

ANNUAL REPORT OF  
MEDICAL MYCOLOGY  
RESEARCH CENTER (MMRC)  
CHIBA UNIVERSITY 2012

16

千葉大学  
真菌医学研究センター報告

平成24年

# 目 次

はじめに	
病原機能分野 川本 PI (分子細胞シグナリング解析) プロジェクト	3
病原機能分野 知花 PI (カンジダフェノーム) プロジェクト	13
感染免疫分野 米山 PI (ウイルス感染応答) プロジェクト	15
感染免疫分野 西城 PI (サイトカイン) プロジェクト	18
臨床感染症分野 亀井 PI (臨床感染症) プロジェクト	21
微生物資源分野 五ノ井 PI (真菌糖鎖・受容体解析) プロジェクト	33
微生物資源分野 高橋 PI (微生物創生) プロジェクト	40
微生物資源分野 バイオリソース管理室	43
文部科学省 ナショナルバイオリソースプロジェクト「病原微生物」	49
地球規模課題対応国際科学技術協力事業 (JST & JICA)	51
長崎大学熱帯医学研究拠点特定領域共同研究	52
アスペルギルス症を中心とした新興真菌症制圧プロジェクト (概算要求)	53
平成 24 年度共同利用・共同研究一覧	54
平成 23 年度共同利用・共同研究報告	55
第 26 回千葉大学真菌医学研究センター講習会	64
2012 年 講演会 (第 122 回～第 124 回)	65
2012 年 真菌医学研究センター全体セミナー	66
真菌医学研究センター 2012 年 若手ベスト論文賞	67



# はじめに

千葉大学真菌医学研究センターは、昭和 21 年千葉医科大学附属腐敗研究所に端を発する伝統ある附置研究センターです。文部科学省から共同利用・共同研究拠点としての認定を受け、活動している他、国家プロジェクトであるナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）の病原微生物に関する中核機関としても活動しております。現在、約 18,000 株にのぼる真菌株の保存・分与を行っており、世界最高峰の真菌および病原性放線菌のバイオリソースセンターとして、国内外に貢献しています。当研究センターは、研究の面でも更なる活性化を図るため、改組を伴う改革を行ってきました。

改組の内容は、センター全体を 1 部門（真菌症研究部門）とし、プロジェクト制をしいて、研究レベルの向上を図ること、またこの部門の中に 4 分野（病原機能分野、感染免疫分野、臨床感染症分野、微生物資源分野）を置き、各分野の協力により共同利用・共同研究拠点としての役割を果たすことです。前者のために、PI（Principal Investigator）を選び、後者のために、多くの外部委員を含む運営協議会を置き、さらにバイオリソースセンターとしての機能強化のために、バイオリソース管理室を設置し、これを微生物資源分野に連携させることにしました。

以上の改組計画は、前センター長の三上 襄先生が、平成 20 年度に作成し文部科学省に申請したものです。私は、三上先生の後任として、平成 21 年 4 月にセンター長に就任しました。私の使命は、当研究センターの新組織・体制を確立し、真菌研究をさらに活性化することにあります。これまでも全国共同利用施設であった当研究センターは、平成 22 年度からは、新たに共同利用・共同研究拠点としての認定を文部科学省から受けることが出来ました。私は、7 名の PI を選出し、さらに分野長、バイオリソース管理室長を指名し、強力なプロジェクト制と共同利用・共同研究拠点としての生き方の両立を目指して努力を続けてきました。

平成 21 年度に開始された当センター改組の成果の一部（プロジェクト制）を評価していただくために、各 PI のプロジェクト研究に関する外部評価会を平成 24 年 1 月 17 日に開催し、当センターのこれまでの努力を厳しく評価していただきました。この評価結果は、将来の当センターの更なる発展のために非常に有益なもので、今後のセンター運営に是非生かして行きたいと思っております。

