

水之源

[SUIGEN]

Vol.1

群馬大学研究活動報

特集

群馬大学の熱帯病研究

「水源」創刊に寄せて



群馬大学理事（研究担当）・副学長
研究・産学連携推進機構長

和泉 孝志

群馬大学研究・産学連携推進機構は①高度研究と国際共同研究プロジェクトの推進②博士人材や研究支援人材の育成③知的財産管理活用、共同研究推進、研究・産学連携に関するリスク管理——のそれぞれを担う3部門および「UR A室」、次世代自動車産業の産学官金連携によるイノベーション拠点形成を目指す「次世代モビリティ社会実装研究センター」、さらにこれらの全体を統括する「研究・産学連携戦略本部」から成る組織です。

社会の要請に対応して機動的に大型プロジェクトを構築して研究資金を獲得し、社会的課題の解決に取り組むことを目指しています。

日本一の流域面積（神奈川県を除く関東地方1都5県と長野県の一部）を有する利根川の源は、群馬県北部にある三国山脈の1つ、大水上山です。この山岳地帯から県のほぼ中央を通過して関東平野に流れています。生活、産業用の水供給に限りません。上流にある森林には多様な小さな生き物がいます。洪水を防いだり、水を蓄えたりするダムのような役割も果たしています。そして何よりも豊かな森林がつくり出す水が、海の魚介を育てます。

本学は知の水源でありたいと思っています。森林—河川—海が循環しているように、研究・教育—地域や産業界などとの連携—社会貢献（社会的課題の解決、イノベーションの創出）を循環させていきます。

本誌の創刊はその一環で、本学の先端的研究を紹介するものです。



特集 群馬大学の熱帯病研究

わが国有数の研究拠点。なぜ群馬大学で熱帯病なのか。
研究者たちはどんなテーマに取り組んでいるのか。

新しい生命現象を見つけ熱帯病治療に生かしたい	嶋田 淳子 …… 1
腸内細菌とマラリアの相互作用を解析	久枝 一 …… 5
流行地の免疫環境を再現するワクチン	奥 浩之 …… 9
〔研究の歩み〕1980～90年代にわが国有数の研究拠点に	…………… 12

きりひらくテーマ

今まで見えなかったものが見えるようになる —1,000分の1秒の高速画像処理が開く扉	奥 寛雅 …… 14
脳の温度が一定であることがヒトの賢さの一因ではないか —温度センサータンパク質に着目	柴崎 貢志 …… 15

TOPICS

次世代モビリティ社会実装研究センター／りょうもうアライアンス	… 16
--------------------------------	------

嶋田淳子教授

大学院保健学研究科 生体情報検査科学



新しい生命現象を見つけ 熱帯病治療に生かしたい

遺伝子で決められたメカニズムによって、一部の細胞が自ら死ぬ現象がある。アポトーシスという。個体をより良い状態に保つための仕組みだ。しかし、熱帯病のシャーガス病などを引き起こす寄生虫トリパノソーマは、宿主のアポトーシスを抑制して生き残る戦略を持っている。このことを明らかにし、その因子、抑制メカニズムを研究。シャーガス病治療薬の研究開発にも取り組む。

■ オリジナルな研究をしたい

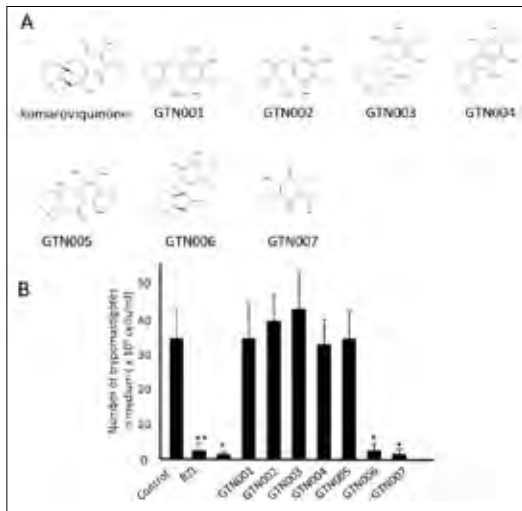
熱帯病を研究するようになった経緯は？

大学院では脳神経に多い糖脂質ガングリオシドを研究していました。当時も、今と同様、就職先を見つけ

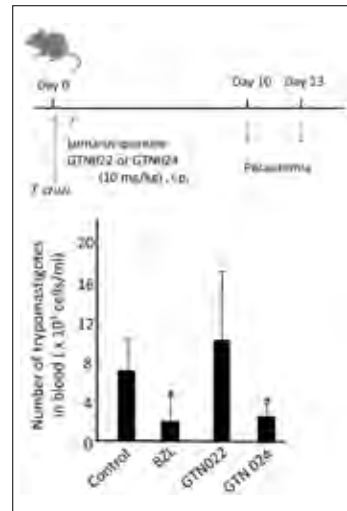
るのは難しく、間口を広くしたほうがいいと考え、1988年4月、愛知県岡崎市にある国の研究機関、基礎生物学研究所（現在、大学共同利用機関法人自然科学研究機構を構成する5研究機関の1つ）にポスドクとして入りました。ここでの研究テー

マは「細胞増殖のカルシウム制御」。パン酵母を使った実験が中心で、大きな狙いはガン研究。増殖のメカニズムを解明することによって、それを抑える方法を探るものです。

でも、この分野の研究は競争が激しく、特に米国は物量作戦できます



T. cruzi 血流型虫体に対する
コマロピキノン誘導体の効果
キノン骨格をもつ化合物に
抗トリパノソーマ効果が見
られた



マウスに対するキノン誘導
体の効果
既存薬ベンスニタゾール
(BZL) と同等の抗トリパノ
ソーマ作用をもつ化合物が
見つかった

から、とても勝てそうにない。ひとり
りでできる研究、オリジナルな研究
をしたいと考えるようになりました。
転機は26年前の1991年8月です。
雑誌のCellを読んでいたら、アフリ
カ型トリパノソーマが新しいメカニ
ズムを持つことを明らかにしたとい
う論文に出会いました。

トリパノソーマとは何ですか。

トリパノソーマは、熱帯病のシャ
ーガス病、アフリカ睡眠病、リーシ
ュマニア症を引き起こす寄生虫です。
これら3つは世界保健機関（WHO）
が「顧みられない熱帯病（Neglected
Tropical Diseases）」と定義してい
る17の疾患に含まれています。

その論文で突き止められたトリパ ノソーマの新しいメカニズムとは？

生物の遺伝ではDNAがいわば設
計図で、その情報はDNA →（転写）
→ RNA →（翻訳）→タンパク質と
伝達されます。この遺伝情報伝達の
流れは、DNAの二重らせん構造を発
見したフランシス・クリックによっ
て1958年に提唱された分子生物学
の基本原則で、セントラルドグマと
呼ばれています。ところが、その論

文によると、トリパノソーマはRNA
の段階でエディティングが行われて
いるというのです。

エディティング？

文字通り“編集”です。DNAの遺
伝情報がRNAに「転写」された後、
RNAの段階で遺伝情報が書き換えら
れるというか、変化してしまうわけ
ですね。

■ セントラルドグマが崩れた

DNAと同じ塩基配列のRNAが合 成されない、ということですね。

そうですね。つまり、セントラル
ドグマが崩れたのです。

セントラルドグマが崩れた？

はい、私は「これだ！」と思いま
した。新しい生命現象を見つける面
白さに目覚めたのです。そして、基
礎研究を応用研究、さらには薬剤に
つなげ、熱帯病などに苦しんでいる
人々の医療ニーズに応えられたら
いいなと思いました。私が、薬学出
身で基礎医学に転じたので、そう
した道筋が見えたのだと思います。
熱帯病、それを引き起こす寄生
虫に興味

