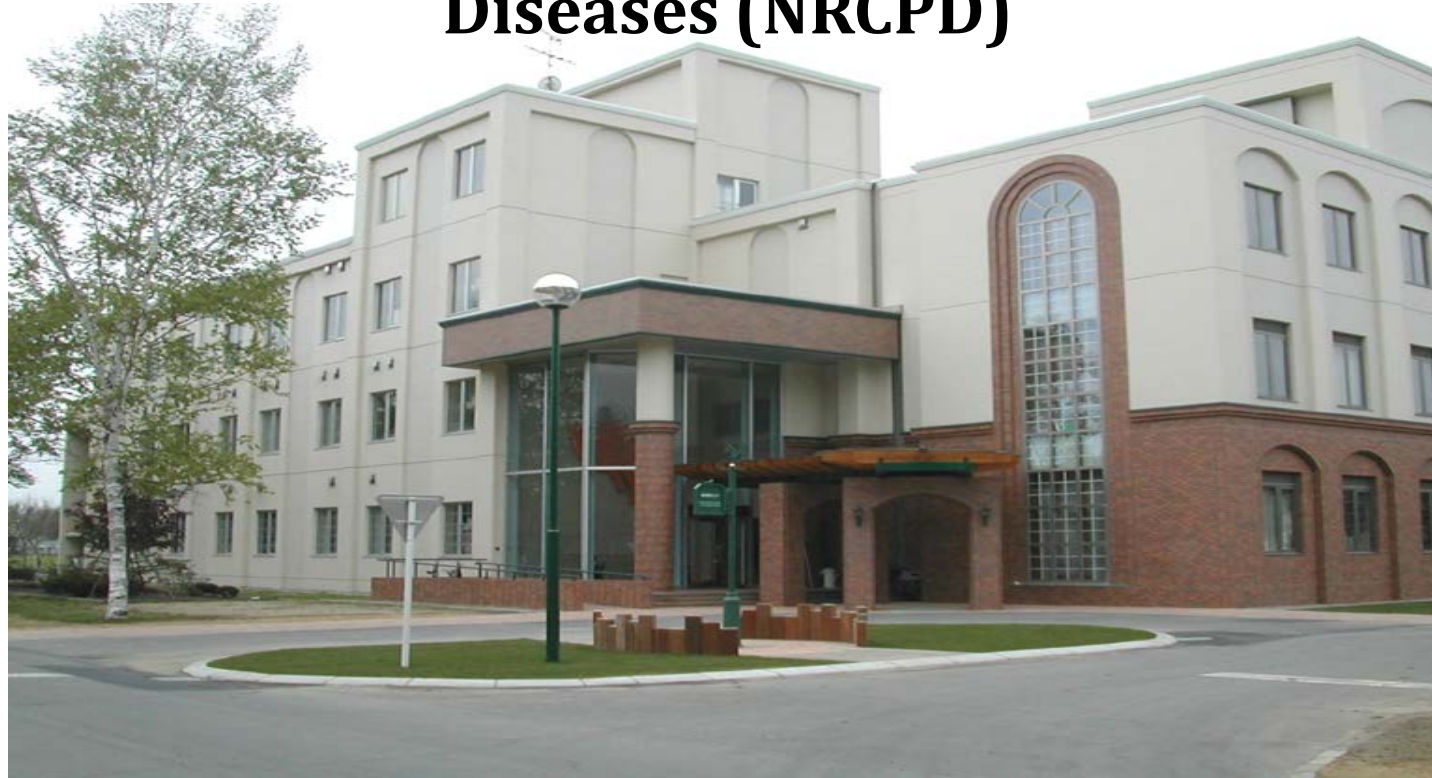


文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第31回 帯広畜産大学原虫病研究センター (2023.01.20)

12:05-12:10	帯広畜産大学原虫病研究センターの概要 センター長：河津信一郎教授
12:10-12:25	研究者発表 1. トリパノソーマ症制御に向けた経口治療・予防薬開発 菅沼啓輔助教 2. 宿主を支配する寄生虫トキソプラズマに挑む 西川義文教授
12:25-12:45	質疑応答

帯広畜産大学 原虫病研究センターの概要
「原虫病制圧に向けた国際的共同研究拠点」
**Overview of National Research Center for Protozoan
Diseases (NRCPD)**



沿革

原虫病分子免疫研究センター（学内共同利用施設）

- 1990年 6月 学内共同利用施設 分子免疫学分野新設
- 1992年 4月 細胞病態生理学分野（客員研究分野）新設
- 1993年 6月 研究棟新設（462m²）
- 1995年 4月 耐病性遺伝子工学分野新設
- 1995年10月 JICA研修プログラム開始
- 1997年 4月 節足動物衛生工学分野新設
- 1997年11月 研究棟増設（970m²）

原虫病研究センター（全国共同利用施設・共同研究拠点）

- 2000年 3月 全国共同利用施設 高度診断学分野・先端予防治療学分野新設
- 2002年 3月 研究棟増設（1730m²）
- 2002年10月 「21世紀COEプログラム」に選定
- 2005年 4月 進化生物学分野・遺伝生化学分野・国際獣疫学分野新設
- 2006年 3月 研究棟増設（1520m²）
- 2007年 6月 OIEリファレンスラボラトリーに認定
- 2008年 5月 OIEコラボレーティングセンターに認定
- 2008年10月 「グローバルCOEプログラム」に選定
- 2009年 6月 「原虫病制圧に向けた国際的共同研究拠点」に認定
- 2012年11月 寄付講座「生命平衡科学講座（白寿）」を開設
- 2013年 3月 地球規模感染症学分野新設
- 2017年 3月 「マダニバイオバンク整備とベクターバイオロジーの新展開」開始
- 2017年 3月 国際規格ISO17025認定を取得
- 2022年 4月 「原虫病研究センターの組織整備による創薬研究機能の強化」開始

組織構成員（令和5年1月現在）

	専任教員	11名
創薬研究部門	客員教員	1名
先端治療学分野	専門職員	1名
診断治療研究部門	博士研究員	11名
高度診断学分野	博士課程	15名
先端予防治療学分野	修士課程	7名
感染病理学分野	学部生	24名
国際連携協力部門	研究生	5名
地球規模感染症学分野	技術・事務補助員	13名
国際監視学分野	合計	88名
国際獣疫学分野	（外国人	35名）
寄付部門		
生命平衡科学講座（白寿）		（40%）

原虫病研究センターの目的と役割

設置の目的と役割：

我が国の獣医・畜産系大学で唯一の原虫病研究拠点として国内外の大学、関連省庁ならびに国際機関との連携を通じてヒトと家畜の原虫病の制圧に向けた先端研究を推進し人類の健康と福祉に寄与するとともに地球規模の課題である食糧安全保障に学術貢献すること。

原虫とは：

単細胞の真核生物（理科教科書で見る「ゾウリムシ」や「アメーバ」も原虫）。原虫細胞の構造はウイルスや細菌（バクテリア）より高等かつ複雑で、ヒトや動物の細胞と構造や機能が似ている。

原虫病とは：

ある種の原虫はヒトや動物に難治性の感染症、すなわち「原虫病」を引き起こす。原虫は宿主の免疫反応が届かない細胞内に侵入（寄生）し、媒介節足動物（昆虫）の力を借りて、次々と新しい宿主に移り移ってゆくなど、様々な手段で感染を広げる恐るべき病原体。

地球規模で考えると原虫病はヒトや動物の健康、および畜産物の生産に毎年莫大な被害を与え続けていて、新たな診断・予防・治療法の開発が強く望まれている。

原虫病研究センターの研究課題

基礎研究

- 宿主細胞への原虫侵入機構の解明
- 宿主免疫機構の解明
- 節足動物の原虫媒介機構の解明

診断法の開発

- 診断用抗原遺伝子の探索
- 組換え抗原と血清診断法の開発
- DNA診断法の開発

予防法の開発

- ワクチン用抗原遺伝子の探索
- 組換えワクチンの開発
- 新しいベクターとアジュバントの開発

治療法の開発

- 原虫特異な代謝経路の解明
- 分子標的治療薬の開発
- 天然物質由来の治療薬の開発

対策研究

- 研究成果の社会実装と対策応用

獣医学において重要な原虫病

バベシア病（大型ピロプラズマ病）
タイレリア病（小型ピロプラズマ病）
ネオスポーラ症
トリパノソーマ症（スーラ病）

医学において重要な原虫病

マラリア

人獣共通原虫病

トキソプラズマ症
クリプとスポジウム症
トリパノソーマ症（アフリカ睡眠病）

原虫を媒介する節足動物（昆虫）

蚊（マラリアを媒介）
マダニ（ピロプラズマ病を媒介）

施設・設備の概要

施設・設備の概要

動物実験施設（P3実験室、P2実験室、飼育室）、インセクトリウム室（節足動物実験飼育施設）、原虫株保存施設

主な用途

原虫株保存施設、病原体－ベクター宿主について、一貫した研究を可能とすることを目的に設置しており、このシステムは国内外随一である。

利用状況等

設置年月：平成12年4月
導入経費：720,300（千円）（うち国費：720,300（千円））
運転経費：14,200（千円）／年（光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む）