世界を見渡すと、インフルエンザウイルスの流行、SARS コロナウイルスおよび類似ウイルスの発生、超多剤耐性バクテリアや多剤耐性結核菌の世界への広がり、などが報告されており、感染症研究の重要性が増していると感じます。真菌による感染症も注目を集めるようになりつつあります。特に我が国のように社会の高齢化が進むと真菌感染症対策はますますその重要性は増すと考えられます。世界の感染症研究のために、千葉大学真菌医学研究センターは大きな期待を背負っていると言えます。当研究センターの全教職員は一元となって世界に貢献するべく研究を進展させたいと願っております。

最後に人事面としては、平成 24 年 4 月から微生物資源分野の PI として高橋弘喜准教授をテニユアトラック教員として採用しました。高橋准教授は、バイオインフォマティクスを専門とする他、合成生物学を視野に研究を進めている若手研究者です。また、平成 24 年 3 月に当センター事務長兼務の三田康人管理課長が理学部事務長へと異動し、4 月からは青木 滋亥鼻地区事務部長が後任として事務を取り仕切る事になりました。また同時期には、大木邦夫係長が退任し、渡邊智子係長が後任として就任しました。

平成 25 年 1 月

千葉大学真菌医学研究センター長

野 本 明 男



# 病原機能分野 川本 PI (分子細胞シグナリング解析) プロジェクト

(Division of Molecular Biology, Kawamoto PI Project [Project for Molecular Signaling Analysis])

## 教授: 川本 進

- 学内委員 大学院医学系運営委員会委員, 大学院融合科学研究科教授会委員, 分析センター連絡協議会委員, 遺伝子組換え実験安全委員会委員, 遺伝子組換え実験安全主任者, 亥鼻地区留学生担当室部局担当教員, 病原機能分野危害防止主任者, 病原機能分野作業主任者, 海外協定校コンタクトパーソン (ハンガリー共和国デブレツェン大学, チェコ共和国パラツキー大学医学歯学部) 千葉大学環境 ISO ユニット環境責任者, 組織的な若手研究者等海外派遣プログラム (日本学術振興会) 「慢性疾患の革新的包括マネジメント実現へ向けた国際的医薬看研究者育成プログラム」運営委員, 科学研究費申請 (事前確認) 支援教員, 全国共同利用施設長候補者推薦委員会委員
- センター内委員 運営協議会委員, 教員会議委員, 分野長会議委員, 改組実行委員会委員, 共用備品委員会委員長, 倫理審査委員会委員長, 病原体等安全管理委員会委員, 自己点検・評価委員会委員, 安全衛生管理者, 固定資産監守, 実験動物 X 線 CT 装置仕様策定委員, 実験動物 WG 委員, 化学物質管理者, 教員定期評価委員会委員, テニユアトラック教員中間評価委員会委員, 若手ベスト論文賞選考補助者
- 学協会への貢献 酵母細胞研究会・理事, 日本医真菌学会・代議員・学術集会教育委員会委員, 日本細菌学会・本部評議員, 関東支部会計監査委員, 日本生化学会・本部評議員・本部代議員・関東支部幹事・関東支部運営委員・関東支部副読本作成委員会委員, 日本神経化学会・評議員, 関東医真菌懇話会・幹事, 酵母合同シンポジウム拡大運営委員, *Microbiology and Immunology* (Associate Editor)
- 所属学会 日本医真菌学会, 日本細菌学会, 日本生化学会, 日本分子生物学会, 日本プロテオーム学会, 日本神経化学会, 酵母細胞研究会, 酵母遺伝学フォーラム, 横浜市立大学医学会, American Society for Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB), American Society of Microbiology (ASM), International

Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), New York Academy of Sciences