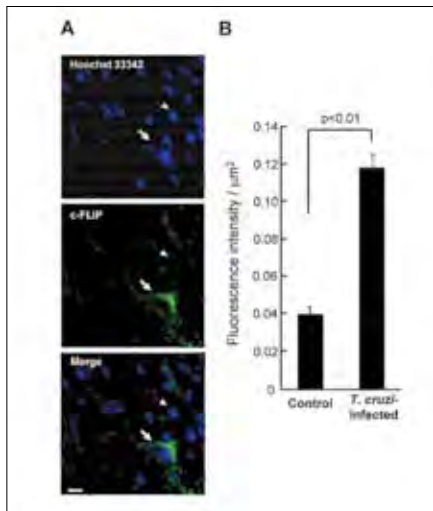
をもつようになりました。そんな時、
寄生虫を研究している順天堂大学の
寄生虫学教室で助手を探しているこ
とを知りました。もともと順天堂大
学は南米型トリパノソーマを研究し
ていたのです。トリパノソーマには
南米型とアフリカ型があります。順
天堂大学が探していた助手の採用条
件は、①生化学の知識があること②
遺伝子を扱えること③寄生虫に興
味があること——の3つ。

ぴったりですね。

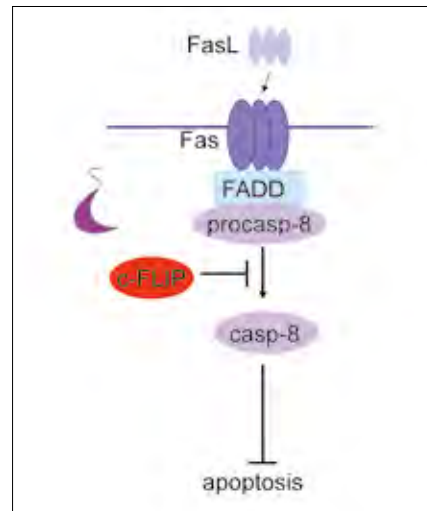
そうです。それで順天堂大学での
研究生活に入り、2005年に本学に
移るまでいました。その間、NIH（ア
メリカ国立衛生研究所）に留学しま
した。アメリカ型トリパノソーマは
宿主の細胞、特に心臓の細胞の中
に入ります。寄生虫は、宿主を殺し
てしまつては自らは生きられない。
寄生虫と宿主の相互作用、いわば持
ちつ持たれつに関係に興味を持ち
ました。

■ 寄生虫の生き残り戦略

「南米型トリパノソーマ感染による 宿主側の応答、寄生虫の生き残り戦



T. cruzi 感染マウスにおけるアポトーシス抑制タンパク質の発現上昇
トリパノソーマを感染させたマウスの心筋細胞では、アポトーシス抑制タンパク質 c-FLIP の発現が上昇していることが明らかになった



T. cruzi 感染による宿主細胞アポトーシス抑制のモデル
トリパノソーマは、宿主アポトーシス抑制因子 c-FLIP を利用して、Fas を介するアポトーシス経路の初期過程を抑制すると仮定している

略について分子レベルで解析」することは、先生の研究テーマの一つですね。寄生虫の生き残り戦略とはどのようなものですか。

多細胞生物の体を構成する細胞の死に方の一種にアポトーシスというものがあります。一部の細胞があらかじめ遺伝子で決められたメカニズムによって、自ら死ぬ現象です。個体をより良い状態に保つために積極的に引き起こされる「プログラムされた細胞死」です。

手元の事典には、人の指は、最初是指の間が埋まった状態で形成され、後にアポトーシスによって指の間の細胞が死滅することで完成する、また、オタマジャクシがカエルになるときに尻尾がなくなるのもアポトーシスの仕組みによるもの、とあります。

そうです。ガン化した細胞のほとんどは、アポトーシスによって取り除かれ続けており、これによって、ほとんどの腫瘍の成長は未然に防がれています。しかし、トリパノソーマはアポトーシスを抑制して生き残る戦略を持っている。宿主の体内で、トリパノソーマに感染した細胞をや

っつけろというシグナルが途中までしか届かない。トリパノソーマ感染により、宿主のアポトーシスが抑制されることは私が明らかにしたのです。この抑制に関与している因子、抑制の分子メカニズムについて研究を進めています。

■ 吸血昆虫サシガメが媒介

先生のもう一つの主要な研究テーマがシャーガス病新規治療薬の開発ですね。シャーガス病は WHO の言う「顧みられない熱帯病」の 1 つのことですが、どんな疾患ですか。

シャーガス病とは、南米型トリパノソーマという原虫を感染の原因とする人獣共通の感染症です。カメムシの仲間のサシガメという吸血昆虫が媒介します。母子感染もします。感染した急性期は、血液中に多数の原虫が循環しています。片側の^{まぶた}眼周囲が腫れ、高熱、リンパ筋炎、肝臓や脾臓が大きく腫れる。急性期症状は約 1 カ月で、成人の場合、ほとんどが慢性期に移行。慢性期は、原虫が心筋、消化管組織、神経細胞に寄生し、心筋炎、心肥大、巨大食道、巨大結腸などを引き起こします。最後

は心不全などによって死亡してしまいます。世界の感染者は 2014 年で約 700 万人と推定されています。特に中南米に多い。エルサルバドルでは人口の 3.4%、約 30 万人が感染しています。米国でもエルサルバドルと同じくらいの数の感染者がいます。

■ 宿主の細胞に作用

治療薬はあるのですか。

現在、ベンズニタゾール (BZL) とニフルチモックス (NFX) しかありません。いずれも急性期にだけ効果のある薬で、皮膚のアレルギー反応、抹消神経障害、食欲不振、体重減少などの重い副作用があります。60 ~ 90 日連続投与が必要ですが、この副作用に耐えられず薬の服用を途中でやめてしまう人も少なくありません。

我々が開発しようとしているシャーガス病治療薬候補は「IMD-0354」と「GTN 化合物」です。このうち IMD-0354 は NF- κ B という転写因子を抑制する酵素系の阻害剤で、抗炎症、抗がん、抗アルツハイマー、抗アレルギー、抗リウマチなどの作用があることで知られています。こ



シャーガス病国際会議 中南米の研究者が参加（2016年7月エルサルバドルにて）



エルサルバドルとの国際交流 教育省ハンダル副大臣(左から3人目)との国際共同研究についての協議（2015年8月）

これらの疾患の治療薬を目指して臨床試験等を行っています。本学と医薬分子設計研究所、東京大学の研究チームは、2015年、このIMD-0354に抗トリパノソーマ作用があることを発見しました。これはわれわれのオリジナルな研究です。

IMD-0354の作用の特徴は何ですか。

既存薬のBZLとNFXは、血液中のトリパノソーマ原虫に直接作用します。分かりやすく言うと、原虫を直接攻撃するわけですが、IMD-0354は原虫ではなく、宿主の細胞に作用するのです。マウスを用いた実験では既存薬BZLとの併用で効果があります。特にIMD-0354は心筋炎に効果的という報告があるので、医薬品として開発できれば、シャーガス病慢性期の治療に使えるのではないかと期待しています。

■ ムシャリンドウから抽出

もう一つのシャーガス病治療薬候補のGTN化合物について教えてください。

2005年、ウズベキスタンのムシ

ャリンドウという植物から抽出した化合物コマロピキノンがトリパノソーマ原虫を殺す作用を持っていることを発見しました。本学と慶応義塾大学の共同研究によるものです。薬剤開発のために、コマロピキノン誘導体約80種類のスクリーニングを行い、培養液中の血流型虫体に対する同誘導体の効果を調べると、キノン構造を持つ化合物に抗トリパノソーマ効果が見られました。

