

② 保健学部

47. 超高磁場 fMRI による身体バランスの危機認知に応答する神経機構の同定

③ 総合政策学部

48. Does CLIL Promote Equivalent Content Gains as L1 CBI Courses?
49. 女性のキャリア意識に関する研究－日・タイ比較考－
50. 日本における中国人居住者の中国伝統文化意識の研究

④ 医学研究科

51. 企業健診における CCD 特異的 IgE 抗体測定の有用性に関する検討
52. 非小細胞肺癌から小細胞肺癌への形質転換現象とリプログラミング現象との関連性の検討
53. 薬剤耐性菌感染症に対するファージ療法の確立に向けた基礎的研究
54. トランスポーター遺伝子変異と尿酸代謝異常
55. ミトコンドリアによる新たなマラリア感染免疫制御機構の解明
56. 抗マラリア活性化化合物の評価研究
57. 抗マラリア活性化化合物の in vivo 評価
58. 甲状腺癌の細胞増殖シグナルにおけるアデニル酸シクラーゼの機能
59. 脂肪組織を基軸とした新たな妊娠マラリア病態発症機構の解明
60. 三日熱マラリアの病態重症化機構の解明
61. バキュロウイルス筋肉内接種によるマラリア防御免疫誘導機序の解明
62. Helicobacter pylori 感染に関する基礎的研究

47. 超高磁場 fMRI による身体バランスの危機認知に応答する神経機構の同定

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
跡見 友章	保健学部理学療法学科	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
菊池 吉晃	首都大学東京	教授	MRI の計測と高次脳機能解析
久原 重英	保健学部診療放射線技術学科	教授	MRI の計測と解析
小林 邦典	保健学部診療放射線技術学科	特任教授	MRI の計測と解析

キーワード

fMRI, 身体バランス, 危機認知

研究分野

総合領域

1. 共同研究の目的

近年社会的問題となっている高齢者の転倒恐怖感のように、身体バランス制御の破綻はヒトの高次な認知機能や行動にも影響を与える。一方で身体バランス制御と高次脳機能との関係性に関する研究は方法論的制限により少ない。申請者らは fMRI による先行研究にて、実際に不安定なバランス課題を経験した場合に、身体バランスが不安定な動画の提示によって、身体の危機認知に関する脳領域が活動することを示した (Atomi T, Kikuchi Y, 2014)。本研究では、バランス課題未経験の被験者に対して、先行研究同様の刺激動画を用いて運動イメージを行う条件で脳活動を計測し、先行研究の結果と比較する。

2. 共同研究の内容・計画

1. 研究の概要

本研究では、身体バランスの不安定性を表す刺激動画に対して、「動作観察課題と運動イメージ課題の併用」により能動的に自己投影する条件で活動する脳領域を確認する。

2. 対象者：健全な右利き成人男性 30 名

3. 課題：身体バランスの安定性に関する 2 種類の刺激動画を提示した際の脳活動を含む生理反応および主観的データを計測する。

4. 計測項目：①脳活動 (fMRI)、②生理データ (心電図・呼吸)、③主観的データ (アンケート)

5. 解析：

①fMRI：解析ソフト SPM10 を用いて脳活動の解析および相関解析などを実施する。

②生理データ：呼吸リズム・心拍のパターンについて解析を実施する。

③主観的評価：各アンケート結果に対して ANOVA や多重比較などの統計解析を行う。

④脳活動と主観評価との関係：各計測結果に対して、回帰分析や主成分分析により脳活動との相関解析などを行い、最終的に各系間における主幹評価と脳活動における身体バランスの危機認知に関わる相互作用的メカニズムの形成について明らかにする。

なお、本研究は倫理委員会に申請済みであり、承認後に研究を開始する。

3. 研究成果 (経過)

■研究の進捗状況

1.fMRI 撮像パラメータの確認と調整について：

跡見・小林・久原にて予備実験を実施し、実験に必要な撮像パラメータが井の頭キャンパス保有の MRI (Cannon medical system) にて撮像可能であることを確認した。

2.fMRI 実験提示動画について：

動画編集ソフトを用いて跡見が刺激動画を編集し、作成した。

3.実験にて使用する主観評価アンケートについて：

跡見が作成した。

4.fMRI 撮像と解析について：

跡見・小林にて予備実験を実施し、fMRI 撮像、データの書き出しと変換、解析ソフトによる脳画像解析の一連の実験系について確認した。

③ 総合政策学部

48. Does CLIL Promote Equivalent Content Gains as L1 CBI Courses?

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
マルコム フィールド	杏林大学総合政策学部	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
北島勉	杏林大学総合政策学部	教授	Co-researcher, evaluate data, evaluate content and outcomes
Paul Fairclough	Khon Kaen University, KKU International College	Chair, Lecturer	Chief researcher KKU, evaluate data, evaluate content and outcomes, coordinate implementation
Taraa Mouthuratanna	Khon Kaen University, KKU International College	Lecturer	Co-researcher, evaluate data, evaluate content and outcomes, IT advisor

キーワード

learning, content acquisition, CLIL, CBI, second language learning

研究分野

Educational Learning Research

1. 共同研究の目的

(1) 同じ学習内容を学んだ後の評価は、母国語での CBI 学習者と CLIL 学習者に違いがあるのか？つまり、CBI と比べ、CLIL では同等の習得が得られるのか？(2) CLIL 学習者は、CBI 学習者と比較した場合、理解やスキルが得られるのか？もしそうであれば、(3) 語学的要素を身につけるための学習方法は、同時に大学レベルでのコンテンツを身につけるのには不十分ではないか？また、(4) 学習者が L2 で得た学びを領域間で容易に転換できる証拠はあるか？これは、世界トップレベルの研究プロジェクトです。