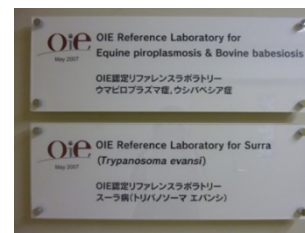
<利用の状況（令和3年度）>

- ・実稼働実績：合計約362.5日（8700時間）、稼働率 100%
- ・学内研究：7510時間（・・・課題）、年間使用人数 11907名
- ・学外研究：1190時間（・・・課題）、年間使用人数 4名
- ・主な利用機関：学内、および公募共同研究機関
- ・その他特徴的利用方法等：世界で唯一の原虫病に特化したOIEコラボレーティングセンター及びOIEリファレンスラボラトリーとして機能している。

<今後の計画>

- ・原虫株バンク機能の充実
- ・大動物P2実験施設の整備

イメージ図



施設・設備の概要

施設・設備の概要

- ・DNAシーケンサー 2 台
- ・共焦点レーザー顕微鏡 1 台
- ・質量解析装置 1 台
- ・マイクロアレイ解析システム 1 式
- ・セルソーター 1 台
- ・走査型電子顕微鏡 1 台
- ・テストストリップ製造システム 1 式
- ・フローサイトメーター 1 台
- ・透過型電子顕微鏡 1 台

主な用途

原虫病の研究を円滑に遂行することを目的に設置された解析機器設備一式が整備されており、本研究分野において国内トップクラスである。

利用状況等

設置年月 : 平成12年4月
導入経費 : 200,833 (千円) (うち国費 : 200,833 (千円))
運転経費 : 6,228 (千円) / 年 (光熱水料、整備・運転に係る人件費、備品費含む)

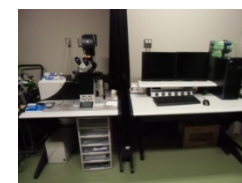
<利用の状況 (令和3年度)>

- ・実稼働実績 : 合計約226日 (1479時間)、稼働率 17.0%
- ・学内研究 : 1233時間 (・・課題)、年間使用人数 963名
- ・学外研究 : 246時間 (・・課題)、年間使用人数 164名
- ・主な利用機関 : 学内、および公募共同研究機関、その他国内外共同研究実施機関
- ・その他特徴的利用方法等 : 世界で唯一の原虫病に特化したOIEコラボレーティングセンター及びOIEリファレンスラボラトリーとして機能している。

<今後の計画>

- ・原虫株バンク機能の充実
- ・大動物P2実験施設の整備

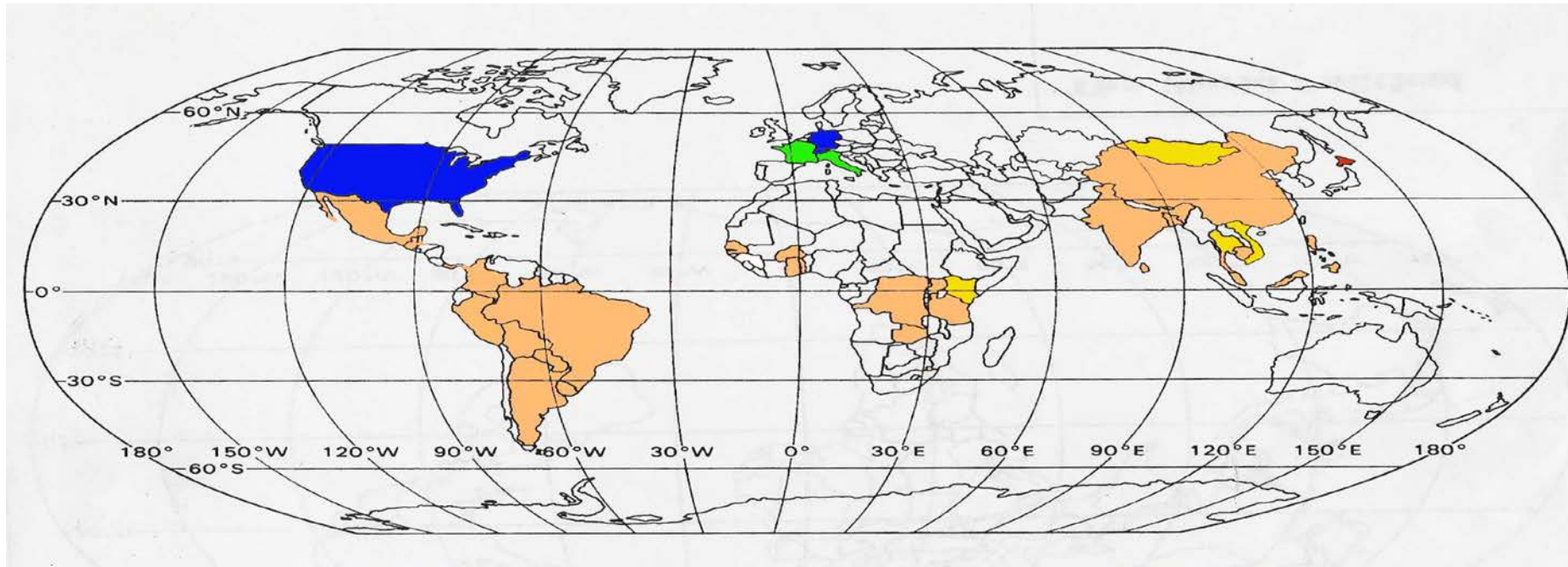
イメージ図



原虫病研究センター3つのミッション

- 原虫病の診断、治療、予防に関する**先端研究**
 - 共同利用・共同研究拠点
 - 拠点プロジェクト「原虫病研究センターの組織整備による創薬研究機能の強化」
- 原虫病の制圧及び監視体制構築による国際貢献
 - OIE collaborating center
 - OIE reference laboratory
- 原虫病に関する**研究者及び専門家の育成**
 - 大学院教育
 - JICA 集団研修
 - JICA草の根技術協力（ウガンダ）
 - JICA/AMED SATREPS（モンゴル）
 - JSTアジア・アフリカ拠点形成事業（アジア・アフリカ諸国）
 - JST二国間交流事業（スリランカ・ベトナム・チェコ）

JICA研修プログラム（1995～）受入実績 （累計43ヶ国232名）



C & S America 35

Brazil	6
Mexico	2
Colombia	6
Paraguay	5
Argentina	6
Panama	2
Bolivia	3
Guatemala	1
Peru	3
Uruguay	1

Asia & ME 105

Thailand	21	Cambodia	6
Mongolia	19	Indonesia	4
China	12	Samoa	2
Sri Lanka	10	Kirgiz	5
Vietnam	9	Malaysia	1
Philippines	6	Bangladesh	1
India	6	Iraq	1
Tajik	1	Palestine	1

Africa 92

Kenya	15	Swaziland	3
Zambia	10	Cote d'Ivoire	2
Burkina Faso	7	Guinea	1
Tanzania	7	Zaire	1
Ghana	7	Togo	1
Uganda	8	Senegal	1
Zimbabwe	4	Ethiopia	16
Nigeria	5	Botswana	1
DRC	3		

Invitation Program to Japan for International Animal Health measures by
Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine
帯広畜産大学 国際獣疫対策に関する本邦招へいプログラム