キノン構造とはどういうものですか。

簡単に言うと、ベンゼン環に2つのケトン構造をもつ化合物を指します。

そのキノン構造の化合物に絞られたわけですね。

次の段階として各種のキノン誘導体のスクリーニングを行いました。血流型虫体に対する効果や、感染率や細胞内型虫体増殖に対する効果を調べ、さらにはマウスを使った実験を行い、ついに、既存薬BZLと同等もしくはそれ以上の抗トリパノソーマ作用を持つ化合物＝新規キノン誘導体を見つけました。それが

「GTN024」です。新規治療薬を開発するための元になる「リード化合物」にしたいと思っています。本学と高崎健康福祉大学の共同研究によるもので、両大学が特許出願しています。

■ エルサルバドルと共同研究

当面の研究の取り組みは？

2015年からエルサルバドルとの共同研究を進めています。まず、シャーガス病のことをもっとよく知るために、基礎研究を行います。トリパノソーマのゲノムと心筋炎、消化管疾患などの多様な病態との関連を明らかにしたいと思っています。また、エルサルバドルのトリパノソーマを用いて治療薬の開発を行い、臨床で応用できることを期待しています。エルサルバドルでは、新規治療薬のニーズが高く、両国の若手研究者、女性研究者とともに研究を進められればと考えています。こうした国際的な共同研究の場を生かして、「IMD-0354」と「GTN化合物」について、創薬のためのリード化合物を目指して研究のステップを一つずつ上げていきたいと思っています。

久枝 一 教授

大学院医学系研究科 国際寄生虫病学分野



腸内細菌とマラリアの相互作用を解析

マラリアはハマダラカが媒介するマラリア原虫という寄生虫による感染症で、エイズ、結核と並ぶ三大感染症の1つである。

研究領域はマラリア原虫と感染者（宿主）の相互関係、特に免疫応答。マラリア原虫に感染したマウスは腸内細菌叢が著しく変化し腸内細菌バランスが失調していることを世界で初めて報告。マラリアの新たな予防、治療法開発への道を拓いた。

ウガンダのグル大学研究者らと共同で、マラリア患者を対象に、腸内細菌がマラリアの病態に及ぼす影響の解明に取り組む。

■ 免疫系の調節に関係

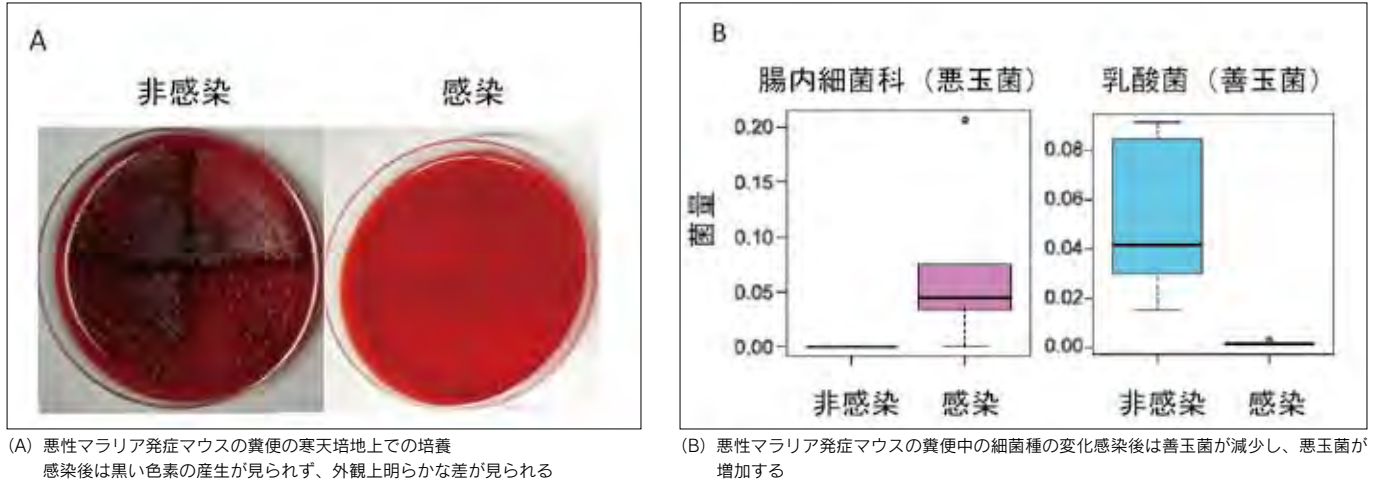
マラリアとはどういう病気ですか。
マラリアは熱帯、亜熱帯地域に蔓

延している感染症で、年間2億人以上の患者を出し、約60万人が死亡しています。感染源はマラリア原虫という微細な寄生虫で、ハマダラカが媒

介します。

マラリア研究にはいろいろなアプローチがあると思いますが、どのよ

図1 マラリアにおける腸内細菌の変調と病態



(A) 悪性マラリア発症マウスの糞便の寒天培地上での培養
感染後は黒い色素の産生が見られず、外観上明らかな差が見られる

(B) 悪性マラリア発症マウスの糞便中の細菌種の変化感染後は善玉菌が減少し、悪玉菌が増加する

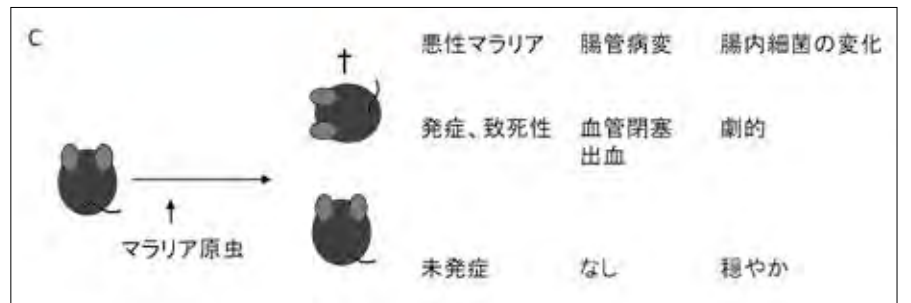
うな領域ですか。

最終的な目的はマラリアの制圧ですが、研究は、マラリア原虫と感染した人＝宿主の相互関係を主にマウスを用いて解析しています。ウガンダとタイでは、それぞれの国の研究機関と共同でヒトにおける解析を行っています。

現在の主な研究テーマについてお聞きします。

マラリアは腹痛、下痢、嘔吐といった消化器の症状が高い頻度に見られるにもかかわらず、その詳細な病態についてはほとんど研究されてきませんでした。現在私が取り組んでいる研究テーマの一つは、腸内細菌叢（フローラ）とマラリアの関係です。近年、様々な疾患—肥満、糖尿病などの代謝性疾患、アレルギーなどの免疫疾患、統合失調症、自閉症などの精神疾患など—で、腸内環境、特に腸内細菌の変調が全身の免疫系の調節に深く関わり、しかも免疫応答の強弱にも影響していることが報告されています。

こうした腸内フローラと全身の免疫系の調節に関する知見に着目し、“マラリア感染が腸内フローラに影響



(C) 悪性マラリア発症マウスでは小腸の病変とともに、乳酸菌の減少など劇的に腸内細菌が変化する。一方、脳症状を呈さないマウスはわずかに変調が見られる。

を与えることで免疫系の変調や病態形態をもたらすのではないか”という仮説を立てて研究を始めたわけです。別の言い方をすると、マラリア、免疫、腸内細菌—この3つの相互の関係のなかで、ほとんど手が付けられていなかったマラリアと腸内細菌の関係を解明したいと思ったのです。

■ 悪性マラリア感染で腸内フローラ激変

どういう研究ですか。

悪性のマラリアとそうでないマラリアを比較しました。マラリアには幾つかの種類がありますが、熱帯熱マラリアは重症化し、脳障害（発症すると脳マラリアと呼ばれる）や腎障害を起こし死亡することがあり、悪性マラリアと呼ばれます。われわれの

研究チームは、悪性マラリア（脳マラリア）に感染したマウスと重症にならない（非致死）マラリアに感染したマウスのそれぞれにおいて、マラリア感染が腸内フローラにどう影響しているかを調べました。