2. 共同研究の内容・計画

日本(杏林大学とコンケン大学を含め)は、英語力の向上のための様々な教育プログラムやメソッドを検討しています。CLIL(内容言語統合型学習)がその一つです。この研究では、母国語での CBI(内容重視の教育法)と比較することで CLIL のコンテンツ学習の有効性を調査します。外国語能力における CLIL の研究はなされてきましたが、大学レベルの教育でコンテンツの習得において CLIL の効果に関する証拠が乏しいことは、日本の CLIL 提唱者たちが主張してきました。日本とタイの大学の学生にとって、CLIL には問題があります。大学教育に進む学生のほとんどが、大学レベルでの学術的内容に従事するのに十分な外国語力を持ち合わせていないのです。よって、この教育方法を扱うリサーチが極めて重要です。この研究では、それぞれのグループにおける学習前後での知識や能力を比較します。(1) 同じ学習内容を学んだ後の評価は、母国語での CBI 学習者と CLIL 学習者に違いがあるのか？つまり、CBI と比べ、CLIL では同等の習得が得られるのか？

3. 研究成果(経過)

We conducted an investigation into a Pharmaceutical Biotechnology university course. We compared learning between two groups: students enrolled in the Biotech course taught in the first language, and those enrolled in the same course taught in English (international Program). The language used differentiated the programs; content, assessment, pedagogy and teachers remained as close to the same as possible. No changes were made to either course to conduct the study. We implemented a pre-test, mid-semester test and end of semester test. The data from our preliminary foray into the unknown has shown statistical significance in learning differences that are maintained; however, learning gains as a percentage are equivalent. We conducted

several research meetings both before the study and after, and an additional meeting to report the findings to KKUPS. We will publish the findings at the 26th Conference on Learning in the U.K. in July 2019. We plan to implement a wider study now we have identified patterns and concerns from this study. The implications from this study have ramifications for Kyorin University.

49. 女性のキャリア意識に関する研究－日・タイ比較考－

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
木村有里	総合政策学部	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
宇田 美江	青山学院女子短期大学 現代教養学科	准教授	主に、木村がタイ、宇田が日本を 対象とした調査分析を行う

キーワード

女性のキャリア形成、職業観、女性人材活用、日・タイ比較

研究分野

総合領域

1. 共同研究の目的

タイ女性の就業率はASEAN域内でも高レベルで64%（日本は46%）、女性の上級管理職の割合も38%と高水準である。一方、日本では「女性が輝く社会づくり」「女性管理職2020、30%」などの目標が掲げられているものの、女性の就労状況が厳しいことは周知の事実である。この差異の要因の一つに、日・タイ女性、特に大学以上の学位を持つ高学歴女性の抱く将来像や人生設計、職業観に違いがあるのではないかと考え、調査を行うことにした。

2. 共同研究の内容・計画

平成30年9月までに、木村、宇田それぞれが日・タイの高学歴女性の就労に関する状況をまとめた上で、31年3月までに日・タイの女性が、いつ頃、どのようにキャリア意識を形成するのかについて、実証研究を行いたい。具体的には、女子大学生へのアンケート調査、20代女性社員へのインタビュー調査などを予定している

尚、研究係わる諸経費は、木村・宇田それぞれの所属大学における研究費を使用するため、共同研究費としては申請しない。施設利用については、図書館、木村研究室の使用をお願いしたい。学部講義への登壇もお願いする予定。

3. 研究成果（経過）

日本・タイの女性トップマネジメントのキャリア形成における発達のネットワークの役割と影響について、取締役経験のある女性数人に対し、インタビュー調査を実施し、まとめている途中である。

発達のネットワークとは、個人のキャリア促進を支援してくれるような幅広い支援関係で、メンタリングを含む上位概念である。個人のキャリア促進のために行動してくれる人びとをディベロッパーと呼ぶ。女性トップマネジメントのこれまで歩んできたキャリアを段階に分け、各段階でどのような発達のネットワークを持ち、ディベロッパーはどのような役割（機能）を果たしているのかを検討している。

また、平成30年度杏林大学出版助成をうけた『新版・ストーリーで学ぶマネジメントー組織・社会編ー』（田中信弘、木村有里編著）に、宇田は女性キャリアに関する章を、木村はダイバーシティマネジメントに関する章を分担執筆した。

50. 日本における中国人居住者の中国伝統文化意識の研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
劉迪	総合政策学部	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
孫海英	北方工業大学（中国）	准教授	日本に居住する中国人の中国伝統文化意識についての調査とその結果分析などを協力する

キーワード

華僑華人子女 中国語教育 中国語教室 東京 23 区

研究分野

地域社会・政治学

1. 共同研究の目的

東京都内の中国語教室はおよそ 228 カ所あり、数多くの中国語教室が華僑華人子女向けの子供の中国語の言語能力を維持させたり、レベルアップさせたりするのに大変重要な役割を担っている。本研究は東京 23 区に分布されている中国語教室の全体像を把握し、また、増加しつつある華僑華人子女の母国語教育の需要やニーズに応じて、中国語教室がどのように子供向けの中国語教育を行っているか、どのような特色あるコースを設定しているかなど、子供の学習効果を上げる教学手段や教育法などを明らかにしたいと思う。

2. 共同研究の内容・計画

この研究は主に東京都に設立されている中国語教室を考察対象とし、教室における子供向けの中国語教育に関係する科目の設定や教材、または、講師の配置、及び学習者の学習効果を挙げる教育法などについて調査を行い、東京都内の中国語教室における子供向けの中国語教育の現状を把握したいと思う。