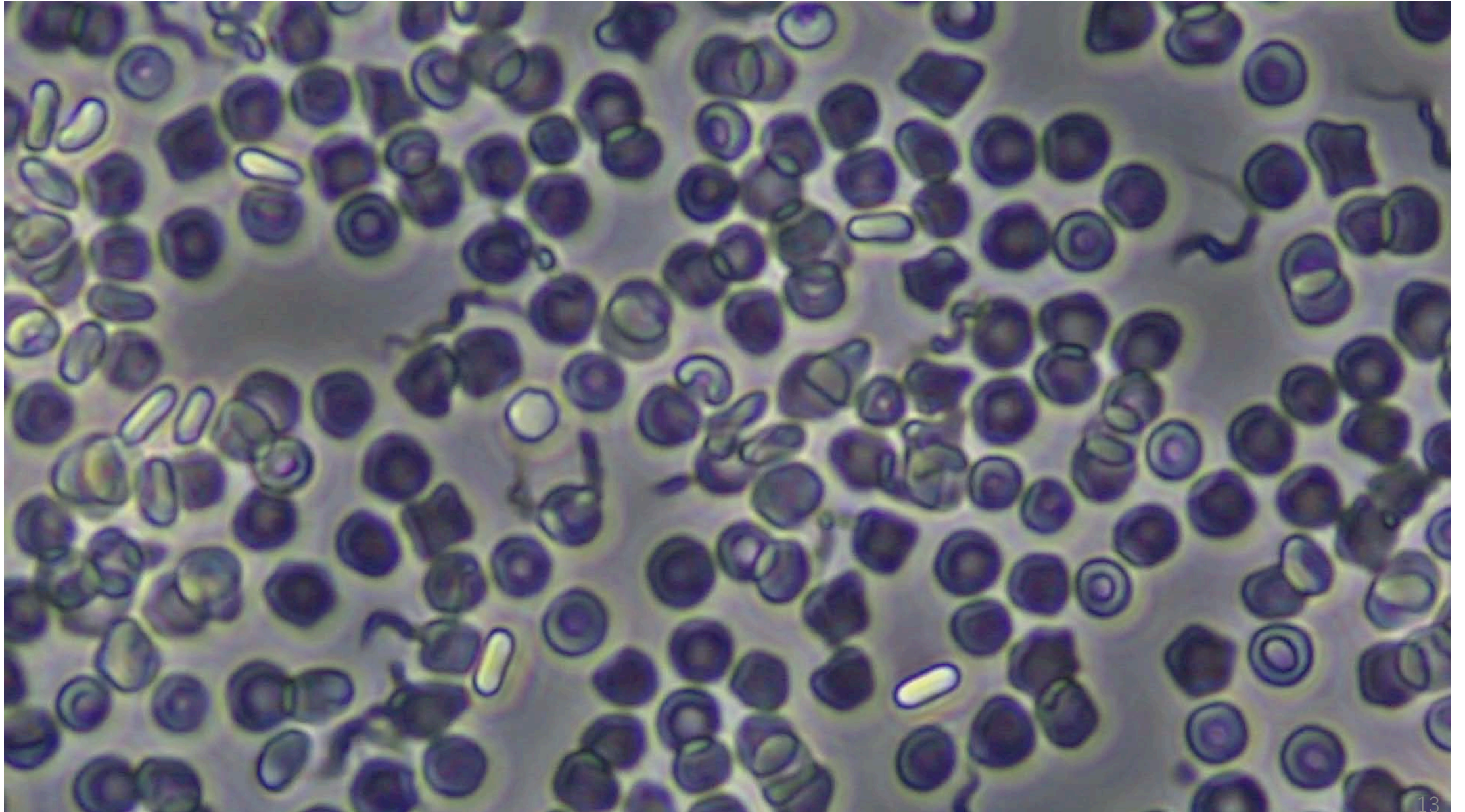


研究者発表

1. トリパノソーマ症制御に向けた経口治療・予防薬開発

菅沼啓輔助教

トリパノソーマ症の病原体：トリパノソーマ



ヒトと動物のアフリカトリパノソーマ症



(WHO/Science Photo Library)



(Photo by Dr. Tomas, PRY, 共同研究者)



(Photo by Dr. Kumar, IND, 共同研究者)



(モンゴルでの症例: JICA-AMED SATREPS)

睡眠病 (ヒトアフリカトリパノソーマ症)
ツェツェバエによって媒介
(生物学的伝播)

サハラ砂漠以南に限局

顧みられない熱帯病
人獣共通・動物由来感染症

T. b. gambiense (慢性型)
T. b. rhodesiense (急性型)

ナガナ (動物アフリカトリパノソーマ症)
ツェツェバエによって媒介
(生物学的伝播)

サハラ砂漠以南に限局

多種の哺乳類

T. congolense (病原性高い)
T. b. brucei
T. vivax (南米にも分布)

スーラ
吸血昆虫によって媒介
(機械的伝播)

全世界の熱帯・亜熱帯地域

多種の哺乳類

T. b. evansi

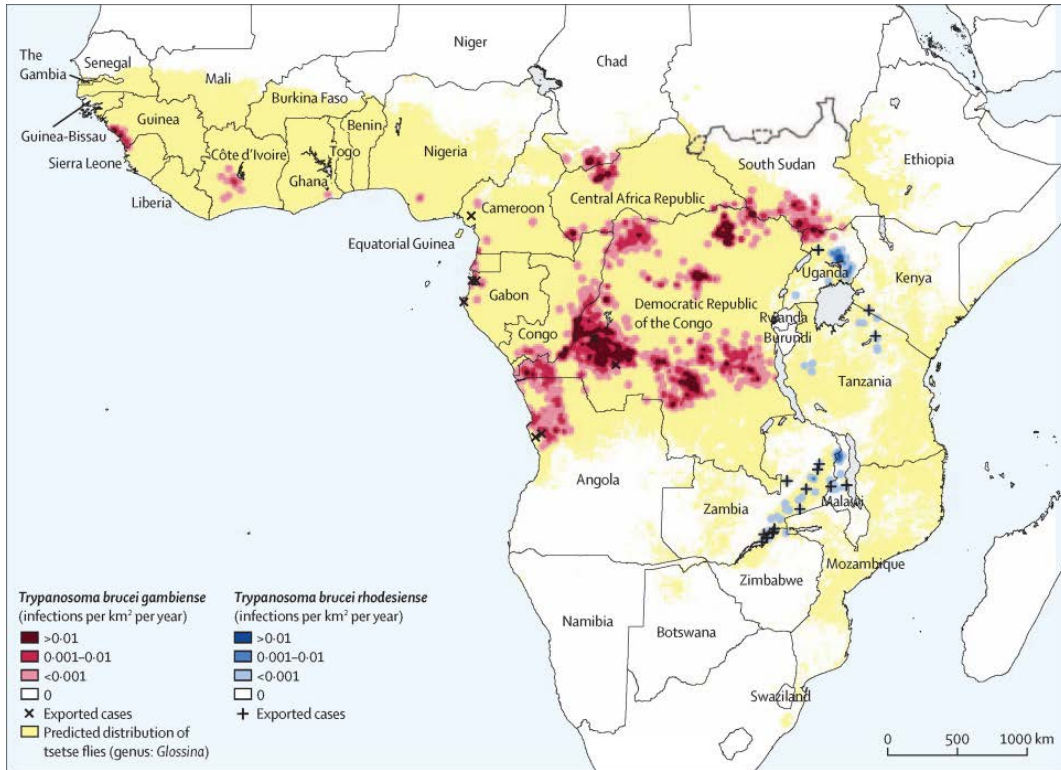
媾疫 (こうえき)
交尾感染
(機械的伝播)

全世界に (?)

ウマ属のみ

T. b. equiperdum

トリパノソーマ症感染リスクと経済被害推計



(Büscher *et al.*, 2010)

黄色：ツェツェバエ（媒介昆虫）の生息域＝感染リスクのある地域
赤・青：ヒトアフリカトリパノソーマ症発生地点

感染リスク（アフリカトリパノソーマ症）：

- **>6千万人のヒト**
- **>5千万頭のウシ**（+無数の中小家畜・野生動物）

被害推計（アフリカトリパノソーマ症）：

- **> 5,000件/年**の新規症例
- **> 300万頭/年**の牛の死
- **> 10億US\$/年**の牛の経済被害
- **> 3,500万ドーズ/年**の投薬
- **> 50億US\$/年**の土地利用機会喪失

(by FAO)

被害推計（その他の動物トリパノソーマ症の例）：

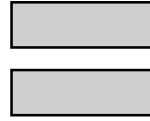
- *T. evansi*：最も被害の大きい家畜疾病@フィリピン
(Manuel, 1998)
- *T. vivax*：アウトブレイクで**1.6億US\$**の被害@ブラジル・ボリビアンタナール地方

(Sedil *et al.*, 1999)

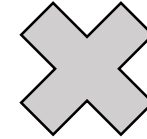
研究テーマ：

吸血節足動物によって媒介される**トリパノソーマ症**などの制御に関する研究

感染・発症のリスク



病原体の数



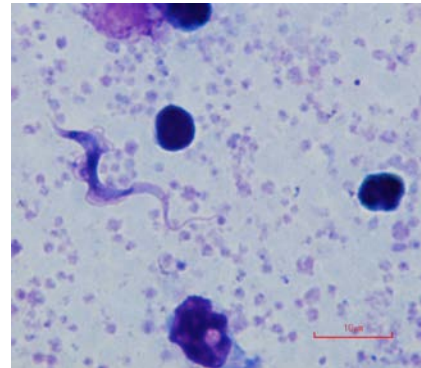
感染の頻度

トリパノソーマ症の現状把握
= 疫学調査



- 流行状況の把握
(Suganuma *et al.*, 2022など)
- 感染リスク因子の特定
(Yamazaki *et al.*, 2022など)
- 現地流行株の培養株樹立
(Suganuma *et al.*, 2016など)

病原体数の制御
= 治療・予防薬の開発研究



- *in vitro*でのスクリーニング, IC_{50} 産出
(Musimbwe *et al.*, 2021など)
- マウスモデルでの薬効の検証
(Suganuma *et al.*, 2022など)
- 大動物での薬効の検証
(Kennedy *et al.*, 投稿準備中)

媒介者の制御
= アブの生態学的研究



- 季節消長・環境要因の解析
(Suganuma *et al.*, 査読中)
- 保有病原体の探索
(Moeti *et al.*, 2017など)
- 誘引剤・忌避剤の開発
- 被害推計

トリパノソーマ症制御の問題点

- **人獣共通感染症**
→ 人と動物の両方を対策する必要性：One Health
- **有効なワクチンが存在しない**
→ 抗原変異のため、開発が困難：Open Innovation!
- **媒介節足動物の制御が困難**
→ 広大な土地で多種多様な吸血昆虫の制御は困難：Open Innovation!
- **現行治療薬の問題点**
 - 顧みられない熱帯病：製薬会社の開発意欲↓
 - 半世紀以上用いられる既存薬：薬剤耐性原虫の出現
 - 注射薬が中心：インフラ未整備な流行地域での使用リスク大
- **現在の重点的に取り組んでいる研究テーマ**
 - 安全確実に投薬可能な「**新規経口薬**」の開発
 - 流行地での疫学調査による「**感染リスク因子の同定と対策**」
 - 吸血昆虫の生態に基づく「**忌避剤・誘引剤**」の開発

