

## 研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		モルモットを用いたデング熱小動物モデルの構築と解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of dengue animal model using guinea pig			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) オオノ	名) シンジ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	大野	真治	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Ohno	Shinji	研究機関名	琉球大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		琉球大学大学院医学研究科ウイルス学講座・教授			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>デング熱は蚊によって媒介され、世界中で 39 億人に感染のリスクがあり、年間 1 億人が発症している重要な感染症である。有効な治療薬は開発されておらず、ワクチンも治験段階であるが、その有効性については今後の評価にゆだねられている。これらの介入手段の開発がなかなか進展しない理由の一つが、デングウイルスがヒトおよびサルなどの霊長類にしか感染せず、有用な小動物モデルが無いためである。本研究では、過去の論文を参考に、モルモットを用いて小動物モデルとなりうるかについて評価した。</p> <p>デングウイルスには 4 種類の血清型があり、それぞれの血清型のウイルス(1 型:Hawaiian 株、2 型:NGB 株、3 型:H087 株、4 型:H241 株)を蚊由来 C6/36 細胞もしくは新生児マウス脳で増殖させたものを接種用ウイルスとして調整した。モルモットは一般的に用いられている Hartley 系統を用い、腹腔内に種々の量のウイルス(<math>1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6</math> FFU)を接種した。過去の文献を参考に 5 から 8 日目にかけて解析を行った。観察期間中、感染させたモルモットには変化を認めず、死亡したモルモットはなかった。脾臓・肝臓・リンパ節などの臓器にも臓器腫大といった変化を認めなかった。血清、肝臓、脾臓、リンパ節から RNA を抽出し、デングウイルスのゲノムの検出を逆転写 PCR(RT-PCR)法をもちいて試みたが、いずれの血清型のウイルスを感染させた場合にも検出できなかった。また、デング熱患者で上昇することが知られている代表的なサイトカインである TNF <math>\alpha</math>についても、RT-PCR 法で検討したが上昇は見られなかった。</p> <p>以上のように、モルモット体内でのウイルス増殖および代表的サイトカインの上昇が見られなかったことから、デング熱モデルとしてモルモットは利用できないことが明らかとなった。小動物モデルの開発にはその他の動物種を用いて行う必要がある。</p>					
キーワード FA	デング熱	小動物モデル	デングウイルス		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

Dengue fever is a febrile disease transmitted by mosquitoes. Around 4 billion people are at risk and 100 million cases occur annually. There is no effective medication. Vaccine trials are under way and their efficacy will be apparent in near future. The development of interventions for dengue fever make little progress, partly because the lack of useful small animal model. In this study, we evaluate whether guinea pig could be a small animal model.

We prepared virus stocks of 4 serotypes using C6/36 cell (a mosquito cell line) or new born mouse brain for infection. Various amount of virus was inoculated into peritoneal cavity of guinea pigs (Hartley strain) and evaluated 5 to 8 days after infection. With different to previous report, the animals kept healthy and none of them died during the observation period. No organ enlargement was observed in spleen, liver, and lymph nodes. We also evaluated the presence of dengue virus genome in serum, spleen, liver, and lymph nodes by RT-PCR method. Unfortunately, we could not detect virus genome. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) is a representative cytokine upregulated in dengue fever patients. Therefore, we evaluated the upregulation of TNF- $\alpha$  by RT-PCR. However, we could not confirm the upregulation.

Accumulating data indicate that guinea pig is not suitable for developing dengue infection model and we must seek alternative animal species for this purpose.