- 1) 2018 年 4 月 中国語教室における子供向けの中国語教育の現状を把握するためには東京都内にある中国語教室を 20 カ所を選定し、主に、中国語教室の講師の配置状況、使用される教材、開設される授業科目やコース、通っている学生の状況などについて調査を行いたいと思う。
- 2) 2018 年 5 月 調査結果を分析し、研究発表を行う。
- 3) 2018 年 6 月～12 月 調査結果や研究発表に基づいて論文を完成する上、投稿する。
- 4) 2019 年 1 月～2 月 研究報告を完成する。

役割分担 劉迪：日本華人華僑社会の中国語教育の歴史及び教育組織の知識の提供

孫海英：言語学の知識の提供・調査

共同：分析・報告のまとめ

3. 研究成果（経過）

日本では、華僑・華人の人数は年々増加していく傾向が示されている。日本法務省の在留外国人統計（旧登録外国人統計）によると、東京都においては 2013 年 12 月に行われた調査では中国で義務教育を受けなければならない年齢にある 6 歳～15 歳の児童数は 7056 人であるが、2017 年 12 月に行われた調査では 10404 人になり、ここ五年間、3345 人増加したことが分かる。

本研究は東京都及び周辺三県に散見されている中国語・中華文化などを教授する週末学校・教室を調査の対象として、今、華文教育の現状はどうなっているか、また、週末学校・教室の直面する難題などをまとめてみた。調査期間中、下記の調査・研究発表を行った。

調査校の連絡

2018年3月、電話で調査校を連絡したり、華文教育協会のご支援の下で、代表者等のコネクションを通じて調査校を連絡した。

インタビュー調査

2018年4月～5月、同源中国語学校、睦新中文学校、富士中英文小学校、長城学院、大成中文、e-china、博文中文教室といった7校にインタビューした。9万字ぐらいの文字データにした。

研究発表

2018年6月2日、「新時代与日本华文教育学术研讨会」に参加し、『東京23区華文週末学校調査』を報告した。

インタビュー調査

2018年6月～7月、CJC中国語教室、china walker中国語教室、立志中国語教室、万里中国語学院、東京泉学校、宇賢教育学院、花漾漢語といった7校にインタビューした。

2018年8月、インタビューの内容を文字データにする。

2018年9～10月、6校のインタビューを完成する。

東京都及び周辺三県の華文教育の教育実態の一般調査と量的分析

2018年11月～12月、アンケート調査の配布と収集をする。

2019年1月～3月、アンケート調査の結果の分析をする。

④ 医学研究科

51. 企業健診における CCD 特異的 IgE 抗体測定の有用性に関する検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
横井 秀格	耳鼻咽喉科学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
川田 往嗣	耳鼻咽喉科学	助教 (任)	データ解析
櫻井 裕之	薬理学	教授	データ解析アドバイス
齋藤 康一郎	耳鼻咽喉科学	教授	データ解析アドバイス
大沢 琢雄	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社	LD 事業本部 事業開発部長	特異的 IgE 抗体の測定とデータ解析

キーワード

花粉症、特異的 IgE 抗体、Cross-reactive Carbohydrate Determinant (CCD)、企業健診

研究分野

アレルギー

1. 共同研究の目的

これまで、花粉症患者ならびに果物・植物性の食物アレルギー患者において、特異的 IgE 抗体価と臨床症状が一致しない、いわゆる False Positive の原因の一つの花粉や野菜に共通する糖鎖 Cross-reactive Carbohydrate Determinant (CCD) に対する IgE 抗体の影響を調べてきた。その中で、今後昆虫に対する抗原の影響が示唆されているために追加検討するため。

2. 共同研究の内容・計画

〈研究の実施期間〉 2018 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日

〈研究の対象〉 調査研究対象：シダックス株式会社にて上記期間中に健診を受けた患者を対象にする。いずれも本学の倫理委員会の承認を得た上で、本試験の内容と趣旨について十分な説明を受け、理解かつ同意の得られた患者のみを対象とした。〈研究の方法〉 シダックス株式会社の 2015 年度健康診断対象者の内、本研究の参加に同意した受診者を対象として、スギ、ヒノキ、カモガヤ、ブタクサ、ハウスダスト、小麦、大豆、MUXF、Bromelain、HRPO、Ascorbate oxidase に対する特異的 IgE 抗体をシーメンス HCD (株) にて測定し、各抗体の保有率およびアンケートによる症状の有無と CCD 抗体の保有率を検討した。その結果、ブタクサにおいて 30%弱、CCD が検査における偽陽性に関与することが示唆された。今後、上記にて得られた余剰血清を用いて昆虫抗原の検査に及ぼす影響を解析する。

〈予想される結果〉 これまで昆虫抗原のアレルギー性検査における結果の検討が詳細になされていない。本研究を通して、花粉、昆虫および穀物アレルギー特異的 IgE 抗体検査への CCD 関与が明らかになれば、アレルギー患者に対する診断精度の向上が期待されるだけでなく、患者に対する治療方針の決定や服薬ならびに生活指導において非常に有意義であると考えられる。

3. 研究成果 (経過)

受診者：347 名 (男 252 名、女 95 名、年齢分布 17 歳～68 歳)

測定項目：以下の特異的 IgE 抗体 スギ、ヒノキ、カモガヤ、ブタクサ、ハウスダスト、小麦、大豆、MUXF、Bromelain、HRPO、ASOD

結果：2017 年の報告内容に追加して、カモガヤ、ブタクサ、小麦、大豆特異的 IgE 抗体の陽性率は、花粉症なしの群において CCD 陽性群の値が顕著に高く、ブタクサ、小麦、大豆は、女性の陽性率が少なくとも男性の 2 倍以上認められた。ブタクサ、小麦、大豆は、女性において CCD による偽陽性の影響が大きいと示唆された。