現状：トリパノソーマ症の蔓延

動物由来感染症

- 野生動物・家畜が感染源

ヒトトリパノソーマ症

- 健康被害
- QOLの低下

家畜のトリパノソーマ症

- 牧畜放棄地の拡大
- 感染家畜の生産性低下

本研究のゴール 感染源である動物の対策に焦点を当てた トリパノソーマ症制御法の確立

野生動物が環境散布した化合物含有ベイトを摂食

→ 野生動物の感染率制御

- ヒト・家畜への感染リスク低下

ヒトトリパノソーマ症制御

- 汚染地域のQOL向上
- 家畜生産性改善による所得向上

【本研究】
経口投与可能な治療・
予防薬の開発

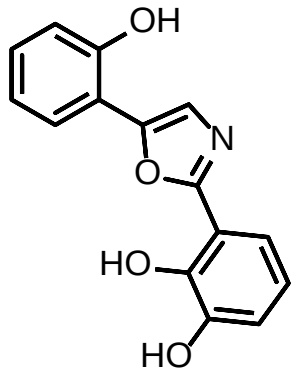
混和飼料

治療・予防薬混和飼料の家畜への給餌

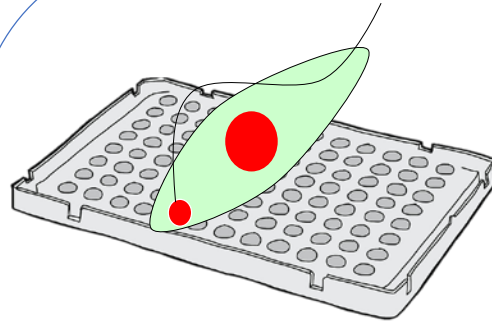
→ 家畜のトリパノソーマ症制御

- 牧畜放棄地の利用向上
- 家畜の生産性向上

抗トリパノソーマ化合物探索・薬効評価の流れ

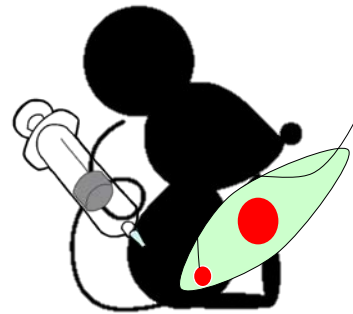


共同研究者
化合物などの提供



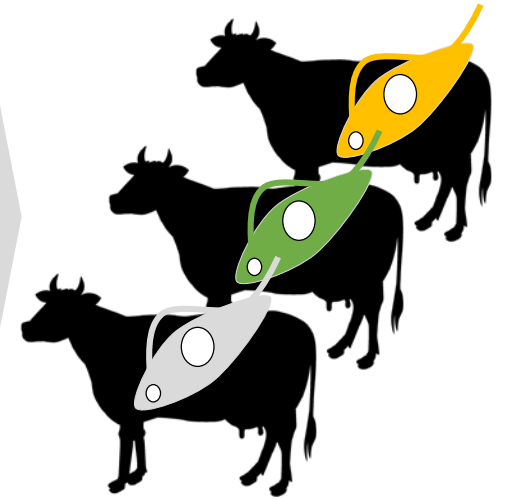
*in vitro*培養系での抗トリパノソーマ活性評価

- 各種トリパノソーマ
- スクリーニング
- 50%発育阻害濃度 (IC₅₀) の算出



マウスモデルでの薬効評価

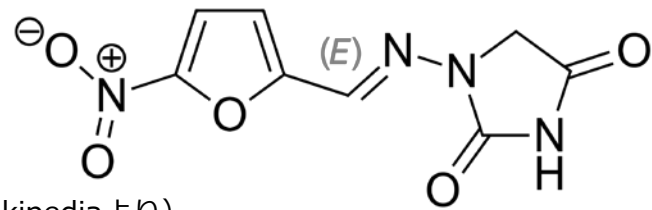
- 血中原虫数
- 生存率
- 病理学的解析



共同研究者
大動物での試験

研究室での実施内容

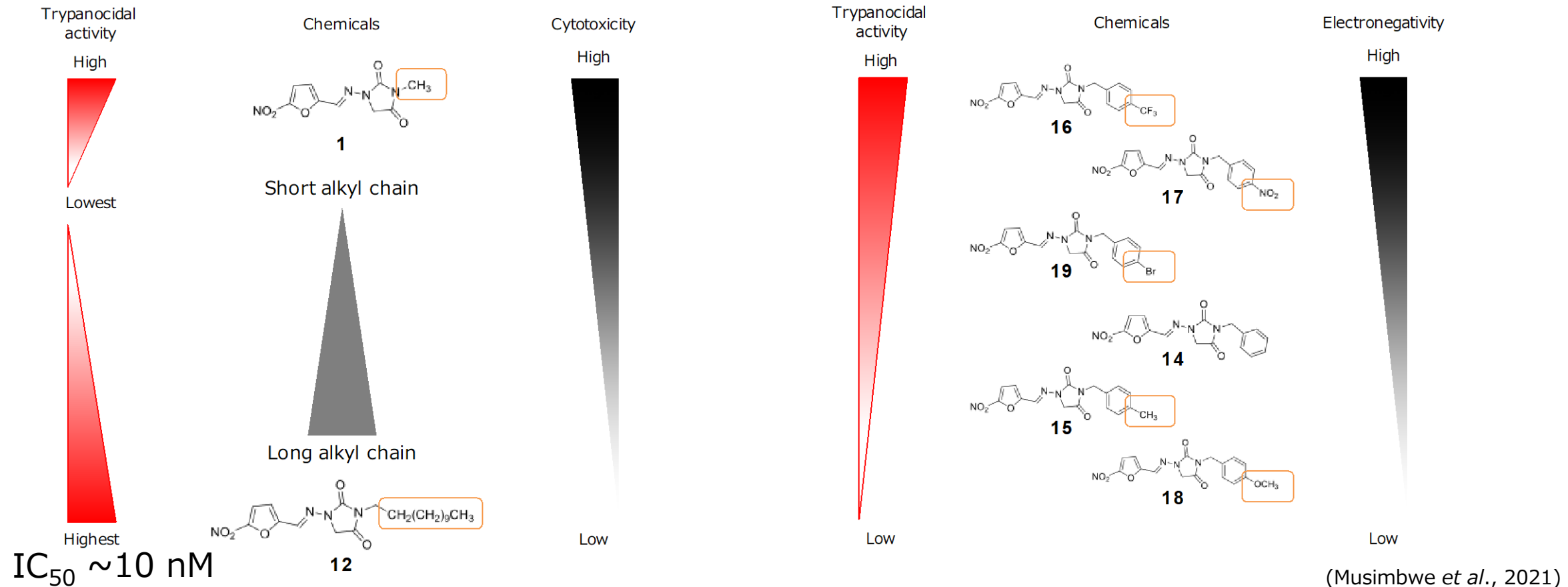
ニトロフランチン誘導体の抗トリパノソーマ構造活性相関



(Wikipediaより)

ニトロフランチン：尿路感染症に用いられる抗生物質

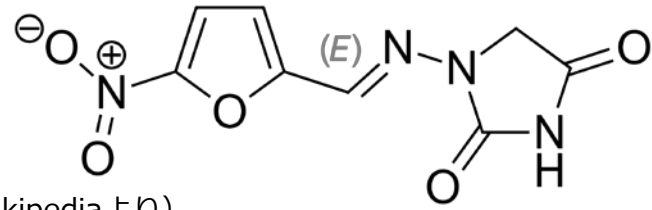
20種類のニトロフランチン誘導体の抗トリパノソーマ活性評価



ニトロフランチンをシードとした抗トリパノソーマ化合物のさらなる合成と解析

(東北医科薬科大学・成田助教、NorthWest Univ., Dr. Davidとの共同研究)

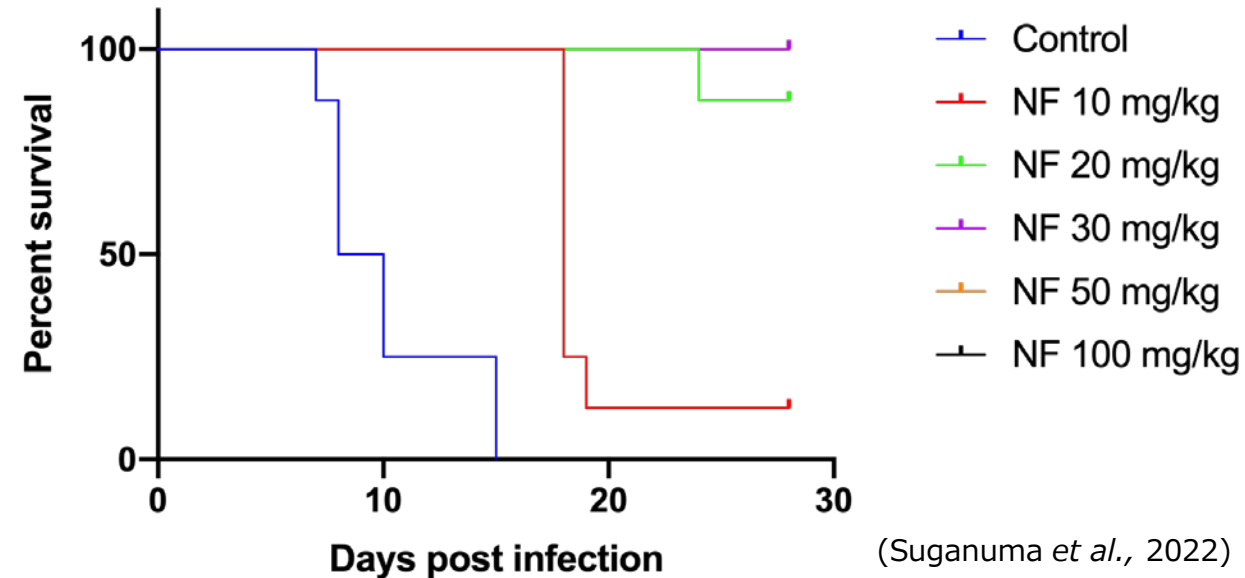
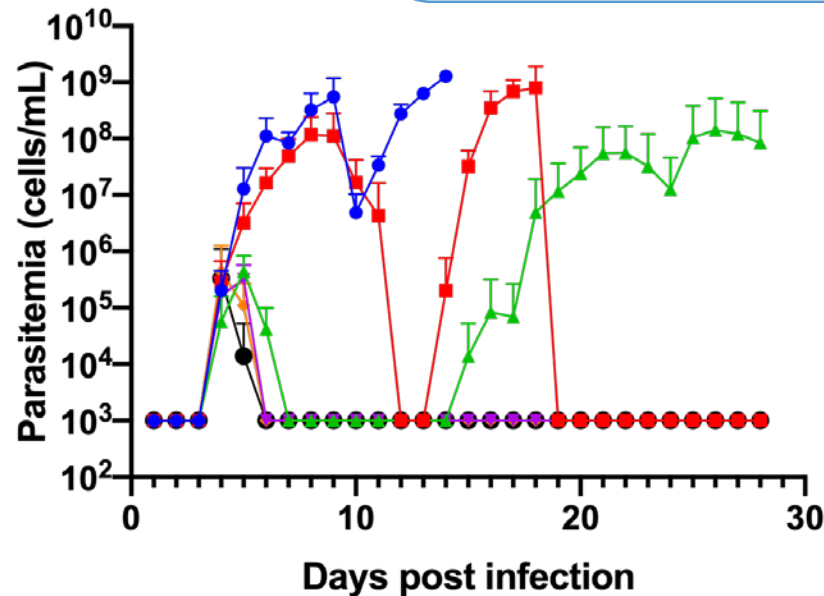
ニトロフラントインの経口投与によるトリパノソーマ症治療効果



