

(2) マウスを用いた寄生虫感染に対する宿主抵抗性機構の解析

寄生虫症は国内では稀な疾患であるが、世界的には相変わらず多数の感染者・死亡者を出し続けている。他の感染症と異なり依然としてワクチンが開発できていない事に加え、他の感染症と同様に薬剤耐性株の蔓延が起こるなど、新たな治療法の開発は急務となっている。以前より、寄生虫感染時の宿主病態には宿主の遺伝的要因が強く関与していることが知られている。我々はこの宿主の遺伝的要因を解明し、それをヒントとした新たな治療法を開発を行うために、マウスの順行性遺伝学的手法を用いて寄生虫感染時の宿主の感染応答に重要な役割を持つ新規遺伝子を単離・同定しその機能解析を行う事を目的とした解析を行っている。

マalariaは全世界で毎年百万人以上の死者を出す人類にとって最も危険な感染症の一つである。以前よりマalaria病態にはある種の赤血球異常症などの宿主遺伝子が関与することが知られている。そこで我々は、厳密な遺伝解析が可能なマウスをモデルとして、マalaria原虫感染抵抗性機能を有する宿主の新規遺伝子を同定しその機能を解明し、マalariaの治療法や予防法の開発に繋がりたいと考えている。これまでにネズミマalaria原虫感染に対して抵抗性を示すマウス 129/SvJ 系統と NC/Jic 系統の交配群を用いた解析から、強力な原虫増殖抑制遺伝子(*Pymr*: *Plasmodium yoelii* malaria resistant locus)がマウス第9番染色体に存在することを明らかにした。現在、感受性系統に抵抗性系統の *Pymr* 領域を導入したコンジュニック系統を作出しその機能を解析すると同時に、複数のサブ・コンジュニック系統を作成して *Pymr* の位置の限局を行っている。また、マalariaにおける主要な死因となる脳マalariaやマalaria腎症の発症に関与する遺伝子についても同様に解析を行っている。

本研究に関する主な業績

Ohno T, Miyasaka Y, Kuga M, Ushida K, Matsushima M, Kawabe T, Kikkawa Y, Mizuno M, Takahashi M.: Mouse NC/Jic strain provides novel insights into host genetic factors for malaria research. *Exp Anim*, 68(3):243-255, 2019.

Yashima A, Mizuno M, Yuzawa Y, Shimada K, Suzuki N, Tawada H, Sato W, Tsuboi N, Maruyama S, Ito Y, Matsuo S, **Ohno T**: Mesangial proliferative glomerulonephritis in murine malaria parasite, *Plasmodium chabaudi* AS, infected NC mice. *Clin Exp Nephrol*, 21(4):589-596, 2017.

Ohno T, Kobayashi F, Nishimura M: Fas has a role in cerebral malaria, but not in proliferation or exclusion of the murine parasite in mice. *Immunogenetics*, 57(3-4):293-296, 2005.

Ohno T, Nishimura M: Detection of a new cerebral malaria susceptibility locus using CBA mice. *Immunogenetics*, 56(9):675-678, 2004.

Ohno T, Ishih A, Tanaka S, Nishimura M, Terada M: Chromosomal mapping of host susceptibility loci to *Angiostrongylus costaricensis* nematode infection in mice. *Immunogenetics*, 53(10-11):925-929, 2002.

Ohno T, Ishih A, Wakana S, Nishimura M, Terada M: Mouse *H2* haplotype influence on the survival rate after *Angiostrongylus costaricensis* infection. *Exp Parasitol*, 100(2):140-142, 2002.

Ohno T, Ishih A, Kohara Y, Yonekawa H, Terada M, Nishimura M: Chromosomal mapping of the host resistance locus to rodent malaria (*Plasmodium yoelii*) infection in mice. *Immunogenetics*, 53(9):736-740, 2001.

Ishih A, **Ohno T,** Nishimura M, Terada M: Genetic analysis of mortality in murine *Angiostrongyliasis costaricensis* using SMXA recombinant inbred mouse strains. *Parasitol Int*, 49(4):335-338, 2000.