これらのデータを 2018 年 6 月 22 日-24 日に開催されます、第 64 回日本アレルギー学会学術総会の際にて発表した。現在、データをまとめて論文作成中である。

52. 非小細胞肺癌から小細胞肺癌への形質転換現象とリプログラミング現象との関連性の検討

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
菅間 博	病理学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
矢澤卓也	独協医科大学・病理学	教授	分子病理学的解析、免疫組織化学的解析
佐藤華子	独協医科大学・病理学	講師	分子病理学的解析、免疫組織化学的解析
藤原正親	杏林大学・病理学	准教授	分子病理学的解析、免疫組織化学的解析

キーワード

肺癌、小細胞癌、非小細胞癌、形質転換、リプログラミング

研究分野

病理学

1. 共同研究の目的

EGFR 遺伝子変異のある肺腺癌患者への Tyrosine kinase inhibitor 投与により、腺癌細胞に小細胞癌への形質転換が惹起されるとの報告が近年相次いで報告されている。また我々は非小細胞肺癌細胞への POU 遺伝子導入により小細胞肺癌への形質転換を起こすことに成功し、その過程でリプログラミング現象が引き起こされていることを *in vitro* において確認した。本共同研究では、複合型小細胞肺癌/大細胞神経内分泌癌組織において、同様のリプログラミング現象が惹起されているか否かについて検討することを目的とする。

2. 共同研究の内容・計画

小細胞肺癌、大細胞神経内分泌癌、および複数の組織型を示す神経内分泌肺癌(複合型小細胞肺癌/大細胞神経内分泌癌)の組織切片を用い、リプログラミングに関与する分子の転写産物に対するプローブを用いた *in situ hybridization* を行うことにより、リプログラミング現象の有無について検討する。対照には肺腺癌、肺扁平上皮癌の組織切片を用いる。

3. 研究成果(経過)

EGFR 遺伝子変異のある肺腺癌患者への tyrosine kinase inhibitor 投与により、腺癌細胞から小細胞癌への形質転換が惹起されるとの報告が相次いでいる。また我々は非小細胞肺癌細胞への POU 遺伝子導入により小細胞肺癌への形質転換が起こることを見出し、その過程においてリプログラミング現象が引き起こされていることを *in vitro* 実験により確認している。本年度は、上記現象を形態的に証明する方法を確立するため、リプログラミングに関わる long non-coding RNA (lncRNA) の発現について、癌組織における同定を試みた。小細胞癌細胞へと形質転換した非小細胞癌細胞を NOD-SCID マウスに皮下移植し、形成された腫瘍から組織標本を作成し、当該 lncRNA に対する *in situ hybridization* を行なったところ、良好なシグナル検出が認められた。

53. 薬剤耐性菌感染症に対するファージ療法の確立に向けた基礎的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
松田 剛明	救急医学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
丹治 保典	東京工業大学生命理工学院	教授	ファージの分離・提供・解析
宮永 一彦	東京工業大学生命理工学院	教授	ファージの分離・提供・解析
神谷 茂	保健学部	教授	ブドウ球菌属菌の解析
大西 宏明	医学部・臨床検査医学	教授	ブドウ球菌属菌の分離・提供
花輪 智子	医学部・感染症学	准教授	臨床分離株の解析、ファージの活性測定

キーワード

黄色ブドウ球菌・バクテリオファージ・ファージ療法・MRSA・MSSA

研究分野

感染症学

1. 共同研究の目的

バクテリオファージ（以下ファージ）は宿主特異性が高く、感染宿主である細菌を溶菌し死滅させる一方で、ヒトの細胞には影響を与えない。現在の細菌感染症の治療は抗菌薬によるものが中心であるが、耐性菌の増加により新たな治療法の開発が必要となっている。

本研究ではファージ療法の確立を目的とし、治療に適したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を溶菌するファージのライブラリーを構築する。

2. 共同研究の内容・計画

〔研究内容〕MRSA 臨床分離株等を用いてファージを単離し、溶菌活性、宿主域等を基にスクリーニングを行い、治療に適したファージライブラリーを構築する。

〔計画〕MRSA を中心に黄色ブドウ球菌の臨床分離株 120 株の遺伝型、バイオフィーム形成能を検討し、実験に用いる株を選別する。都市下水処理場（東京都）の下水流入水より採取したファージを単離し、スクリーニングにより宿主域の広いファージを得る。さらに病原遺伝子、薬剤耐性遺伝子を含むファージを除き、広い宿主域をもつ安定なファージを選別し、これらの性状について解析を行う。

3. 研究成果（経過）

これまで丹治教授らが単離、解析した 2 種のファージ（phiSA012 および phiSA039）を用いて解析を行ってきた。しかしメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）臨床分離株のうち、市中感染型 MRSA（CA-MRSA）で高感受性を示したのが 47% の菌株であったことから、丹治教授、宮永助教が新たなファージを下水流入水より単離した。その一つを phiMR003 と命名し、宿主域を検討したところ、104 株の臨床分離株中、102 株に高い溶菌活性を示した。また 13 株の表皮ブドウ球菌を用いて検討した結果、すべて非感受性であった。次にマウスの背面に作成した創傷部位にファージと菌を同時投与することで *in vivo* における効果を調べた。その結果、感染 2 日目には MRSA のみ投与した群で 109 cfu/wound の菌が検出されたのに対し、ファージ投与群の菌数は 4×10^5 cfu/wound であった。また、組織の病理学的検討を行った結果、ファージ投与群では、多核白血球などの炎症性細胞の浸潤が顕著に低かった。