(Wikipediaより)

ニトロフラントイン：尿路感染症に用いられる抗生物質

ニトロフラントインの経口投与によるトリパノソーマ症治療効果の評価
(ドラッグリポジショニング)

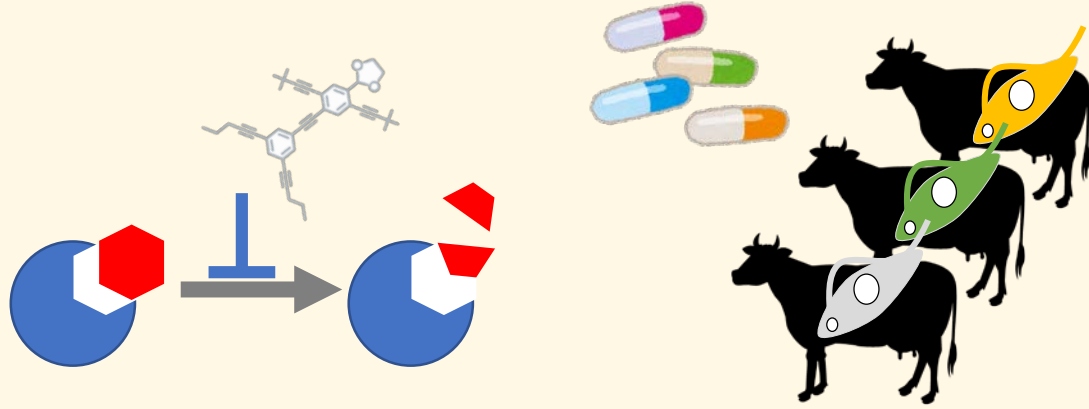


(Suganuma et al., 2022)

ニトロフラントインのトリパノソーマ症経口治療薬としての可能性

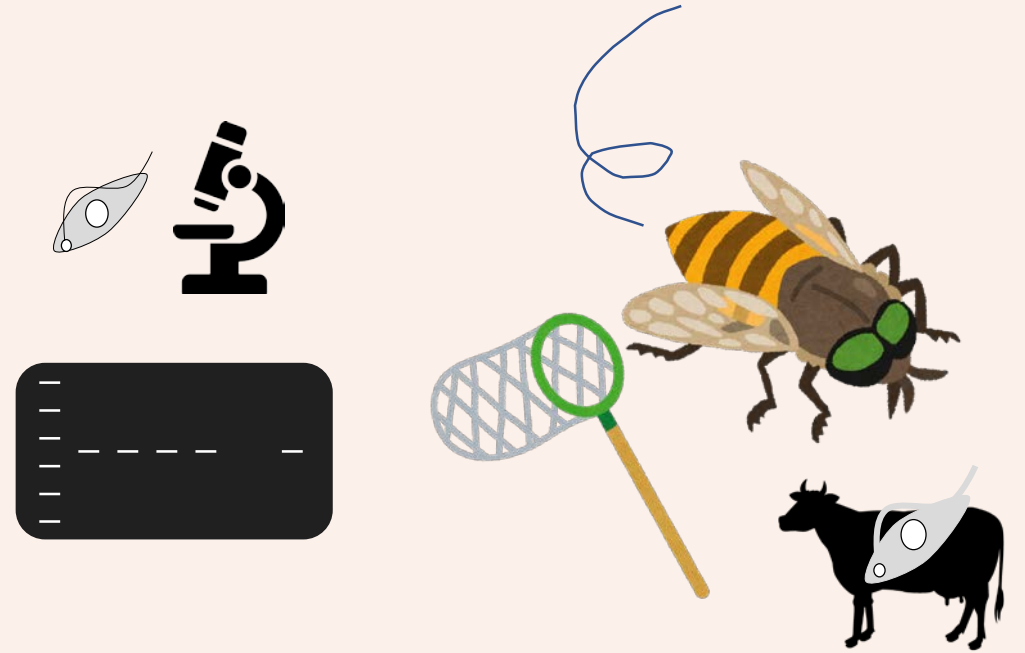
(NorthWest Univ., Dr. Davidとの共同研究)

今後の展望



薬剤開発研究

- ・ 作用機序の解析
- ・ 大動物での薬効評価
→ 新規薬剤の臨床適用



疫学調査と吸血昆虫制御に関する研究

- ・ 感染リスク因子の同定
- ・ 多数発生飛来する環境要因の同定
→ リスク因子、特に吸血昆虫制御法の開発

**薬剤＋吸血昆虫制御によるトリパノソーマ症の制圧
→ 感染流行地での動物生産性・QOLの向上**

研究者発表

2. 宿主を支配する寄生虫トキソプラズマに挑む

西川義文教授

宿主を支配する寄生虫トキソプラズマに挑む

帯広畜産大学・原虫病研究センター 西川義文

2001年3月 博士（農学）東京大学 ＊原虫のワクチン開発に関する研究
2001年11月 研究留学・米国エール大学 ＊トキソプラズマの脂質代謝に関する研究
2003年4月 東レ株式会社・先端融合研究所 ＊がんワクチンに関する研究
2005年12月 帯広畜産大学・原虫病研究センター 助教授
2018年4月 帯広畜産大学・原虫病研究センター 教授
現在に至る

未踏の領野に挑む、知の開拓者たち vol.61

宿主を支配する微生物 ヒトに蔓延する「顧みられない感染症」の実態に迫る

帯広畜産大学原虫病研究センター 生体防御学研究分野
西川 義文 教授

2018年12月19日 掲載



難敵トキソプラズマ症に挑む

西川 義文氏に聞く

インタビュー 西川 義文

2022.03.21 週刊医学界新聞(通常号):第3462号より



トキソプラズマの電子顕微鏡写真



トキソプラズマの生活環

主な感染源

- ・ 環境中のオーシスト
- ・ 感染食肉
- ・ 輸血（感染者由来）

中間宿主
（野生）

終宿主（ネコ科動物）

糞便中の
オーシスト

感染性を持つ
成熟オーシスト

海獣

海洋生物

中間宿主（食肉動物）

ヒトへの
感染

発生状況：世界中に分布し世界人口の1/3が感染

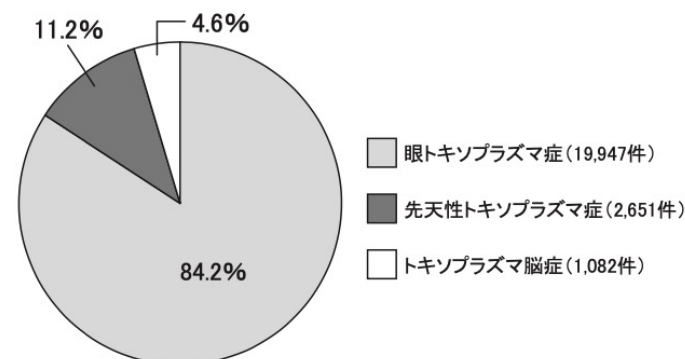
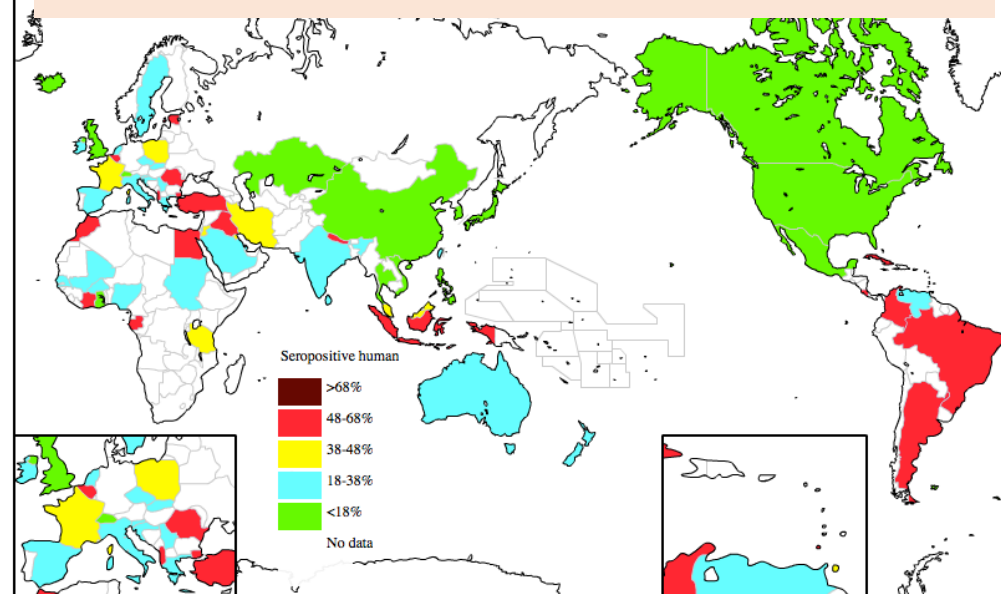


