欲的な研究である。この研究代表者ならではの研究アプローチによる興味深い研究成果が上げられた。特に、予想外の成果として、中腸内細菌叢による腸管バリアでのトレランス制御の発見や腸管バリアでのトレランス分子メカニズムの解析などはこの研究課題の成果として大きくアピールできるものである。途中段階においては年度ごとの計画の達成状況をもう少し説明すべきであったが、研究計画に従って着実に研究を進めると言うスタイルではなく、しっかりした研究体制を構築した上での研究の自由度の高さが独自性のある優れた成果につながったと評価できる。今後の更なる発展を期待したい。</p>	

② 目的の達成状況	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 所期の目的が</li> <li>( <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった )</li> </ul>	
<p>本研究課題は研究代表者自身が見出した、トレランスにストレス応答性キナーゼである p38 が関わっている事を出発点としたものであり、①研究代表者が既に構築済みの“遺伝子強制発現ライブラリー”(異所発現トラップ法)を活用したスクリーニング法によるトレランス関連遺伝子候補同定、②「ハマダラカ-齧歯類マラリア原虫感染系」をもとに、病原体媒介節足動物における一次防御組織である中腸の構造とそれによる腸管バリア機能に注目した、トレランス制御性の病原体動態解析、③「コクヌストモドキ-小形条虫感染系」を導入し、同定されたトレランスシグナル伝達遺伝子群を平行に解析することにより、相補的かつ効率的な研究解析、④西アフリカのブルキナファソやナイジェリア等の病原体媒介感染症流行地域におけるトレランス現象の検討、などの目標が遂行されている。中間評価で指摘した大規模なショウジョウバエ(5,000系統)を用いたスクリーニング計画などについての進捗は依然不明確であるが、一方で、オーセンティックな媒介ベクターであるハマダラカやコクヌストモドキを用いた実験研究を展開して、当初計画になかったアプローチから、網羅的な遺伝子解析によりCタイプレクチン遺伝子が同定され、また、機能的に関連することも証明されたことなど、優れた成果が上がった。Dmp38b から得られたCタイプレクチンに関する情報以外にも、小形条虫の系で得られたJAK/STATシグナル伝達遺伝子のトレランスへの関与が見つかっている。このように、ハマダラカの腸内細菌が及ぼす「トレランス」への影響など、今後の発展が期待される成果も上がっており、総合すると当初目標は達成したと評価できる。</p>	

### ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

種々の組み合わせの宿主媒介昆虫と寄生虫を用いた解析は他の研究グループにはなかなか実現が困難な事と考えられ、腸管バリアのトレランスに関する役割とそれに関わる遺伝子群の同定は研究代表者のグループがリードしていると言える。

当初の研究計画にはないが、コクヌストモドキとヒト感染性小型条虫を用いた系はトレランスに関わる遺伝子を探索するには非常に適した実験系と言える。この実験結果から JAK/STAT 経路に関わる Hopscotch や STAT の機能低下により、小型条虫の感染がコクヌストモドキにとって致死になる点は興味深い。この現象とトレランスの関係を直接結んで良いのかは今後の問題であるが、研究の一つの節目になると考えられる。また、ハマダラカ中腸内のセラチア菌の存在が与えるマラリア原虫に対するトレランス増進という観察結果は新規性を持つのみでなく、マラリア対策におけるベクターコントロールの新しい戦略開発につながる成果である。

このようにハマダラカとマラリア、および小形条虫と甲虫の系を確立し、種々の分子遺伝学的な手法を応用して各遺伝子の機能解析を可能としているので、これによって見出された遺伝子群も含めて、先進性優位性が認められる。

### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

昆虫媒介性感染症はウイルスから寄生虫まで幅広く存在し、昆虫と病原体の間の種あるいは種内系統特異性は厳密であることが多い。しかしそのメカニズムはほとんど明らかになっていないので、本研究課題による成果の感染症研究分野への寄与は大きい。予防、駆虫、防虫などの面においてもその与える効果は多大と考えられる。

ベクターコントロールは効果的なワクチンのないデング熱などの対策には最も効果的な方法であり、この点は薬剤耐性株の出現が最大の問題となっているマラリアなども同様である。本研究の成果は基礎生命科学の面ばかりでなく、社会実装の面からも大いに期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (■行われた ・ □行われなかった)

興味深い研究成果が得られたが、当初の研究計画に記載のない実験系が突然行われる等、新しい分野の特徴とは言え、一つ一つの計画をしっかりと遂行して、その結果を吟味し、それを踏まえて次に進むと言った研究の進め方が望まれる。

研究組織はポスドクおよび研究補助員を配し、またブルキナファソ、ナイジェリアなどマラリア流行地の共同研究者も参画しており、研究代表者のマネジメント能力の高さが判る。助成金の使用も適切であり、問題はない。ただ、西アフリカでのフィールド活動も含んでいるとあり、今後応用への期待も高いので生物多様性条約における ABS 対応や関係する MTA についての配慮も必要であろう。

論文に関しては査読のある専門誌に 14 件公表しており、会議発表も専門家向け 26 件と十分な努力を行っている。NEXT プログラムにおける寄生虫関連の 3 つの研究課題と連携し、毎年高校生に体験授業と実習を行った点は非常に優れたアウトリーチ活動である。