上記の通りマウス創傷部位において phiMR003 投与の MRSA 感染予防効果が見られたことから、平成 31 年度には感染成立後にファージの投与を行い、その治療効果を検討する予定である。

54. トランスポーター遺伝子変異と尿酸代謝異常

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
櫻井 裕之	薬理学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
市田 公美	東京薬科大学	教授	研究取りまとめ
藤田 恭子	東京薬科大学	講師	変異体の作製、輸送実験
三輪 裕幸	東京薬科大学	助教	発現細胞の作製、輸送実験
木村 徹	薬理学	学内講師	トランスポーター遺伝子解析
田中 弦	薬理学	助教	卵母細胞での発現、輸送実験

キーワード

尿酸、トランスポーター、高尿酸血症、低尿酸血症

研究分野

薬理遺伝学

1. 共同研究の目的

血清尿酸値は、尿中への尿酸排泄能と尿酸産生量によって決定される。尿酸は、腎臓に発現する種々のトランスポーターにより再吸収、分泌が行われることが報告されてきた。しかし、それぞれのトランスポーターが実際の腎尿酸輸送に寄与するのかは十分に明らかにされていない。本研究では、現実におこりうる尿酸動態異常の機序を明らかにする。

2. 共同研究の内容・計画

尿酸代謝異常疾患を持つ患者の末梢血からゲノム DNA を抽出する。目的とするトランスポーター遺伝子のエクソンおよびエクソン-イントロン境界領域を増幅できるプライマーを設計し、ダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定する。当該遺伝子に変異ないしアミノ酸置換を伴う多型が同定された場合には、site-directed mutagenesis 法により、患者において同定された変異を持つトランスポーター遺伝子を作成し、適切な遺伝子発現系（アフリカツメガエル卵母細胞、あるいはほ乳類培養細胞）を用いてその尿酸輸送活性を測定する。

3. 研究成果（経過）

腎臓における尿酸排泄は、種々のトランスポーターが尿酸輸送し分泌・再吸収することで、調節されている。本研究では、これらトランスポーターによる尿酸輸送や代謝系の解析を通じて、尿酸動態及び代謝異常の機序を明らかにする。尿酸代謝異常疾患を持つ患者からゲノム DNA を抽出し、尿酸トランスポーターである URAT1 並びに GLUT9 の遺伝子の塩基配列を、ダイレクトシーケンシング法により決定した。その結果、URAT1 の多型を複数種類同定した。このうちアミノ酸の変異を伴う URAT1 の変異体の遺伝子を 3 種類（365A>G, 1376T>G, 1241T>C）、site-directed mutagenesis 法により作成した。作成した遺伝子を鋳型に mMACHINE T7 Transcription kit を用いて cRNA を合成し、MEGAclear Transcription Clean-Up Kit で精製、アガロース電気泳動法で純度を確認した。その後、精製した cRNA をアフリカツメガエル卵母細胞にインジェクションして、その尿酸輸送活性を測定した。その結果、365A>G, 1376T>G の輸送は Wilde type に比べて大きく低下していたが、1241T>C については輸送能の大きな変化は確認されなかった。

55. ミトコンドリアによる新たなマラリア感染免疫制御機構の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
井上 信一	感染症学教室	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
林 純一	筑波大学・生命環境科学系	名誉教授	データ解析
中田 和人	筑波大学・生命環境科学系	教授	データ解析
新倉 保	感染症学教室	学内講師	感染実験、免疫細胞の機能解析
石川 香	筑波大学・生命環境科学系	助教	マウス病態解析

キーワード

マラリア、ミトコンドリア、活性酸素、エネルギー産生、防御免疫

研究分野

寄生虫免疫学 分子細胞生物学

1. 共同研究の目的

生体内の免疫細胞がその機能を発揮する状況において、免疫細胞内のミトコンドリアによるエネルギー(ATP)産生やその際に漏出する活性酸素種(ROS)がどのように関与するのかを解明する。特に、マラリア原虫感染における宿主免疫応答に注目する。マラリア原虫感染により引き起こされる免疫病態の発症機構、もしくはマラリア感染防御免疫の獲得機構におけるミトコンドリアの関与を詳細に検討する。本研究では、個体レベルでの解析に加えて個々の免疫細胞を細胞レベルと分子レベルで解析することで、そのメカニズムの解明まで研究を進める。

2. 共同研究の内容・計画

筑波大学の林・中田教授より譲渡された、2種類のミトコンドリア DNA 変異マウス(A11 mouse : ROS 過剰産生 ; Δ mito-mouse : 呼吸鎖複合体の ATP 産生機能低下)を活用して、ミトコンドリア由来の ROS や ATP エネルギーがマラリア原虫感染に与える影響を明らかにするため、A11 mouse や Δ mito-mouse にマラリア原虫 *Plasmodium berghei* を感染させる。強毒株の *P. berghei* ANKA を用いることでマラリア免疫病態発症への影響を調べる。また、弱毒株の *P. berghei* XAT を用いることでマラリア防御免疫の成立への影響を調べる。個々の感染個体より血清や各種免疫細胞を採取して機能解析実験(抗体産生・サイトカイン産生)をおこなう。さらに、機能変化が見られた免疫細胞の遺伝子解析をすることにより、そのメカニズムの解明の手がかりとする。

3. 研究成果(経過)