その結果、悪性マラリアに感染したマウスでは腸内フローラが劇的に変化し腸内細菌のバランスが崩れていました。分かりやすく言うと、善玉菌が著しく減少していたのです。死に至らないマラリアではそれほどの変化はみられませんでした(図1)。

興味深い結果です。

悪性マラリアに感染したマウスでは腸内フローラが劇的に変化して腸内細菌バランスが失調を起こしていることを我々が世界で初めて報告しました。本学と理化学研究所統合生



写真1、2 ウガンダでの共同研究の様子 (ウガンダ北部の主要都市グル市のラチョー病院)

命医科学研究センターの大野博司グループディレクターらの研究グループとの共同研究の成果です。

腸内細菌の果たしている役割は大きいですね。

このほか、細菌の種類により病態が変化することや、腸内細菌が宿主のマラリアへの防御応答を誘導していること、また、腸内細菌の種類とその組成がマラリア感染に影響することなども報告されています。

■ ウガンダ・グル大学と連携

海外のマラリア流行地でも研究していますね。

ウガンダとタイで共同研究しています。ウガンダでは、2014年からグル大学のAginya博士などと連携して、マラリア患者の便の中の腸内細菌を解析し、マラリアの症状との関係などを調べています。症状の重い患者と軽い患者の比較、また、重症の患者について、「重症の時」と「治った後」のそれぞれの腸内フローラの比較といった方法での研究です。これまでに集めた患者の便のサンプルはおおよそ500です。重症の患者さんでは軽

症の患者さんよりも腸内細菌の変化が大きいという、マウスで認められた結果が再現されています。

今後、乳酸菌などを飲んでもらうグループと飲まないグループを比較したり、食事の内容と腸内細菌と症状の関わりなどについても研究していきたいと思います。

こうした研究にはどんな社会的意義がありますか。

マラリアは毎年多くの死者を出しています。マラリアの病態やマラリア発症に対する腸内細菌の作用メカニズムが明らかになれば、腸内フローラをバイオマーカーとした診断技術の開発、腸内フローラの正常化を主眼とした新たな治療法の開発などへ道を開く可能性があります。

■ 赤血球ステージの防御の仕組み解明

腸内フローラとマラリアとの関係以外の研究テーマは？

マラリアはハマダラカによって媒介され、感染した原虫はまず肝細胞に寄生し、そこで発育すると血中に移行し赤血球に感染。赤血球中で増

殖します。本学の研究の1つは、この赤血球ステージの原虫に対し、キラーT細胞がどのように働いているかに関するものです。

私たちの免疫系は、マラリア原虫を排除するのに様々な攻撃を試みます。その細胞系免疫の主役がキラーT細胞です。

がん細胞やウイルスなどに感染した細胞を攻撃するリンパ球の一種ですね。

肝細胞に感染したマラリア原虫に対して、キラーT細胞は感染細胞もろとも殺滅します。

このとき、感染細胞上に現れる「MHCクラスI分子(原虫の抗原を結合する自己を規定するタンパク質)」を攻撃の目印にします。しかし、赤血球は例外的にMHCクラスI分子を持たない細胞で、キラーT細胞はマラリア原虫に感染した赤血球を認識できないとされ、キラーT細胞が感染赤血球を排除しようとしているかはよく分かっていませんでした。

赤血球ステージではどう防御しているのですか。

我々は、赤血球ステージのマラリ

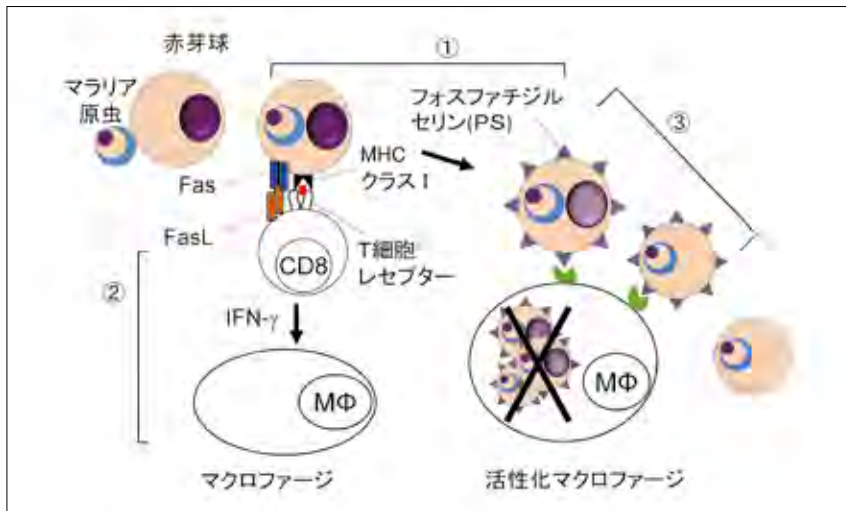


図2 CD8T細胞の感染赤芽球殺滅のメカニズム —マクロファージとの協調作用—

CD8T細胞はマラリア原虫に感染赤芽球をT細胞レセプターで認識し、FasLを介してフォスファチジルセリン(PS)を表出させる(①)。一方で、CD8T細胞はIFN-γを分泌してマクロファージを活性化させる(②)。活性化されたマクロファージは、フォスファチジルセリンを認識して、感染赤芽球を取り込み、マラリア原虫ごと消化する(③)。

ア原虫に対しては、キラーT細胞とマクロファージ—死んだ細胞や体内に侵入した細菌などを捕食して消化する“掃除屋”—が協調して働き、感染を防御しているというメカニズムを解明しました(図2)。

これまで分かっていなかった、新しい防御メカニズムですか。どんな意義がありますか。

これまでのワクチン戦略は抗体を基盤にしていて、その標的となる抗原は、抗体と結合する細胞表面に存在します。しかし、こうしたワクチンは同じ抗原性を持つものにしか効

果を發揮しないという弱点がありました。我々の研究で明らかにした「キラーT細胞による防御」を基盤とするワクチンであれば、その抗原は細胞表面にある必要はありません。マラリア原虫中の排除により適したワクチン開発へのブレークスルーとなるかもしれません。

■ 変わらない基礎研究の重要性

マラリアといえば、2015年に、中国の女性研究者トゥー・ユウユウさんが、マラリア治療薬に広く使われているアーテミスニンを発見した

功績でノーベル医学生理学賞を受賞しました。

アーテミスニンの治療薬は本当によく効きます。しかし、ロジスティクスの問題で流行地に広く届けられませんし、費用負担の課題もあります。従来からの治療薬であるクロロキンと同じようにアーテミスニンに耐性を持つマラリア原虫が今後出てくることが予想されます。一方で、製薬会社は、利益が見込めないため新たなマラリア治療薬開発にあまり積極的ではありません。基礎研究、ワクチンの研究開発等の重要性は少しも変わっていません。

奥
浩之
准教授

大学院理工学府 分子科学部門



流行地の免疫環境を再現するワクチン

マラリアは一度の感染によって免疫（抗体）ができて、免疫力が次第に低下し、次の感染を完全に防ぐことができない。しかし、流行地では、多くの住民が絶えずマラリアに感染することで免疫力を維持している。ワクチンの抗原を少しずつ体内に放出できれば免疫状態を長期間維持できるのではないか——この着想がワクチン研究開発の出発点だ。