図. わが国におけるトキソプラズマ症の症状別
レセプト件数（2010～2018年）

トキソプラズマは生態系への
拡散に最も成功した寄生
虫である

トキソプラズマは宿主の行動を支配する？

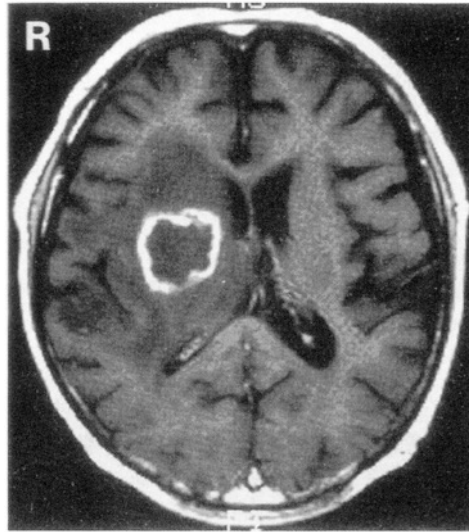
精神・神経疾患との関連

統合失調症、双極性障害、強迫性障害、うつ病、アルツハイマー病、パーキンソン病の発症リスクが増加

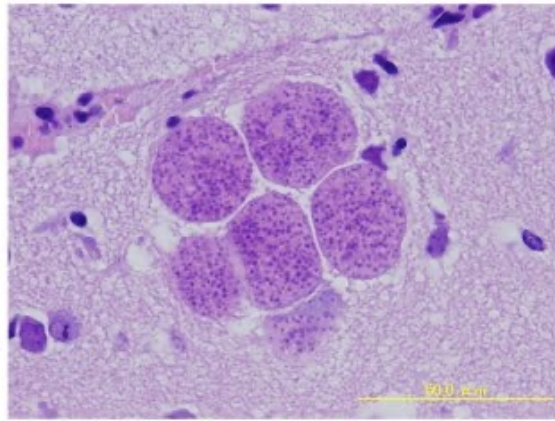
ヒトの行動との関連

男性：規律を守らない、内向的な性格、
女性：社会性の増加
共通：好奇心や注意深さの低下、
交通事故の増加、
自殺率の増加、
起業意識の増加

(Ihara, Nishikawa.,
Jpn. J. Vet. Parasitol. 2016)