生体が免疫機能を発揮する際に、免疫細胞内のミトコンドリアが産生する活性酸素種(ROS)やATP エネルギーがどのようにして関与しているのかを解明することを研究目的とする。特に、マラリア原虫感染における宿主の免疫応答に注目する。本研究を進めるにあたり、筑波大学から、ミトコンドリア DNA 変異によりミトコンドリア活性酸素が過剰産生しているマウス(A11 マウス)とミトコンドリアエネルギー産生が低下するマウス(Δ mito マウス)分与された。ミトコンドリア由来 ROS 産生がマラリア原虫感染に与える影響を調べるため、強毒株マラリア原虫 (*Plasmodium berghei* ANKA)を A11 マウスと野生型マウスに感染させて、免疫病態を比較した。強毒株マラリア原虫の感染によって、野生型マウスと A11 マウスは共に全個体が死亡したが、A11 マウスで有意に寿命の延長がみられた。野生型マウスと比較して、A11 マウスではマラリア感染による強い炎症に起因する血液脳関門の破壊の度合いが低下し、さらには、脳組織に浸潤する IFN- γ 産生細胞数とグランザイム B 産生細胞数が低下していることが明らかとなった。研究代表者の井上信一が長崎大学に異動することから本研究課題を終了する。

56. 抗マラリア活性化合物の評価研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
新倉 保	感染症学	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
渡邊信元	理化学研究所 環境資源科学研究センター	ユニットリーダー	抗マラリア活性化合物の合成
井上信一	杏林大学 感染症学	学内講師	化合物の抗マラリア活性解析/作用機序解明

キーワード

抗マラリア活性、化合物、作用機序、薬剤開発

研究分野

寄生虫感染症

1. 共同研究の目的

マウスマラリア原虫を用いた化合物の抗マラリア活性等の評価

2. 共同研究の内容・計画

理化学研究所環境資源科学研究センターが独自に開発した化合物 XYZ を、マウスマラリア原虫を感染させたマウスに投与し、化合物 XYZ のマラリア原虫に対する増殖阻害活性及びマラリア感染マウスに対する延命効果等を評価する。さらに、マラリア原虫に対する増殖阻害活性が認められた化合物の作用機序を解明する。

3. 研究成果（経過）

理化学研究所環境資源科学研究センターが独自に開発した化合物 XYZ を、マウスマラリア原虫を感染させたマウスに投与し、化合物 XYZ のマラリア原虫に対する増殖阻害活性及びマラリア感染マウスに対する延命効果等を評価した。その結果、マラリア原虫の増殖を著しく阻害する化合物を見出した。今後、この化合物をリード化合物として、抗マラリア活性がより高い化合物を合成・作出し、抗マラリア活性を評価する予定である。

57. 抗マラリア活性化合物の in vivo 評価

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
新倉 保	感染症学	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
和田 章	理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研 究センター 非天然型アミノ酸技術研究チ ーム(横浜)	専任研究員	抗マラリア活性化合物の合成
井上信一	杏林大学 感染症学	学内講師	化合物の抗マラリア活性解析/作用機序解明

キーワード

抗マラリア活性、化合物、作用機序、薬剤開発

研究分野

寄生虫感染症

1. 共同研究の目的

マラリアのマウスモデルを用いた化合物の抗マラリア活性等の評価

2. 共同研究の内容・計画

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターで開発された化合物 XL に抗マラリア活性があることが示唆されている。そこで、マラリアのマウスモデルを用いて、この化合物 XL の抗マラリア活性をさらに詳細に解析し、マラリア原虫に対する増殖阻害機構を解明する。

3. 研究成果（経過）

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターで開発された化合物 XL に抗マラリア活性があることが示唆されている。そこで、マラリアのマウスモデルを用いて、この化合物 XL の抗マラリア活性を評価した。その結果、化合物 XL は、マラリア原虫の分裂体形成期に高い抗マラリア活性を有することが明らかとなった。今後、化合物 XL の投与経路や体内動態など詳細な解析を行うとともに、化合物 XL のマラリア原虫に対する増殖阻害機構を解明する予定である。

58. 甲状腺癌の細胞増殖シグナルにおけるアデニル酸シクラーゼの機能

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
菅間 博	病理学	教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
南学 正臣	東京大学医学系研究科・ 腎臓内分泌内科	教授	臨床病理学的解析
榎田 紀子	東京大学医学系研究科・ 腎臓内分泌内科	講師	臨床病理学的解析、内分泌学的解析
山本 浩之	東京大学医学系研究科・ 腎臓内分泌内科	4年 (RA)	臨床病理学的解析、分子病理学的解析
石井 順	独協医科大学・病理学	助教	分子病理学的解析
有益 優	杏林大学・医学部病理学	ポスドク	臨床病理学的解析、分子病理学的解析

キーワード

甲状腺癌、アデニル酸シクラーゼ、増殖シグナル

研究分野

病理学

1. 共同研究の目的

アデニル酸シクラーゼ (以下 AC) には 10 種類の isoform が知られているが、甲状腺における AC の isoform についての研究は少ない。甲状腺濾胞細胞から発生する甲状腺癌における AC の isoform の発現と機能については全く解明されていない。本研究では甲状腺癌における AC の isoform の発現を臨床病理学的に比較検討するとともに、その機能を特に増殖シグナルに着目して分子病理学的に明らかにする。

2. 共同研究の内容・計画

甲状腺濾胞癌、乳頭癌、低分化癌、未分化癌症例の病理組織標本を用いて、AC の各 isoform、細胞増殖ならびにホルモン機能に関与する分子の発現を臨床病理学的に検討する。

各種の甲状腺癌由来ならびに甲状腺濾胞細胞由来の培養細胞を用いて、AC の各 isoform の発現を遺伝子工学的に調節し、細胞増殖シグナルならびにホルモンシグナルに関与分子の変化を分子病理学的に検討する。

3. 研究成果 (経過)