- その他 横浜市立大学医学部 客員教授

## 准教授: 山口正視

- 学内委員 真菌医学研究センター教員系過半数代表者, 個人情報保護担当者, 両立支援室室長
  - センター内委員 教員会議委員, 改組実行委員会委員, 共同利用委員会委員, 広報委員会委員 (年報担当 WG 長), 自己点検・評価委員会委員, 図書 WG 委員, 国際規制物質 (酢酸ウラニル) 管理者
  - 学協会への貢献 日本顕微鏡学会・役員候補者推薦委員会委員 (~2012. 9)・Journal of Electron Microscopy 編集委員・技術認定試験委員会委員・微生物研究部会幹事・本部代議員・関東支部代議員, 日本医真菌学会評議員, 日本メンデル協会評議員, Member of the American Biographical Institute's distinguished Research Board of Advisors, USA.
  - 所属学会 日本顕微鏡学会, 日本医真菌学会, 日本メンデル協会
  - その他 第 10 回ジャパン・サイエンス&エンジニアリング・チャレンジ/JSEC 2012 ~高校生“科学技術チャレンジ”~ (主催 朝日新聞社) 本審査委員, 認定 NPO 法人・総合画像研究支援 正会員・研究協力者
- ## 准教授: 横山耕治
- 学内委員 総合メディア基盤センター運用専門委員, 亥鼻地区ネットワーク連絡会議委員, 亥鼻地区職員駐車場地域利用委員, 部局情報管理者
  - センター内委員 教員会議委員, 改組実行委員会委員, 共同利用委員会委員, 共用備品委員会委員, 微生物・保存管理施設委員会委員, 広報委員会委員, 自己点検・評価委員会委員, 地域連携委員会委員, 個人評価 WG 委員, 光熱水量節減プロジェクト WG 委員
  - 学協会への貢献 日本医真菌学会評議員, 日本マイコトキシン学会幹事
  - 所属学会 日本医真菌学会, 日本細菌学会, 日本菌

学会, 日本微生物資源学会, 日本農芸化学会, 日本マイコトキシン学会, International Society of Human and Animal Mycology

助教: 清水公德

○センター内委員 微生物・保存管理施設運営委員会委員, 防災対策委員会委員, 実験動物 WG 委員

○学協会への貢献 日本菌学会評議員・会計担当幹事・選挙管理委員会委員・会則検討委員会委員, 日本医真菌学会代議員

○所属学会 日本菌学会, 日本医真菌学会, 日本マイコトキシン学会, 日本細菌学会, 糸状菌分子生物学研究会, 酵母細胞研究会, Fungal Genetics Conference

○受賞

1) 第 56 回日本医真菌学会優秀演題賞 (分担): 今西由巳, 清水公德, 田中玲子, 矢口貴志: *Cryptococcus neoformans* の DBB 反応機構と莢膜との関与について. 2012 年 11 月 11 日

技術職員: 大楠美佐子

特任助教: 萩原大祐

○受賞

1) 平成 24 年度 糸状菌遺伝子研究会奨励賞: 糸状菌の二成分情報伝達経路を構成する遺伝子群の機能解析. 2012 年 6 月 15 日

客員教授: 東江昭夫 (東京大学名誉教授)

非常勤講師: 園田智子 (横浜市立大学医学部微生物学教室非常勤講師)

非常勤講師: Eric V. Virtudazo

非常勤講師: 満山順一 (富山化学工業株式会社・理事/富士フィルム株式会社・医薬事業部技術担当部長)

非常勤講師: 村山琮明 (日本大学薬学部分子細胞生物学・准教授)

非常勤講師: 高橋治男 (国立医薬食品衛生研究所・協力研究員)

大学院医学薬学府博士課程環境健康科学専攻: 劉 瑩 (Liu Ying)

大学院医学薬学府修士課程医科学専攻: 太田裕子 (~2012. 3)

大学院医学薬学府修士課程医科学専攻: 佐藤隆文

大学院理学研究科: 高田美里 (2012. 8 ~)

外国人研究員: 陳 玉如 (Chen Yuru) (中国・貴陽医学院) (2012. 12 ~)