■ 感染しても次第に免疫力が低下

マラリアワクチンの開発を手掛けようになった背景は？

マラリアは人に寄生する原虫が引き起こす感染症で、原虫はハマダラカが媒介します。世界最大の感染症

の1つで、およそ95の国と地域で流行し、2015年に2億1200万人の罹患者と43.8万人の死亡者数が推定されています。

多くの感染症は、最初の感染またはワクチン投与によって抗体ができ、次の感染を防ぐことができます。し

かし感染症の中には一度感染したりワクチンを投与しても免疫力が次第に低下し感染を防げないものもあります。マラリアはそうしたタイプの感染症の1つです。

ところが、マラリア流行地では絶えずマラリアに感染することで免疫

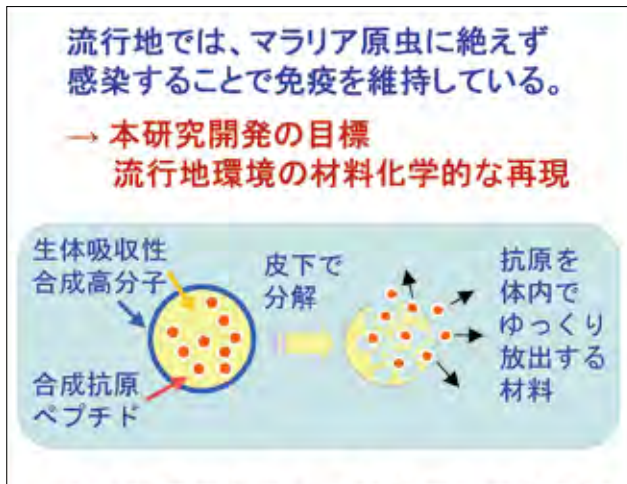


図1 ナノ粒子ワクチンのアイデアと目標

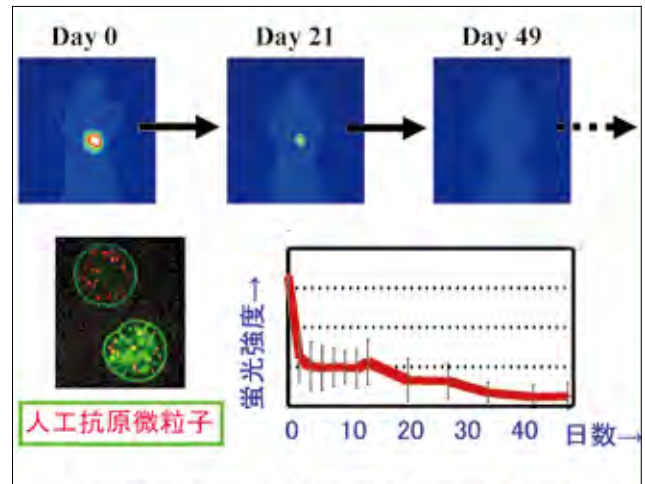


図2 皮下投与後の蛍光強度（生体吸収）

力を維持しています。そこから、ワクチンの抗原が少しずつ放出されれば免疫状態を長期間維持できるのではないかと、材料化学で流行地の免疫状態を再現（図1）できるのではないかというアイデアが浮かびました。そして、人工の抗原およびそれを内包させた免疫投与用微粒子（将来のワクチン用抗原材料）の開発を進めて成功。現在はこれを使ったワクチンとワクチン効果判定キット（抗体価測定キット）の開発に取り組んでいます。

■ 鈴木先生の科研費プロポーザルがヒント

人工抗原の研究はいつからはじめたのですか。

ヒトに感染するマラリア原虫に5種類ありますが、現在の研究対象は、感染者数も多く、免疫の無い患者の場合重症化しやすいという特徴のある熱帯熱マラリア原虫です。人工抗原の研究は1998年から始めました。正確には抗原ペプチドの開発です。ペプチドは2個以上のアミノ酸が結合した化合物です。抗原の合成の研究を始めるヒントになったものが2つあります。1つは鈴木守先生（名誉

教授）の科学研究費補助金のプロポーザル（基盤研究（A））の「マラリア流行地において精密な分析機器を用いずに住民の免疫状態を簡便に測定できるキット（化学材料+デバイス）」という考え方。もう1つは当時、マラリア原虫エノラーゼのアミノ酸配列が解明されたことです。

エノラーゼとは？

酵素です。一般にエノラーゼは細胞内において解糖系と呼ばれるエネルギー産生に機能しているのですが、近年は別の役割のあることも明らかにされています。例えば病原微生物の細胞表面にみられるエノラーゼはヒトへの感染に関わっていると考えられています。マラリア原虫においてエノラーゼは、原虫が赤血球に入るのを促進する役割、原虫の解糖系においては急速な分裂増殖に必要なエネルギーを生みだしています。1990年、鈴木守先生と狩野繁之先生（現在、国立国際医療センター部長）が流行地で行った熱帯熱マラリア患者の快復期の血清疫学調査から、このエノラーゼに対する抗体が強く現れることを発見しました。これを抗エノラーゼ抗体と言います。

■ 本学先輩の研究成果を受け継いで

エノラーゼという酵素は、マラリア原虫が赤血球に入るのを助けたり、原虫の分裂増殖に必要なエネルギーを生みだしているとのことでした。その抗体がエノラーゼに対する免疫能力があるということは、エノラーゼにそういう働きをさせないということですね。ということは、こうしたエノラーゼ抗体ができるような抗原を人工的に作りワクチンにすれば、マラリアの感染と重症化を予防できるわけですね。

そうです。患者の快復期に現れるエノラーゼを標的とした人工抗原をつくります。免疫力は専門用語で抗体価と言います。その抗体価が上がりやすいいくつかのエノラーゼ部分配列のなかから、大きなループを構成する22残基配列に絞りました。残基というのはアミノ酸の個数です。「エノラーゼ」そのものは狩野先生と鈴木先生がマラリア流行地と国内の疫学調査で、患者快復期に介入する抗原として報告したものです。私たちはさらにこれを22残基に絞って抗原として用いました。

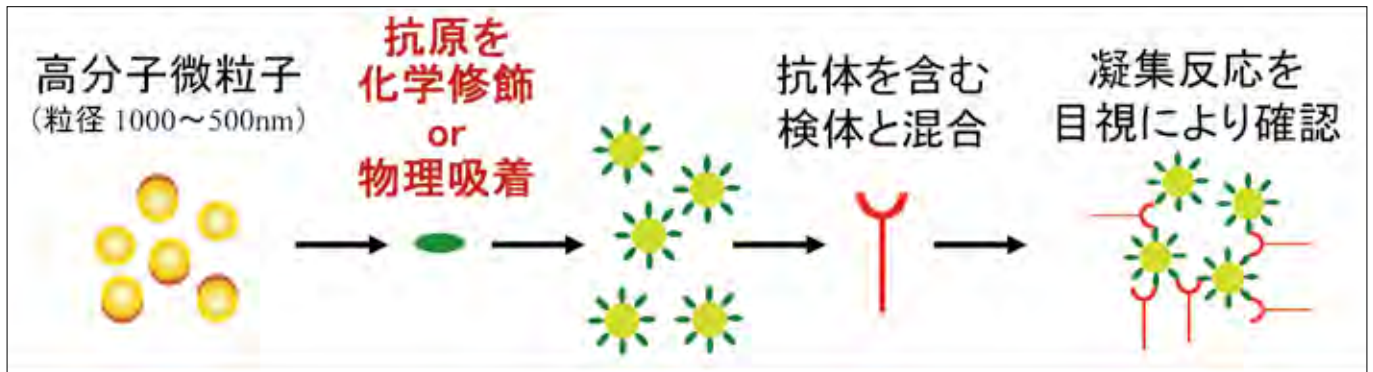


図3 免疫状態を判定する検査材料の仕組み

群馬大学の先輩の研究者の研究成果を受け継いでいるわけですね。

本学には熱帯病研究の伝統があります。多くのマラリア研究は実験室から得られた知見をもとに進められていますが、鈴木先生と狩野先生はマラリア流行地のフィールド調査に熱心に取り組み、例えば流行地患者の抗体価を測るIFAT（間接蛍光抗体法）という研究手法などで有名でした。