分化型甲状腺癌である乳頭癌・濾胞癌について術後標本の免疫染色で、アデニル酸シクラーゼ 6 (AC6) は正常濾胞細胞と比較して強陽性を示し、AC6 は高分化癌で重要な役割を持つと考えられた。濾胞癌由来の細胞株である WRO・乳頭癌由来である TPC-1 のいずれも AC6 を miRNA でノックダウンすると野生型に比べ増殖率が著明に低下し、AC6 は増殖促進的に働くと考えられた。分化型甲状腺癌に対する Forskolin (FSK) 添加は cAMP 増加にも関わらず増殖抑制をきたすが、AC6 ノックダウンによる増殖抑制は FSK 添加の効果と相加的であった。WRO では、FSK 刺激による AKT・ERK・CREB のリン酸化亢進が見られたが、AC6 をノックダウンすると消失したことから、AC6 は PKA から MAPK 経路や PI3K 経路も介して細胞増殖に関わると考えられた。BRAFV600E 変異のない細胞に対しては Sorafenib のような直接的な MAPK 経路の抑制のみでは増殖抑制効果が限定的か無効であることが知ら

れているが、BRAFV600E 変異を持たない WRO・TPC-1 に対し AC6 のノックダウンは大きな増殖抑制効果を示し、かつ FSK の効果と相加的であった。分化型甲状腺癌では TSH 刺激が TSH 受容体レベルで伝達されないことが知られており、TSH 抑制療法の効果は限定的である可能性がある。その観点からも、AC6 の抑制により AKT・ERK・CREB といった複数の蛋白質を同時に抑制することが甲状腺癌細胞増殖に極めて有用である可能性が示唆された。

59. 脂肪組織を基軸とした新たな妊娠マラリア病態発症機構の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
新倉 保	感染症学	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
井上 信一	感染症学	学内講師	妊娠中のマウスマラリアモデルの病態解析
朝日 博子	感染症学	非常勤講師	妊娠中のマウスマラリアモデルの病態解析
福富 俊之	薬理学	助教	タンパク質解析
峯尾 松一郎	東京医科大学 分子病理学講座	実験助手	組織標本作成

キーワード

マラリア、妊娠、重症化、脂肪肝

研究分野

寄生虫感染症

1. 共同研究の目的

我々が独自に確立した妊娠中のマウスマラリアモデルを用いて、妊娠中のマラリアの病態重症化機序を明らかにする。

2. 共同研究の内容・計画

脂肪組織は、妊娠時にホルモンやアディポカインを分泌することで妊娠維持に関わる重要な内分泌組織である。妊娠中にマラリアに罹患すると流産や死産が多発することが報告されているが、脂肪組織と病態形成との関係は未だに多くの謎に包まれている。極めて最近、申請者は、妊娠マウスの脂肪組織には非妊娠マウスの脂肪組織と比較して7~8倍ものマラリア原虫感染赤血球が蓄積することを生体イメージング解析により見出した。得られた知見から、申請者は、妊娠マラリアでは脂肪組織に感染赤血球が蓄積することでアディポカインなどの分泌調節機能が破綻し、流産や死産が誘発されると推測した。そこで本研究では、脂肪組織への蓄積能を欠損させたマラリア原虫と比較プロテオームなどの手法を用いて、脂肪組織を基軸とした新たな妊娠マラリア病態発症機構の解明を目指す。

3. 研究成果（経過）

本研究では、感染赤血球の脂肪組織への蓄積と妊娠中のマラリア病態重症化との関係を明らかにすることを目的として、脂肪組織の比較プロテオーム解析を行った。

妊娠マウスの脂肪組織と非妊娠マウスの脂肪組織のタンパク質量を比較したところ、妊娠マウスの脂肪組織において、細胞分裂に関わる分子の著しい増加が認められた。これらの分子は内皮細胞において発現が高いことが知られている。これらの結果から、妊娠マウスの脂肪組織では血管新生が誘導されていることが示唆された。次に、強毒株マウスマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA を感染させた妊娠マウスの脂肪組織と非感染妊娠マウスの脂肪組織のタンパク質量を比較したところ、細胞分裂に関わる分子群の発現量に変化は認められなかった。一方、マラリア原虫を感染させた妊娠マウスの脂肪組織において、STAT1 や *Iig1* などの分子の著しい増加が認められた。これらの分子の増加は、IFN- γ receptor 1 (IFNGR1) を欠損した妊娠マウスで認められなかったことから、IFNGR1 依存的に誘導されていることが示された。これらの結果から、妊娠マウスの脂肪組織は炎症の惹起に関わることが示唆された。今後、妊娠マウスにおける脂肪細胞の形態や血管新生、免疫細胞の浸潤について組織学的解析などを行い、脂肪組織を基軸とした新たな妊娠マラリア病態発症機構の解明を目指す。

60. 三日熱マラリアの病態重症化機構の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
新倉 保	感染症学	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
朝日 博子	感染症学	非常勤講師	マラリア原虫培養条件の確立
井上 信一	感染症学	講師	マラリア原虫培養条件の確立
滝澤 始	内科学（I）	教授	実験材料の確保
皿谷 健	内科学（I）	講師	実験材料の確保
松田 剛明	救急医学	教授	実験材料の確保
河合 伸	総合医療学	教授	実験材料の確保
渡邊 卓	臨床検査医学	教授	実験材料の確保
本郷 偉元	武蔵野赤十字病院・感染症科	副部長	実験材料の確保
今村 顕史	がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科	部長	実験材料の確保
鯉淵 智彦	東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科	診療科長	実験材料の確保
城戸 康年	東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科	研修医	実験材料の確保