## 研究概要 (共同研究を含む)

### 1. *Cryptococcus neoformans* の細胞周期制御と低酸素環境応答機構解析

我々はこれまでに, *C. neoformans* は, 同じ出芽酵母であるもののモデル酵母 *Saccharomyces cerevisiae* とは大きく異なり, 特異な細胞周期制御機構が存在し, 本酵母の病原性にも深く関わっていることを示唆し, 本菌の細胞周期制御機構を研究して来た. そしてその研究に, 本菌のユニークな低酸素ストレスへの応答現象を見出し, 解析を進めている. *C. neoformans* は肺で感染後, 脳髄膜へ移行して病原性を発揮して行く際, 高酸素環境から低酸素環境への酸素欠乏ストレス条件に打ち勝ってはじめて増殖して行く. *C. neoformans* の低酸素環境応答現象を解析するべく, *Agrobacterium* を用いた, ゲノムランダム挿入遺伝子変異体ライブラリーを構築してスクリーニングし, 低酸素応答遺伝子のひとつとして「転写因子 A」(同定済み, 但し本稿では非公開)を得て, 「転写因子 A」の生理機能解析等を進めている. 更にスクリーニングを進め, 低酸素応答遺伝子として, 新たに「遺伝子 B」を得て, 解析を進めている. 本菌の病原性との関連を考察し, *C. neoformans* の低酸素ストレスに対する環境応答シグナリング機構の解明を目指している.

### 2. *Cryptococcus gattii* ブラジル由来株の MLST 解析

クリプトコックス症は AIDS 患者など免疫力の低下した人が感染する日和見感染症であり, *Cryptococcus gattii* は *C. neoformans* と共にクリプトコックス症の原因菌である. また, 本菌は免疫正常者にも, しばしば感染を引き起こす. 最近まで *C. gattii* による感染症は熱帯, 亜熱帯に局限しているとされた. しかし, カナダ・バンクーバー島でのアウトブレイクが報告されて以来, 温帯地域からの症例や, 環境からの分離例などが報告され, 日本でも国内感染と思われる患者が出ている. さらにアメリカ西海岸では強毒化した株も出現し話題となっている. また, *C. gattii* は交配やその生態など未だ不明な点が多い. それらを解明する遺伝子型解析手法として, MLST (multi-locus sequence typing) を用いた方法が確立されている. 我々はブラジルで分離された菌株について, MLST を用いて解析を行った. 菌株はブラジルで分離され真菌医学研究センターに寄託された 42 株を用いた. MLST 解析は ISHAM (The International Society for

Human and Animal Mycology) が推奨している方法に準拠した。その結果、データベースに登録されている型と一致した株が 18 株、それ以外は型が決定できなかった。また、年代の新しい株はほとんどが分子型 VGII 型に分類され、これら VGII 型について系統解析を行った結果、非常に多様性に富んでいた。近年流行を起こしているアメリカ西海岸地域では 1 つの型の類縁の型の菌株がほとんどであるとの報告がある。以前から *C. gattii* が患者や環境から分離されているブラジルは、これらの地域とは異なる状況であることを確認した。

### 3. 深海微生物と真核生物の起源に関する研究

地球上には、二重膜で包まれた核をもつ真核生物と、これをもたない原核生物の 2 つの種類の生物しか存在していない。真核生物は原核生物から進化して生まれたとされるが、両者の細胞の違いはあまりにも大きく、真核生物がどのようにして原核生物から生じたかは、生物学上、最大のなぞの一つである。真核生物の起源を解明する方法の一つは、原核生物から真核生物への進化の途上にある生物を見つけ出し、その生物の微細構造、DNA、構成する分子種などを詳しく調べることである。これまで、原核生物と真核生物の中間的な生物の存在は知られていなかったが、本年、深海で、そのような可能性のある生物を発見し、論文発表を行なった。

今回発見した生物は、大きさが 10 マイクロメートルで、大腸菌の 100 倍の体積をもつ。また、真核生物に見られる二重膜に包まれた核は持たず、一重膜に囲まれた「核様体」を持ち、細胞の体積の 40 パーセントを占める。さらに、ミトコンドリアを持たず、構造が細菌と似ている共生体を持っている。我々は、この生物は、原核生物にも真核生物にも属さない新しい生命体と考え、パラカリオン・ミョウジネンシス *Parakaryon myojinensis* と命名した (明神海丘から見つけ出された parakaryote の意味、parakaryote は「准核生物」)。

この生物の存在は、1970 年に Margulis によって提唱された、真核生物の起源は、比較的大きな原核生物が好氣的な細菌をどん食することによって生まれたとする「共生説」を強く支持する