■ 皮下に滞留させ、抗原をゆっくり放出

そうですね。そして、その「エノラーゼ」の部分ペプチドを起点として、その人工抗原およびその抗原を内包した微粒子、いわゆるワクチン製剤開発へと進むわけですね。

ワクチン製剤は合成抗原ペプチドを包み込んだ生体吸収性の合成高分子です。マイクロメートル（ μm ）サイズの微粒子です。これをワクチンとして投与し、皮下に長期間滞留させ、抗原を体内でゆっくり放出します（図2）。

原薬（抗原）と製剤の開発状況と非臨床試験についてお聞きします。

これまでに医学部附属病院臨床試験部の中村哲也先生が推進された臨床研究中核病院支援事業や厚生労働省科学研究委託費の支援を受けて、原薬と製剤のプロトタイプを完成させています。その後は共同研究者側においてAMED支援の非臨床試験などが進められています。私たちは初期開発品よりも、さらに改良した原薬と製剤について研究を進めているところです。

■ ワクチンの効果を患者ごとに判定

検査キットも並行して開発しています。

検査キットは、ワクチン投与後に抗体価を維持しているかどうか、ワクチンの効果を患者ごとに測定するのが主な目的です（図3）。ワクチン効果測定に限らず、流行地の免疫状況の調査にも活用できます。測定方法は、抗原を含んだ微粒子とマラリア患者の血清を混ぜて、免疫凝集反応を目視で確認します。この検査キットはベッドサイドでも使えます。また多くの検体を同時に再現性良く高感度で測定できるのも特徴で、IFAT法やELISA法など従来の方法より優

れている点が多くあります。

検査キットの開発はどのような段階ですか。

これは十分に実用化のレベルに達していると考えています。

■ ものづくりイノベーションに結びつけたい

最後に、今後の展望、抱負を。

私の研究は表面的にはワクチン開発ですが、これは化学研究そのものです。つまり我が国のものづくり製造業が付加価値の高い次世代産業へ発展するにはどうしたらいいかと考えて、学生の教育や研究にあたっています。すなわち、“医療・保健分野を通じたものづくりイノベーション”として、臨床や製造業の現場におけるニーズと理工学部の研究シーズを結びつけられるような人材育成と研究開発を進めていきたいと考えています。

これまでに研究が進められたのは、今回お話しできませんでしたが多くの先生方、多くの学生さん、内科医である妻の裕子の大きな協力によるものです。深く感謝しております。



【研究の歩み】

1980～90年代に わが国有数の研究拠点に

1966年に寄生虫学講座 として独立

わが国の大学では20世紀の初頭から日本住血吸虫などの研究が盛んに行われた。当時はフィールド調査を含め、病理学の研究者が取り組んでいた。戦後、占領軍により公衆衛生の考え方が広まり、寄生虫病、熱帯病研究にも社会医学の視点を取り入れることが求められた。これに応じて、1957年から各地の大学に相次いで寄生虫学の研究分野が設けられた。

群馬大学においても同様に、現在の大学院医学系研究科「国際寄生虫病学」講座は1966年に衛生学教室から寄生虫学講座（主任：沢田利貞教授）として独立したのが始まりだ。1976年に沢田教授が退官し、鈴木守教授（現在名誉教授）が着任した。

1960年代半ばから70年ごろにかけて主要国のなかに「近い将来、感染症は撲滅できる」との見方もあったが、現実には熱帯病を含む感染症の脅威は衰えず、世界保健機関（WHO）は1970年代後半、熱帯病対策の重要性を訴えた。鈴木守教授が本学に着任したのはこうした時代だった。以来、鈴木教授は2003年末に学長に就任するまで本学の熱帯病研究を牽引し、わが国有数の研究拠点にした。同講座の主任はその後、野崎智義教授（2004～2008年）を経て、2010年から久枝教授が務めている。

本学では、国際寄生虫病学講座スタッフ以外にも、本誌で紹介しているように、大学院保健学研究科、同理工学府など様々な分野の研究者が熱帯病研究を手掛けており層が厚い。科学研究費補助金の「寄生虫学」分野の大学別

採択件数では、本学は常にトップ集団の一角を占めている。

世界の熱帯病研究に貢献

27年間の長きにわたり本学の熱帯病研究を主導した鈴木教授はマラリアの研究者。千葉大学大学院博士課程修了後、東京大学医科学研究所細菌感染研究部で5年間助手をつとめ、その間WHOの上級研究者として英国及び米国に留学した。群馬大学では医学部長、副学長を経て2003年12月から2009年3月まで学長を務めた。2004年4月に本学が国立大学から国立大学法人に改組（全国の国立大学が国立大学法人に移行）したときの最初の学長だった。鈴木教授は世界寄生虫学者連盟会長、日本寄生虫学会理事長などを務め、世界の熱帯病研究、国際医療協力に多大な貢献をした。





鈴木 守 群馬大学名誉教授

フィールド調査に基づいて ワクチン候補分子を特定

鈴木 守 群馬大学名誉教授に聞く

1969年に私が東大医科学研究所で研究を始めたころ、日本の研究者でマラリアだけに研究対象を絞っていたのはほとんど私に限られていたように思う。しかし、WHOの働きかけの影響もあり、70年代末からマラリア研究が日本においても熱を帯び、80年代に入ると一時は学会発表の半分くらいをマラリア関係が占めるような状況だった。

免疫学を基礎とするマラリアのワクチン開発への関心も高く、90年代半ばまでマラリア研究熱は世界的な流れであった。世界中の研究者がワクチンをてがけたが、現在に至るまで、決定的なものはない。

フィリピン大と共同の マラリア対策に成果

群馬大学における研究のなかでも、スーダンの流行地でのフィールド調査に基づきワクチン候補分子を特定した仕事は今後も発展すると思われる。政府の対外援助の一環でJICA（独立行政法人国際協力機構）からハイチ、スーダン、インドネシア、ソロモン諸島国などの計画に参加した。スーダンでは鈴木守教授記念研究室と命名された研究室が現地の研究者によって今も保存されている。WHO計画で中国へ、また、海外学術調査でブラジル・アマゾンにも行った。

流行地で求められるマラリア対策は、治療薬、ワクチンだけでなく、公衆衛生を含めた全体としての取り組みだ。蚊を退治する殺虫剤や蚊帳（かや）も必要だし、さまざまなインフラの整備、住民の教育なども欠かせない。社会システム全体としての対応が求められているわけだ。群馬大学がフィリピン大学と共同で進めたパラワン島における住民参加型のマラリア対策は刮目すべき成果をあげている。

全体としての対応が求められているということは、寄生虫学の未来展望についてもいえるのではないかと。複雑な全体の仕組みから要素を抽出するのではなく、『複雑』は『複雑』のまま、つまり、自然生態系の中に構成されているネットワーク全体を捉えようとするのが大事なのだと思う。