キーワード

三日熱マラリア、重症化、マラリア罹患者、継代培養

研究分野

寄生虫感染症

1. 共同研究の目的

三日熱マラリアの重症化機構を解明するための第一段階として、国内で発症したマラリア罹患者の血液から得た原虫を用い、三日熱マラリア原虫の継代培養法の確立を目指す。

2. 共同研究の内容・計画

近年になってインドやブラジルを中心に重症三日熱マラリアの症例報告が増加している。この三日熱マラリアの重症化機構は明らかにされていない。熱帯熱マラリア原虫は、継代培養法が確立されていることから、*in vitro* 実験系による病原性の解析等が可能である。実際に、本学感染症学講座寄生虫学部門においても、*in vitro* 実験系により、熱帯熱マラリア原虫の分化・増殖の分子機構を解析している。一方、三日熱マラリア原虫の培養系は未だに確立されていないため、三日熱マラリア原虫の病原性の解析は困難を極めている。そこで本研究では、三日熱マラリアの重症化機構を解明するための第一段階として、本学付属病院及び近隣の医療機関に来院したマラリア罹患者の血液から得た原虫を用いて、三日熱マラリア原虫の継代培養法の確立を目指す。

す。

3. 研究成果（経過）

本研究では、三日熱マラリアの重症化機構を解明するための第一段階として、本学付属病院及び近隣の医療機関に来院したマラリア罹患患者の血液から得た原虫を用いて、三日熱マラリア原虫の継代培養法を確立することを目的とした。本年度は、三日熱マラリア罹患患者の血液が得られなかったため、熱帯熱マラリア原虫を用いて引き続き継代培養の培養条件を検討した。また、昨年度、熱帯熱マラリア原虫の生殖母体を安定して誘導する実験系を確立できたことから、抗マラリア活性を有する化合物の生殖母体に対する影響について解析を進めた

61. バキュロウイルス筋肉内接種によるマラリア防御免疫誘導機序の解明

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
新倉 保	感染症学	学内講師	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
吉田栄人	金沢大学医薬保健研究域薬学系	教授	研究の統括
伊従光洋	金沢大学医薬保健研究域薬学系	准教授	バキュロウイルス、マラリア原虫の調整、データの解析

キーワード

マラリア原虫、スポロゾイト、バキュロウイルス、防御免疫、IFN 受容体、

研究分野

寄生虫学

1. 共同研究の目的

これまで、マラリア原虫スポロゾイトを肝臓に感染させたマウスにバキュロウイルスを筋肉内接種すると、原虫を完全に排除することを見出している。抗 Interferon (IFN) 抗体で中和するとバキュロウイルス接種によるマラリア原虫排除の効果がなくなることから、IFN のシグナル伝達経路によって原虫を排除しているものと推察される。そこで、IFN 受容体欠損マウスを用いて、バキュロウイルス筋肉内接種によるマラリア防御免疫誘導機序の解明に挑む。

2. 共同研究の内容・計画

本学実験動物施設にて、7-9 週齢の IFN- α 受容体欠損マウス (10 匹) と野生型のマウス (10 匹) にマラリア原虫のスポロゾイト 500-1000 匹 を感染させる。感染後 1 日目に、金沢大学で調整されたバキュロウイルスを IFN- α 受容体欠損マウス (5 匹) と野生型のマウス (5 匹) に筋肉内接種し、マウス体内のマラリア原虫数をモニタリングする。バキュロウイルス接種の対照として、PBS を IFN 受容体欠損マウス (5 匹) と野生型のマウス (5 匹) に筋肉内接種する。同様の実験を、IFN- γ 受容体欠損マウスを用いて行う。再現性を確認するために、上記の実験をそれぞれ 2 回以上繰り返す。

3. 研究成果 (経過)

バキュロウイルス筋肉内接種によるマラリア防御免疫誘導機序に IFN シグナル伝達経路が関わっているかどうかを明らかにするために、IFN- α 受容体欠損マウスと IFN- γ 受容体欠損マウスを用いて解析を行った。解析の結果、バキュロウイルス筋肉内接種によるマラリア防御免疫誘導機序には、IFN- γ 受容体のシグナル伝達経路が強く関わるということが明らかとなった。

62. Helicobacter pylori 感染に関する基礎的研究

研究代表者

氏名	所属	職名	役割分担
大崎 敬子	感染症学	准教授	統括

共同研究者

氏名	所属	職名	役割分担
米澤 英雄	感染症学	講師	メタゲノム解析
高橋 志達	ミヤリサン製薬株式会社東京 研究所	所長	データ解析補助
岡 健太郎	同上	副部長	データ解析

キーワード

Helicobacter pylori、萎縮性胃炎、胃内細菌叢

研究分野

感染症学

1. 共同研究の目的

Helicobacter pylori 感染について細菌生態学的研究を行う。本研究期間内には H. pylori 陽性および陰性の萎縮性胃炎および胃癌患者における胃内フローラを解析し、萎縮性胃炎および胃癌に関連する胃内細菌とその役割を明らかにする。

2. 共同研究の内容・計画

共同研究開始後から 2019 年 3 月次世代シーケンサーによる胃内細菌叢の解析(10 例)
2019 年 4 月から 6 月 これまで解析したデータの統合と比較解析
2019 年 7 月から 9 月 本研究で明らかにされる萎縮性胃炎の進行と胃内細菌叢の関係について論文投稿用のデータをまとめる。

3. 研究成果(経過)

Helicobacter pylori 感染について細菌生態学的研究を行っている。本研究期間内には H. pylori 長期持続感染スナネズミの胃内および腸内細菌叢の解析のため、動物から検体を収集した。集めた検体の DNA の精製を行った。今後、胃内細菌叢、腸内細菌叢の解析を実施する予定である。本研究は、平成 31 年度に継続して実施する。