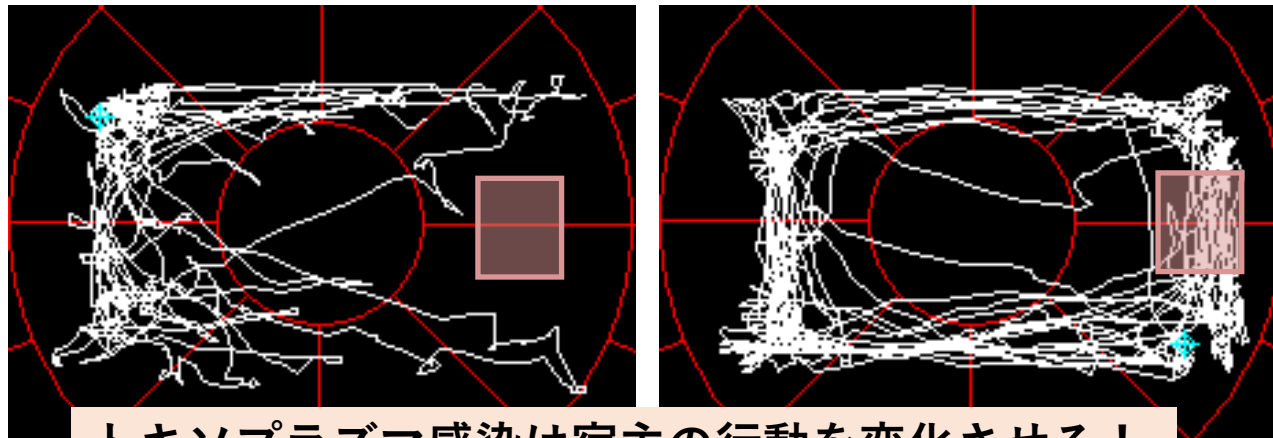


トキソプラズマ脳炎（ヒト）

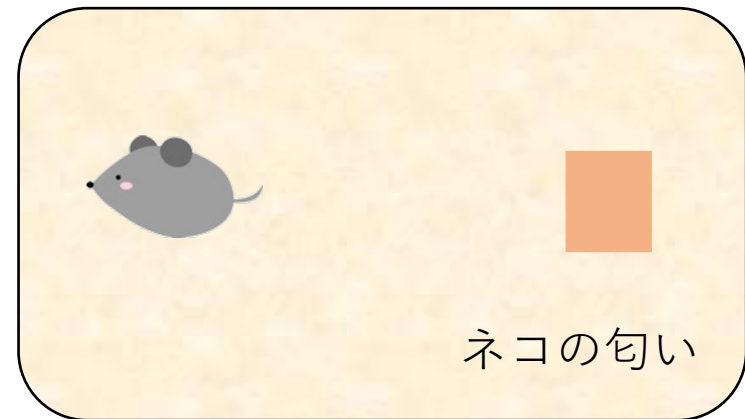


トキソプラズマのシスト
（マウス脳組織）

トキソプラズマが存在する脳の機能は正常なのか？

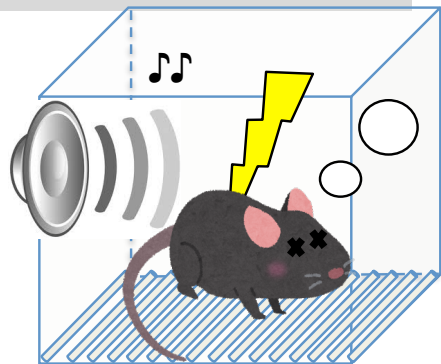


トキソプラズマ感染は宿主の行動を変化させる！

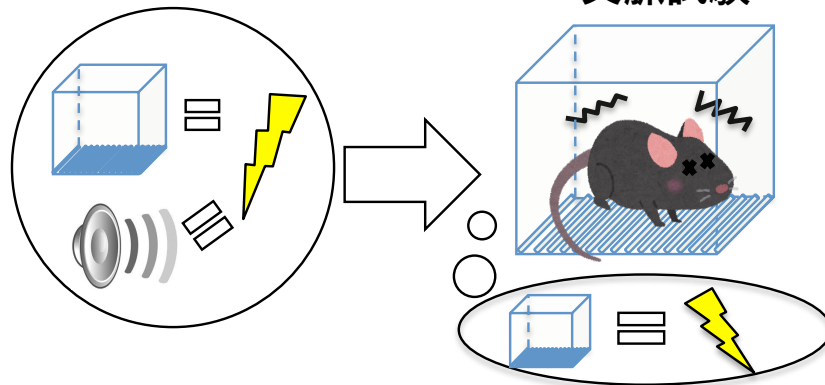


トキソプラズマの慢性感染は記憶障害を引き起こす

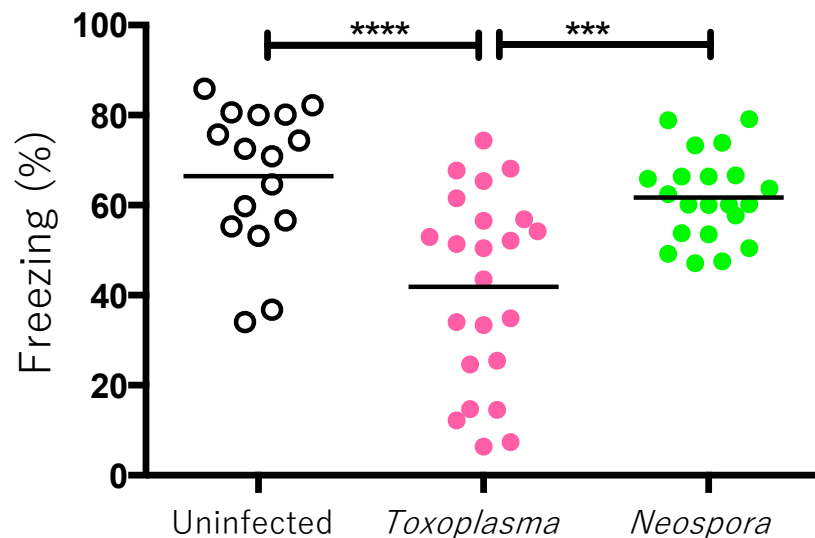
恐怖条件付け試験



文脈試験

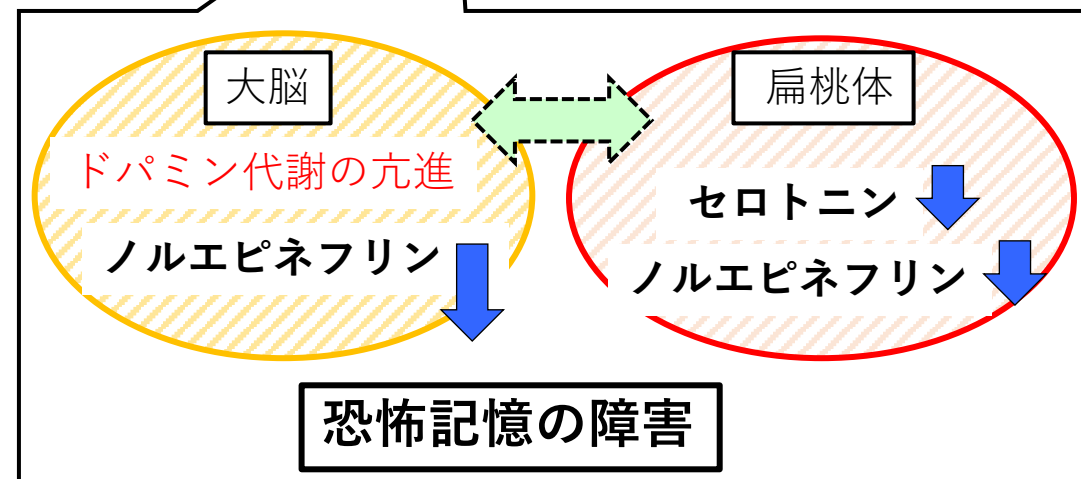
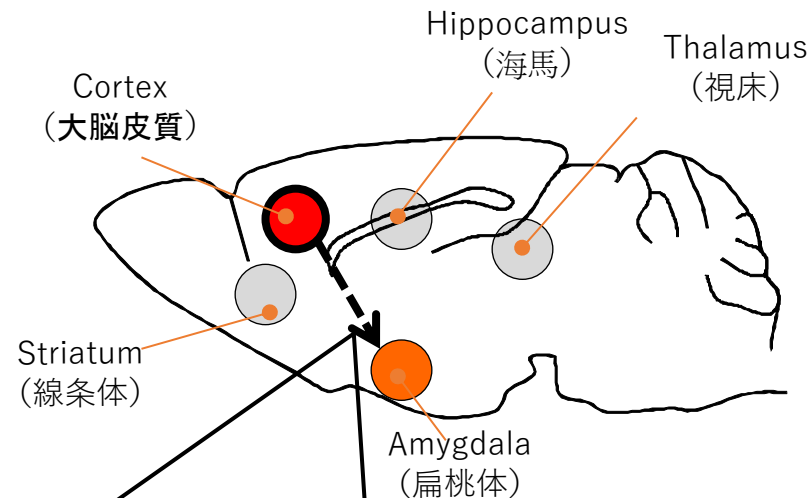


文脈試験



Neospora (ネオスポラ) :
トキソプラズマの近縁原虫種

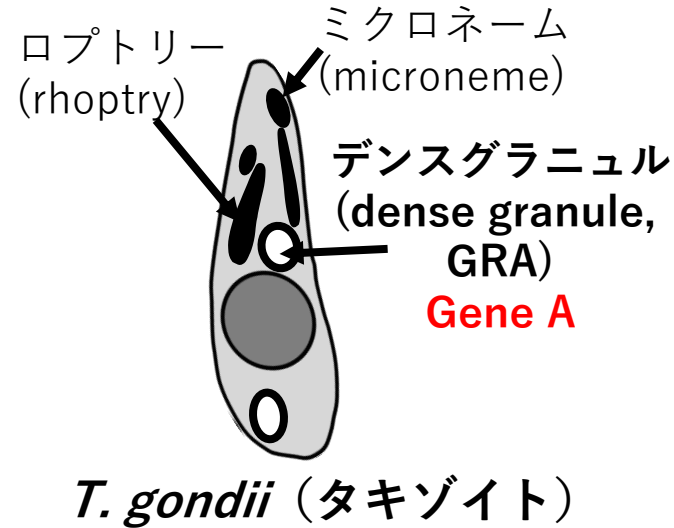
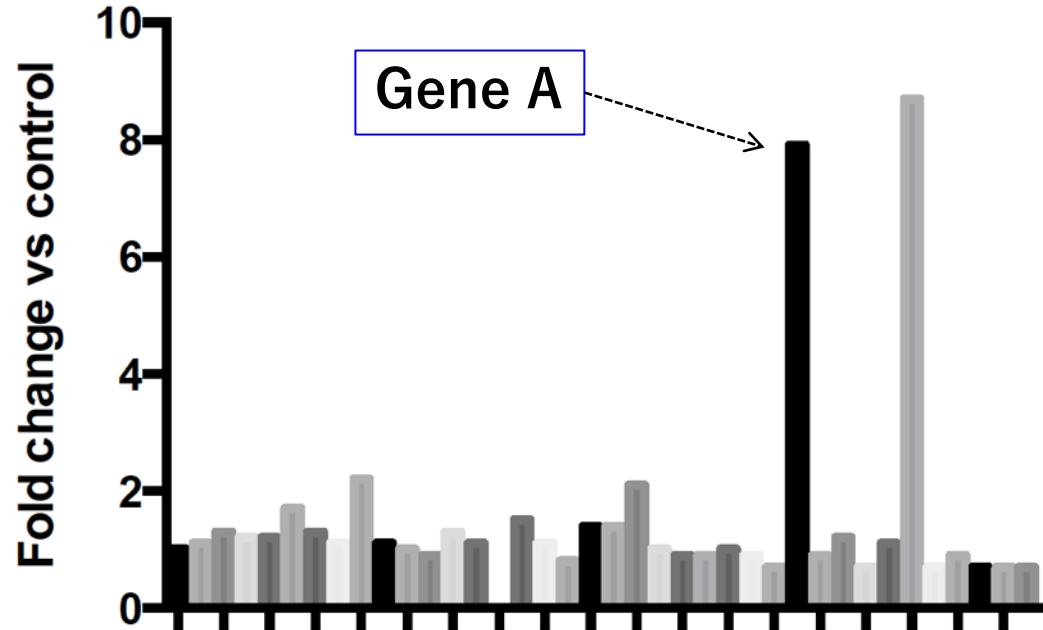
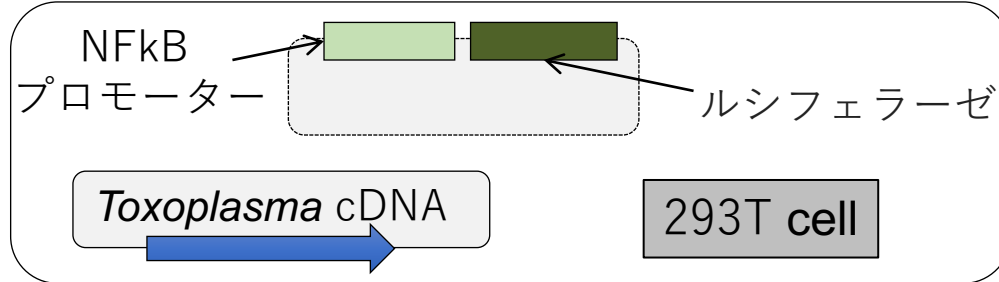
(Ihara et al. Infect Immune. 2016)
(Ihara et al., Sci Rep. 2016)



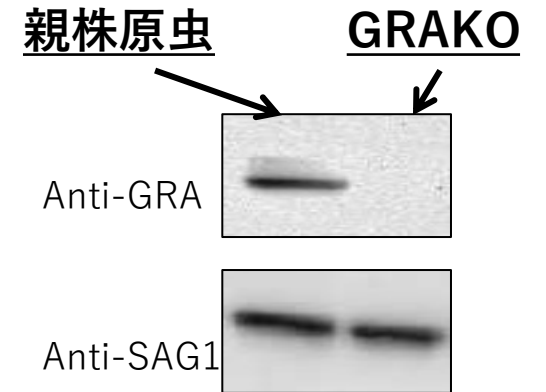
セロトニン：扁桃体の恐怖反応の調整に必要
ノルエピネフリン：感情や記憶に必要

宿主の行動を制御する原虫因子の探索

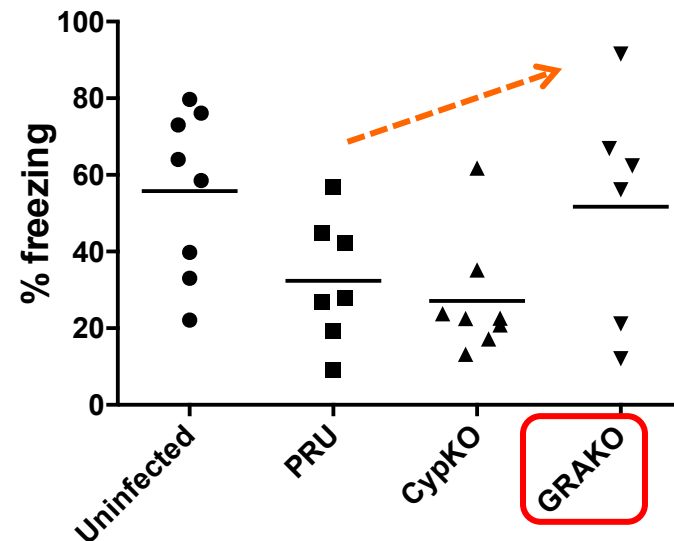
[細胞スクリーニング系]