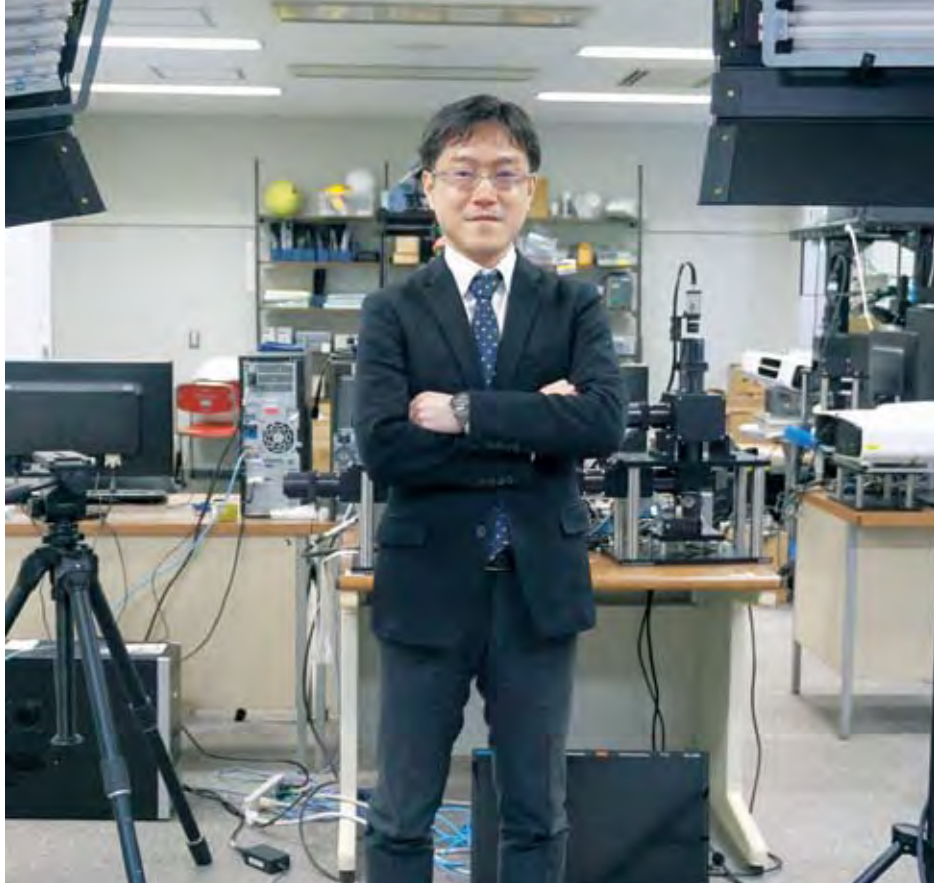


今まで見えなかつたものが見えるようになる

— 千分の1秒の高速画像処理が開く扉

大学院理工学府

奥寛雅 准教授



◎ 1秒間に1,000枚撮影

大学院時代からずっと高速画像処理技術の研究をしています。

カメラの撮影速度の単位に「fps」があり、一秒間に何枚の画像を撮影するのかを表します。私が現在取り組んでいる高速処理は最大1,000fps。日本や米国のテレビ放送のスピードが30fpsですから、その30倍くらいの速さです。

- ・画像の処理がこのくらい速くなると、いままで見えなかつたものが見えるようになり、対象の本質に迫れます。
- ・スポーツ中継やバーチャルリアリティなどさまざまなメディアで新たな映像表現が可能になります。
- ・顕微鏡で細胞やタンパク質などの変化の画像計測が容易になり、医療・バイオの研究が大きく進みます。
- ・人が理解しやすい映像を活用すればFA(工場の自動化)の中で働きやすくなります。

— 画像高速処理によって幅広い分野で新たな展開を生み出せます。

◎ 光学系がボトルネック

計算機処理をするためにデジタル画像を取得する装置(コンピュータビジョン)では、被写体の像がレンズ部分を介して撮像素子に記録されます。レンズを介して被写体を記録媒体に写し取る構造は、フィルムカメラ(被写体→レンズ→フィルム)と同じです。

これが問題なのです。撮像素子の画像処理部は1,000分の1秒という高速で対応できるのに対し、レンズ部分(光学系)の応答速度は「1秒」という超低速です。つまり、高速画像処理をしようとしても、フォーカス・ズーム等の機能を持つ光学系がボトルネックになってい

るわけです。コンピュータビジョンがフィルムカメラと同じ構造を持ち続けている必然性はありません。

こうしたことから私は画像処理を高速化するため、センサなど処理部分の技術だけでなく光学系、照明系を含むシステム全体の最適化を目指し、要素技術から応用までの全体を研究しています。

◎ 高速な物体を追従・撮影

「1msオートパン・チルト」という技術はその一つです。高速な物体を追従・撮影し、オートフォーカスが自動的に焦点を合わせるのと同様に、対象がツェーに画面の中心に来るように制御します。2人がボールを打ち合う卓球のラリーを撮影すると、あたかも画面中央にボールが止まっているかのような映像を記録することができます。当研究室が開発したサッカードミラーと呼ばれる高速視線制御ユニットを使い、1,000fpsの高速画像処理で実現します。この技術はスポーツ中継などへの応用が期待され、NHKなどが注目しています。

また、物の位置や形も高速に計測できるようになり、そこにプロジェクターなどで情報を表示することもできるようになります。最近研究室では1/1000秒でカメラの前の物の三次元的な形状を計測できる「構造化ライトフィールド」と呼ばれる手法を創り出し、これを利用して動く物体にも安定して映像を投影できることをデモンストレーションしました。これができると我々の身の周りの物が皆ディスプレイになるので、将来的にディスプレイを持ち歩く必要がなくなります。

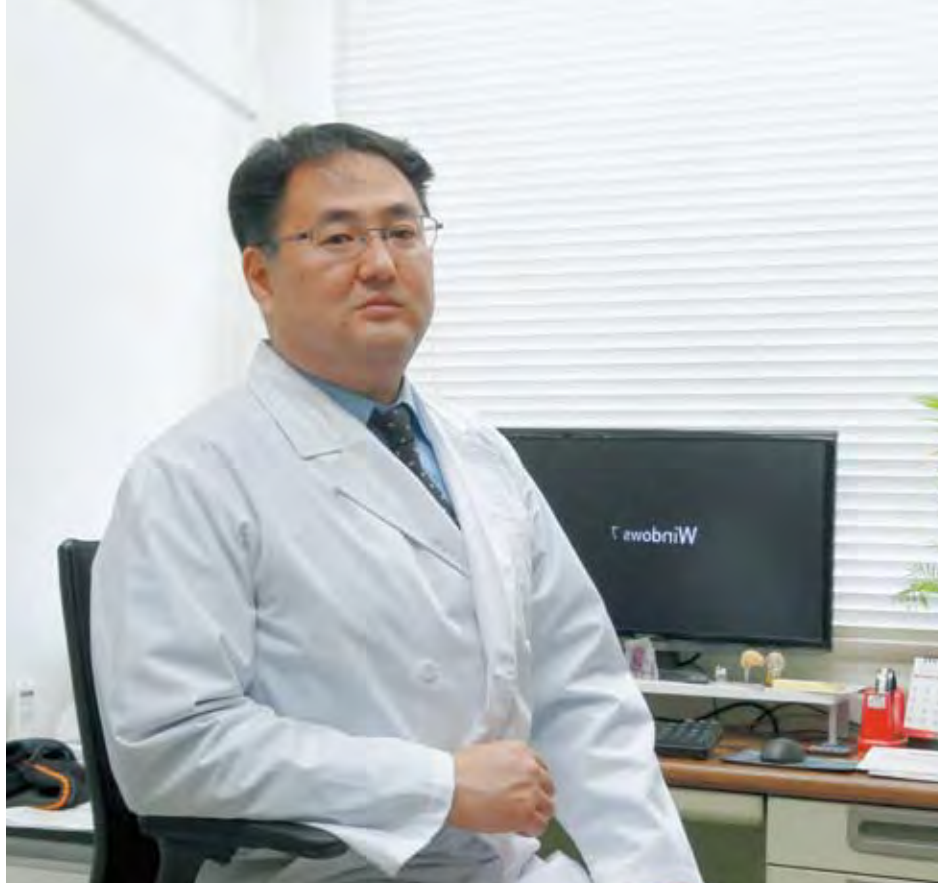
次世代のメディアテクノロジーを創出し、ユーザーが必要とする新しい映像を提供していきたいと思っています。

脳の温度が一定であることがヒトの賢さの一因ではないか

—温度センサータンパク質に着目

大学院医学系研究科

柴崎 貢志 准教授



◎ 34度で活性化

我々は四季を通じて様々な温度を感じます。さらに、低温、高温のものに触れた場合には、それを瞬時に感じとります。実は、様々な温度はTRP（トリップ）という温度センサータンパク質が感知しています。温度センサーTRPは10種類ほどあります。私は人間の賢さの根源が恒温動物という体温を一定に保つ性質に支えられているのではないかと考え、温度センサーTRPに着目し、脳機能・疾患との関わりを調べる研究をしています。