### 4. *Aspergillus fumigatus* の環境応答シグナル伝達系の分子遺伝学的解析

真菌の MAP キナーゼカスケードは、浸透圧ストレスや cell wall integrity の応答に関与しており、特に Hog1-type の MAP キナーゼカスケードは、His-Asp リン酸リレー情報伝達系 (二成分制御系) の下流で、浸透圧ストレス応答に関わっている。*A. fumigatus* におけるこれらの情報伝達系の分子機構を明らかにするため、主要な因子の遺伝子破壊株を作製して機能解析を進めてきた。His-Asp リン酸リレー系のセンサータンパク質である NikA, レギュレータの SskA, さらに SakA MAP キナーゼが浸透圧ストレス応答に関与していることがこれまでに示されている。本年は、薬剤に対する生育やその応答について解析した。さらに、MAPK のリン酸化や下流因子の発現応答などを調べることで、浸透圧ストレスや薬剤に対するシグナル伝達系の活性化について明らかにした。

### 5. DBB 染色に関する遺伝学的解析

ジアゾ安息香酸 B (以下、DBB) による染色は伝統的に担子菌酵母分類の指標とされてきたが、その機構は不明であったため、その染色機構について、分子遺伝学的解明を試みた。アグロバクテリウム形質転換による *Cryptococcus neoformans* ランダム挿入変異体ライブラリーより DBB 染色陰性株をスクリーニングした。現在変異遺伝子 *PMT2* を同定し、その機能解析を進めている。

### 6. *Aspergillus niger* のフモニシン産生遺伝子に関する機能解析

*Aspergillus niger* はフモニシンを産生するが、その合成に関与すると思われる遺伝子について遺伝子破壊による機能解析を行った。フザリウム属菌のフモニシン合成遺伝子クラスターに相同性の高い遺伝子クラスター (FUM クラスター) の中から、ポリケチドとアミノ酸の重合を触媒する酵素遺伝子 *FUM8* について遺伝子破壊株を作製した。*fum8* 遺伝子破壊株ではフモニシンの産生が停止あるいは著しく低下したことから、*A. niger* において FUM クラスターはフモニシンの産生を司ることが強く示唆された。

### 7. *Aspergillus section Nigri* の遺伝子解析

本菌属は病原性を有する菌や醸造、食品工業に用いら



れる菌を含み、マイコトキシンを産生する菌を含み健康、食の安全の面で注目されている。本金属は黒い色素を持つことが特徴で、紫外線に対する耐性を示す。特に、北回帰線と南回帰線に挟まれた熱帯地方は、コーヒーの産地でもありコーヒーベルと呼ばれコーヒー豆の産地でありマイコトキシン汚染の心配がされている。

チトクローム *b* 遺伝子による本菌属の遺伝子型を解析し、環境中に分布する *A. niger* は、病原性、マイコトキシン産生を示すが、泡盛の製造に用いられている黒麹菌は、遺伝的にも明らかな違いがあり、トキシンの産生も見られなかった。日本国内で手に入る輸入コーヒー生豆からは、本金属の菌が高頻度で分離され、トキシシン産生種も分離される。従って、国内への輸入過程での品質管理が重要であることが伺えた。

沖縄泡盛製造所、信州ワイン工場、青ヶ島焼酎工場を訪問し、麹、諸味、環境からの本菌属の分離解析を行っている。中国各地の土壌から分離した本菌属の生態学的分布を遺伝子解析から解明を進めている。

## 8. 真菌の系統進化に関する研究

真菌の化石はほとんど見出されておらず、形態的な進化の過程をたどることは難しい。真菌のミトコンドリア DNA のチトクローム *b* 遺伝子を解析し、迅速な同定のために有効であり、現存する真菌の形態的な特徴と当遺伝子の進化とが相関することが解明されてきた。

本遺伝子の部分配列 (400 bp) が、同定に有効で、進化系統を反映していると考え、実証例を増やしている。走査電子顕微鏡による分生子の表面構造と塩基配列による系統関係が相関していること明らかにし、更に、形態的特徴と進化の関係を示す例を検索中である。