GRAノックアウト株の作製 (CRISPR/Cas9法)



文脈試験

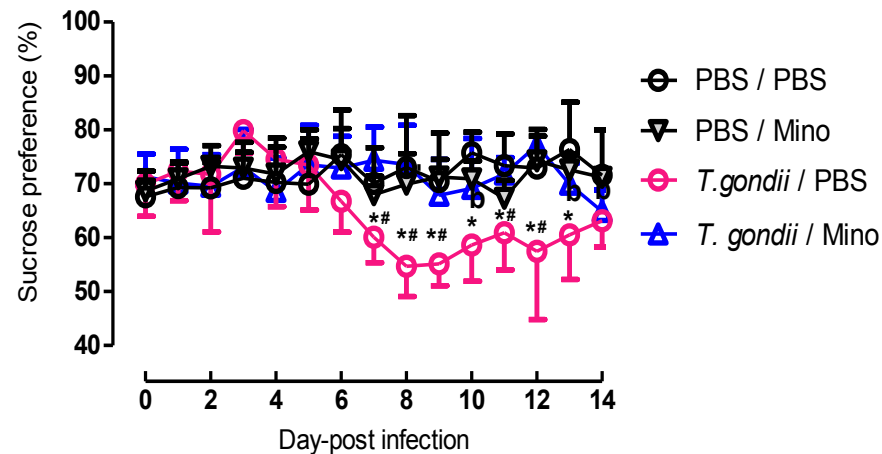
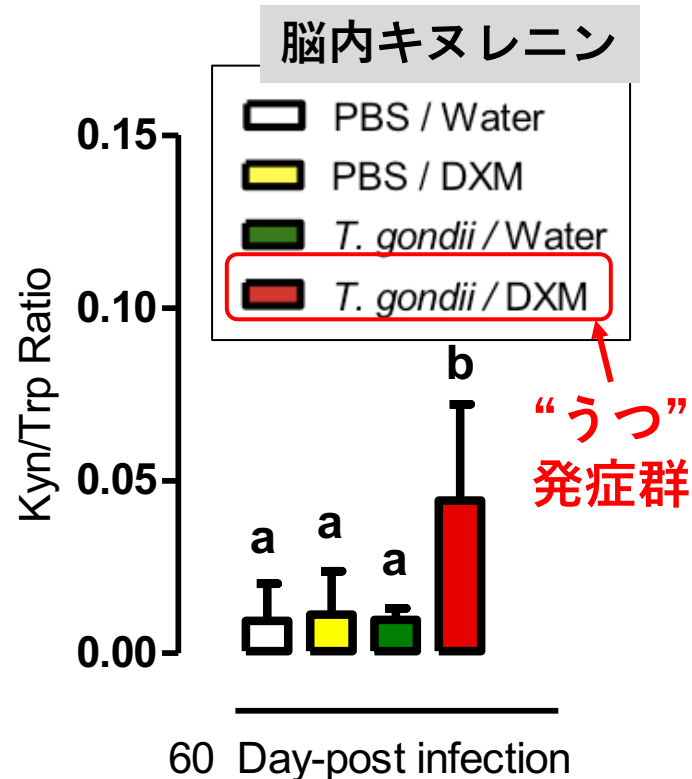
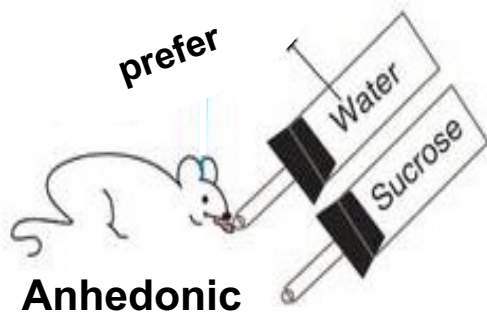


記憶障害を引き起こさない原虫株の作出

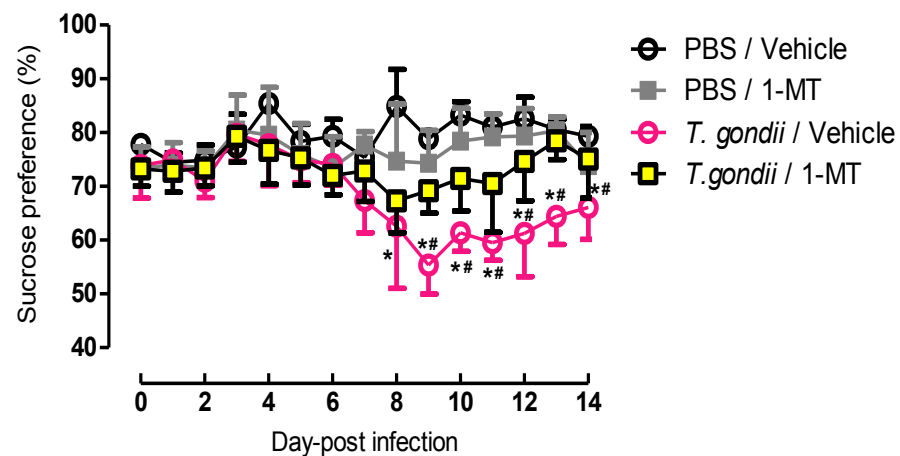
トキソプラズマが宿主の脳機能を改変するメカニズムの解明へ

トキソプラズマ感染が引き起こす“うつ”のメカニズム

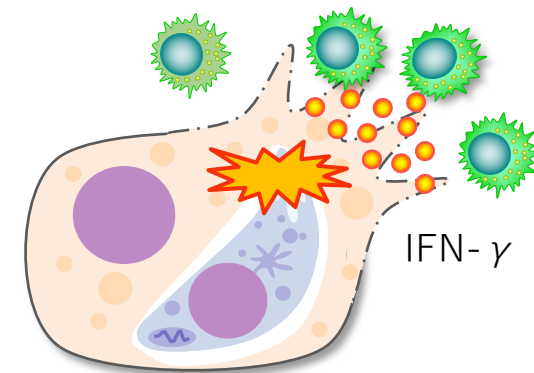
シヨ糖嗜好性試験



* Minocycline (Mino): 抗炎症薬



* 1-Methyl-DL-tryptophan (1-MT): IDO 阻害剤
(Mahmoud et al. Infect Immune. 2017)



炎症性サイトカイン
(IFN- γ)

トリプトファン

2, 3 Indoleamine
dioxygenase (IDO)

キヌレニン

“うつ”の発症

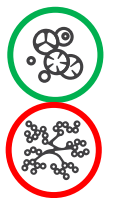
創薬研究の可能性を探究！

天然生物資源の発掘

家畜原虫病に対する創薬研究（R4～R8年度）

薬用植物、土壌、共生細菌

微生物の
分離



細菌・真菌



寒天培地

培養・発酵



抽出

固形培地・液体培地



活性確認



抗原虫・抗マダニ活性の
スクリーニング

スケール
アップ

1. 細菌・真菌の分離とスクリーニング

抽出

ヘキサン

CHCl₃

EtOAc

H₂O

抗原虫
抗マダニ
活性



活性画分

クロマト
グラフィー

活性画分

活性確認

精製
(HPLC)

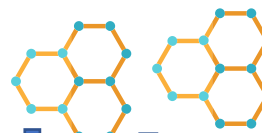


構造決定

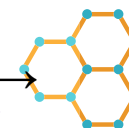
NMR
HR-MS

化合物ライブラリーの利用

化合物の同定



A + B + C →
スケールアップ
全合成系の確立



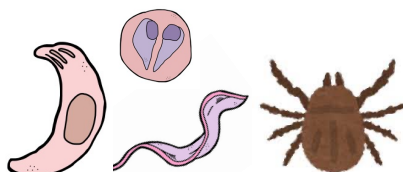
2. 生物活性に基づくサンプルの分離・同定

治療効果
の検証

実験マウスモデル

(*Toxoplasma*/*Trypanosoma*/*Piroplasma*)

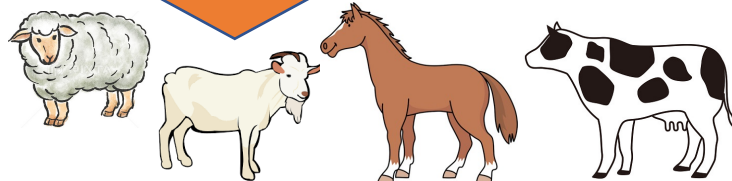
感染率、臨床症状、
生存率



トランスクリプトーム、
ゲノム解析、
遺伝子編集による化合物の
作用機序の解析

3. 候補化合物の治療効果の検証

薬剤候補



大動物感染モデルでの評価

研究目標

1. 新たな薬剤候補化合物を同定し、原虫生物学の新たな発見を目指した基礎研究を展開する。
2. 見出した化合物について大動物を用いた臨床試験を実施する。