外気の温度に関係なく、常にほぼ一定の体温を維持する恒温動物が、なぜ子育てや巣作りをするような高度な脳機能をもっているのか。従来、変温動物との脳の構造の違い（脳の大きさや神経細胞の多さなど）によるものとされてきました。一方、私は、脳の温度が一定であることがヒトの賢さのもう一つの因子ではないかという仮説を立てました。ヒトなどの哺乳類は脳内の温度を37度付近に保つために多くのエネルギーを費やしており、雪山で遭難して体温が30度以下になっても、脳内の温度は死ぬ直前まで37度に保たれます。一方、脳内温度が低下するとたちまち意識消失することが知られています。

この点に着目し、私が実験を進めた結果、34度で活性化する“温度センサーTRPV4”が脳の神経細胞に非常に強く発現していることを見いだしました。そして約37度という脳内温度によりTRPV4が恒常的に活性化していることが神経細胞を円滑に動作させるキーであることを突き止めました。脳内温度を情報源として、これを翻訳し、神経情報伝達に活かす分子的な仕組みを世界で初めて明らかにしたのです。

◎ 新領域の「温度生物学」

では、病気が生じた場合に脳内温度はどのように変化

するのでしょうか？ まだ誰も調べることが出来ていません。そこで、てんかん病態における脳内温度の変化とTRPV4活性化の違い、神経異常興奮との関係を調べています。そして、てんかん領域では正常領域と比べて、脳内温度が1度上昇していることを突き止めました。1度の温度上昇は風邪を引いたときの経験からお分かりのように生理機能に大きな変化を及ぼします。実験の結果、てんかん領域では1度の温度上昇によりTRPV4が異常に活性化し、これがてんかんの病態悪化を引き起こしていることを明らかにしました。この知見に基づいて、てんかんの発作をなくす治療につなげる器具や医薬品の開発に取り組んでいます。

上で述べた研究成果は、群馬大学着任後の2009年から毎年継続的に一流学術誌にレポートしてきた成果です。2015年度からは文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究に「温度生物学」という新領域を立ち上げ、脳内温度と脳機能の関連性を分子レベルでさらに追求し、我が国発信の新規科学技術創出を目指しています。

◎ フロンティアを開拓し続ける

私とTRPとの関わりは前の勤務先の生理学研究所時代からです。当時、脳内温度が常に一定に保たれる重要性やその生理機能については全く未解明でした。そこで新たなテーマを立ち上げる際、体温程度の温度を感知するTRPV4に着目し、研究をスタートしました。上でも述べましたように、我々の正常な脳機能を保つ上で極めて重要な分子であることを明らかに出来ました。また、病態悪化に強く関連することも示しました。新たな視点で脳内温度という特殊環境を見つめ直すことで、幸運にもフロンティアの開拓が続けられています。

次世代モビリティ社会実装研究センターが始動

平成28年12月、群馬大学の全学組織として次世代モビリティ社会実装研究センターが発足致しました。このセンターは、学内的には学部を越えた研究成果を結集し、学外的には自治体および企業の皆様の協力を得て、次の世代の交通システムを構築・普及させることを目指します。

現在最も活発に活動しているプロジェクトは、自動運転車両を社会に普及させるプロジェクトです。自動運転は多くの企業がしのぎを削る分野ですが、大学

が企業と同じ土俵で戦ったのでは意味がありません。我々は経済的利益ではなく、地域の方々の生活に本当に役立つことを第一の目的とします。そしてそれを企業が利潤をあげられる形で社会システムとして作り上げることを考えます。そうすれば持続可能なシステムとして社会に浸透すると考えられ、それを提示することが大学の使命であると考えます。ご期待・ご支援いただければ幸いです。(太田 直哉)



次世代モビリティ社会実装研究センター発足式
(左から小木津副センター長、太田(センター長)、平塚学長)



自動運転実験車両

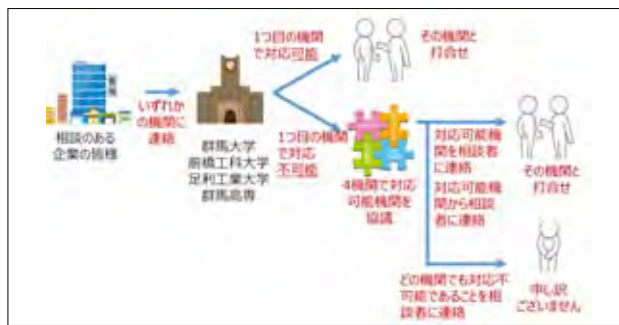
りょうもうアライアンス

4機関が連携して企業をサポート

群馬大学（前橋市）、前橋工科大学（同）、足利工業大学（栃木県足利市）、群馬工業高等専門学校（前橋市）の4機関は平成28年9月、それぞれが企業から受ける分析の依頼や技術相談を相互に紹介する連携体制「りょうもうアライアンス」をスタートさせました。

各機関は産学連携を進め地域貢献を果たしてきましたが、機関毎の活動では相談に対応できる専門家がない、適切な分析装置がないなどの理由でお断りせざるを得ないこともあり、必ずしも地元企業様の期待に応えきれていなかったことが課題でした。4機関が連携することで「取りこぼしの無い企業サポート」が実現できます。国立、公立、私立と設置主体の異なる大学および高等専門学校が連携して、地元企業の商品開発や技術開発をサポートする取り組みは全国で初めてです。それぞれの機関が築いてきた強みや特性を両毛地域の共通の財産と捉え、それを地域に還元することで地域全体が元気になることを期待しています。

(林 史夫 = 共同利用設備統括センター)



りょうもうアライアンスの仕組み



協定調印式

(左から西尾群馬高専校長、星前工科大学長、平塚群馬大学長、荘司足工大学長)

■ お問い合わせ先

群馬大学研究推進部

〒371-8510 前橋市荒牧町四丁目2番地

TEL 027-220-7512 FAX 027-220-7515

群馬大学研究・産学連携推進機構

〒376-8515 桐生市天神町一丁目5-1

TEL 0277-30-1101 FAX 0277-30-1197



水源 創刊号

発行 群馬大学研究・産学連携推進機構
制作 研究・産学連携推進機構、研究推進部

[特集/きりひらくテーマ]

取材・構成 登坂和洋(研究・産学連携推進機構)
撮影協力 三好京子・八木優子(総務部総務課)
吉野慎一(理工学部)
須藤瑛奈(研究推進部研究推進課)

[群大コレクション]田中正実(研究推進部総合情報メディアセンター課)

印刷 上武印刷株式会社
発行日 平成29年3月31日

Copyright ©2017
Organization to Promote Research and University-industry Collaboration, Gunma University
Printed in Japan
本書の収録内容の無断転載、複写、引用等を禁止します

GUNDAI

群大コレクション

Collection

南下古墳群（北群馬郡
吉岡町南下）の発掘調
査現場での尾崎博士



貴重な古墳発掘資料を展示

群馬は関東地方で最も多くの古墳がつけられた東国文化の中心地。

尾崎喜左雄博士（群馬大学名誉教授、1904～1978）は1946～1970年の長きにわたり県内270以上の古墳の調査を行った考古学者である。尾崎博士の研究成果は現在まで群馬大学教育学部に保管されており、「考古遺物・記録・写真」の3点が揃った調査資料は全国でも類を見ない貴重な資料であると専門家から評価されている。

2016年11月には群馬県立歴史博物館の協力のもと、群馬大学総合情報メディアセンター中央図書館で「群馬県の古墳発掘の父・尾崎喜左雄博士展～群馬県内の古墳発掘・調査の歴史を識る～」を開催し好評を博した。2017年度も展示会を開催する予定である。