現在、形態的特徴に乏しく、病原性、植物病原性、マイコトキシン産生性を持つ *Fusarium* 属菌に注目し、解析した結果、いくつかの種は種内変異の範囲であることがチトクローム *b* 遺伝子から明らかになった。真菌の進化に関わる研究を進める。

## 研究成果の発表

### 1. 原著論文

(英文)

1) Yamaguchi M, Mori Y, Kozuka Y, Okada H, Uematsu K, Tame A, Furukawa H, Maruyama T, Worman

CO, Yokoyama K: Prokaryote or eukaryote? A unique microorganism from the deep-sea. *J Electron Microsc 61*: 423-431, 2012. (査読有)

- 2) Toyotome T, Yamaguchi M, Iwasaki A, Watanabe A, Taguchi H, Qin L, Watanabe H, Kamei K: Fetuin A, a serum component, promotes growth and biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*. *Int J Med Microbiol 302*: 108-116, 2012. (査読有)
- 3) Kopecká M, Yoshida S, Yamaguchi M: Actin ring formation around the cell nucleus of long-neck yeast. *J Electron Microsc 61*: 249-255, 2012. (査読有)
- 4) Imamura S, Hagiwara D, Suzuki F, Kurano N, Harayama S, Genetic transformation of *Pseudochoricystis ellipsoidea*, an aliphatic hydrocarbon-producing green alga. *J Gen Appl Microbiol 58*: 1-10, 2012. (査読有)
- 5) Saitoh Y, Izumitsu K, Morita A, Shimizu K, Tanaka C: Cloning of *Sal1*, a scytalone dehydratase gene involved in melanin biosynthesis in *Cochliobolus heterostrophus*. *Mycoscience 53*: 330-334, 2012. (査読有)
- 6) Pham NDH, Takahashi H, Fukiharu T, Shimizu K, Le BD, Suzuki A: A new *Phlebobop* species (Boletales, Boletiniellaceae) with a sponge-like hymenium. *Mycotaxon 119*: 27-34, 2012. (査読有)
- 7) Pham NDH, Yamada A, Shimizu K, Noda K, Dang LAT, Suzuki A: A sheathing mycorrhiza between the tropical bolete *Phlebobop spongiosus* and *Citrus maxima*. *Mycoscience 53*: 347-353, 2012. (査読有)
- 8) Li G, He D, Qian Y, Guan B, Gao S, Yan Cui Y, Yokoyama K, Wang L: Fungus-mediated green synthesis of silver nanoparticles using *Aspergillus terreus*. *Int J Mol Sci 13*: 466-476, 2012. (査読有)
- 9) Fujimoto Y, Kobayashi Y, Yamaguchi M: Delamination of abluminal polymer of biolimus stent. *JACC cardiovascular intervention 5*, e5-6, 2012. (査読有)
- 10) Yamaguchi M, Namiki Y, Okada H, Uematsu K, Tame A, Maruyama T, Kozuka Y: Improved preservation of fine structure of deep-sea microorganisms by freeze-substitution after glutaraldehyde fixation. *J Electron Microsc 60*: 283-287, 2011. (査読有) (記載漏れのため追記)

## 2. 総説, 解説, その他

- 1) 川本 進: 心よりの感謝を込めて～三品昌美教授の御退官に寄せて～「三品研究室の歩み～三品昌美教授(東京大学大学院医学系研究科薬理学教室)退職記念誌」, p.100-102, 2012.
- 2) 山口正視: 大腸菌と酵母の電子顕微鏡写真提供. 高等学校教科書 新生物基礎 p.13 第一学習社. 広島, 2012.

## 3. 学会・シンポジウム・研究集会での招待講演

- 1) Kawamoto S, Ohkusu M, Kamei K, Schreiber AZ, Maria Luiza Moretti ML: Multilocus sequence typing (MLST) analysis of *Cryptococcus gattii* isolated in Brazil. Symposium "New diagnostic approach in the management of fungal infections in AIDS and other immunocompromised patients", Campinas, Brazil, Nov 22-23, 2012.
- 2) Shimizu K: Histopathological study on *Cryptococcus* infection. The 15th fungal genetics and biology conference of the microbiological society of Korea, Cheonan, Chungnam, Korea, Jan 5-6, 2012.
- 3) 山口正視: 真菌から見たジオ多様性. 財団法人国際高等研究所ジオ多様性研究会. 京都, 2月10～11日, 2012.
- 4) 山口正視, 丸田節雄: スーパー支持膜の特徴および使用法. 日本顕微鏡学会関東支部第36回講演会. 予稿集: p.37, 東京, 3月10日, 2012.
- 5) 植松勝之, 多米晃裕, 渡部裕美, 藤原義弘, 丸山正, 山口正視: 深海生物の試料作製法. 日本顕微鏡学会関東支部第36回講演会. 予稿集: p.34, 東京, 3月10日, 2012.
- 6) 山口正視: 微生物の試料作製法. 日本顕微鏡学会第68回学術講演会, 発表要旨集: 49. つくば, 5月14～16日, 2012.
- 7) 山口正視, 並木侑一, 岡田 仁, 森 裕子, 古河弘光, 植松勝之, 多米晃裕, 丸山 正, 小塚芳道: 深海微生物の微細形態から探る生物進化. 日本顕微鏡学会第68回学術講演会, 発表要旨集: 104. つくば, 5月14～16日, 2012.
- 8) 山口正視: 酵母のストラクチャー解析と深海微生物と進化. 第13回医学生物学電子顕微鏡シンポジウム. 発表要旨集: 13-16. 大阪, 11月24日, 2012.

- 9) 山口正視, 川本 進: 電子顕微鏡を用いたサッカロミセスのストラクチャー解析. 第183回酵母細胞研究会. 東京, 11月30日, 2012.
- 10) 萩原大祐: 糸状菌の二成分情報伝達経路を構成する遺伝子群の機能解析: 第33回糸状菌遺伝子研究会例会, 講演要旨: p.3, 東京, 6月15日, 2012.
- 11) 高橋 梓, 萩原大祐, 高橋弘喜, 豊留孝仁, 渡辺哲, 亀井克彦, 五ノ井 透: 次世代シーケンサーを活用したオミクス解析による *Aspergillus fumigatus* 病原因子探索の試み: 第56回日本医真菌学会総会, プログラム抄録集, p.51, 東京, 11月10～11日, 2012.
- 12) 清水公德, 渡辺 哲, 亀井克彦, 川本 進: ヒト病原菌クリプトコックスの感染メカニズムに関する一考察: 日本植物病理学会平成24年度植物感染生理談話会, 論文集(第47号), p.95-101. 近江八幡, 8月30日～9月1日, 2012.
- 13) 大楠美佐子, 大楠清文, 川本 進: 世界および日本における *Cryptococcus gattii* の環境分布について. 第56回日本医真菌学会総会, 真菌誌 53(増刊1号), p.41, 東京, 11月10～11日, 2012.
- 14) 横山耕治: 黒麹菌の遺伝子分類とマイコトキシン産生. 第27回焼酎研究会, 6月22日, 2012.

## 4. 一般発表

### 国際学会

- 1) Kawamoto S, Virtudazo EV, Suganami A, Ohkusu M, Tamura Y: Towards understanding cell cycle control in *Cryptococcus neoformans*: Structure-function relationship of G1 and G1/S cyclins homologue CnClm1. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM 2012), Berlin, Germany, Jun 11-15, 2012.
- 2) Hagiwara D, Toyotome T, Kamei K, Gono T, Kawamoto S: Functional analysis of high Osmolarity Glycerol (HOG) pathway in *Aspergillus fumigatus*: a potential target for antifungal drug. 5th Advances Against Aspergillosis (5<sup>th</sup> AAA), Istanbul, Turkey, Jan 26-28, 2012.
- 3) Midorikawa Y, Hagiwara D, Nakayama M, Yoshimi A, Hasegawa F, Abe K: Conditional expression of the phospho-transmitter gene *ypdA* and the interaction of

YpdA with response regulators in *Aspergillus nidulans*. 11<sup>th</sup> European Conference on Fungal Genetics (ECFG11), Marburg, Germany, Mar 30-Apr 2, 2012.

#### 国内学会

- 1) Kawamoto S, Virtudazo EV, Suganami A, Tamura Y: Study on cell cycle control mechanism in pathogenic yeast, *Cryptococcus neoformans*: Structure-function relationship of G1 and G1/S cyclins homologue CnClh1. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 2012 年 12 月 14 ~ 16 日.
- 2) 山口正視, 並木侑一, 岡田 仁, 大楠美佐子, 森裕子, 古河弘光, 川本 進: 電子顕微鏡を用いた酵母のストラクチャー解析. 日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会, 発表要旨集: 205. つくば, 5 月 14 ~ 16 日, 2012.
- 3) 山口正視, 岡田 仁, 並木侑一, 植松勝之, 多米晃裕, 丸山 正, 小塚芳道: 深海でラブラブ (写真コンクール). 日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会, 発表要旨集: 236. つくば, 5 月 14 ~ 16 日, 2012.
- 4) 荒井重勇, 村田和義, 山本悠太, 大田繁正, 山口正視, 田中信夫: 超高压電子顕微鏡による厚い生物試料の STEM 像と MPL TEM 像の比較. 日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会, 発表要旨集: 92. つくば, 5 月 14 ~ 16 日, 2012.
- 5) 山口正視: 原核生物と真核生物の中間の細胞形態をもつ生物の発見. 岡崎, 生理研. 10 月 24 ~ 25 日, 2012.
- 6) 山口正視, 大楠美佐子, 川本 進: 酵母細胞のストラクチャー解析. 第 56 回日本医真菌学会総会, Med Mycol J 53 (増刊 1 号): 78, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.
- 7) 山口正視, 岡田 仁, 森 裕子, 古河弘光, 植松勝之, 多米晃裕, 丸山 正, 小塚芳道: 深海微生物から探る生物進化. 日本顕微鏡学会第 56 回シンポジウム, 発表要旨集: 110. 札幌, 11 月 19 ~ 20 日, 2012.
- 8) 緑川裕良, 萩原大祐, 吉見 啓, 阿部敬悦: *Aspergillus nidulans* リン酸基伸介因子 *ypdA* 遺伝子発現抑制株の解析および YpdA とレスポンスレギュレーターとの相互作用解析: 日本農芸化学会 2012 年会, 京都, 3 月 22 ~ 26 日, 2012.
- 9) 萩原大祐, 豊留孝仁, 高橋 梓, 亀井克彦, 五ノ井透, 川本 進: *Aspergillus fumigatus* の多様なストレスおよび薬剤に対する浸透圧応答経路の機能解析: 第 56 回日本医真菌学会総会, プログラム抄録集, p. 65, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.
- 10) 大場 歩, 清水公德, 萩原大祐, 新谷尚弘, 川本進, 五味勝也: AtrR は *Aspergillus fumigatus* においてエルゴステロール合成系遺伝子発現を制御する: 第 12 回糸状菌分子生物学コンファレンス, プログラム集 p. 30, 名古屋, 11 月 12 ~ 13 日, 2012.
- 11) 清水公德, 太田裕子, 大楠美佐子, 萩原大祐, 東江昭夫, 山口正視, 川本 進: クリプトコックスのアデノシンキナーゼコード遺伝子のクローニングと機能解析. 第 56 回日本菌学会大会, 講演要旨集: p. 49. 岐阜, 5 月 26 ~ 27 日, 2012.
- 12) 清水公德, 今西由巳, 川本 進: *Cryptococcus neoformans* PMT2 遺伝子は DBB 染色反応に必須である. 第 56 回日本医真菌学会総会, プログラム抄録集, p. 71, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.
- 13) 今西由巳, 清水公德, 田中玲子, 矢口貴志: *Cryptococcus neoformans* の DBB 反応機構と莢膜の関与について. 第 56 回日本医真菌学会総会, プログラム抄録集, p. 72, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.
- 14) 清水公德, 今西由巳, 川本 進: 担子菌酵母 *Cryptococcus neoformans* の DBB 染色反応と PMT2 遺伝子の関与. 第 12 回糸状菌分子生物学コンファレンス, プログラム集 p. 68, 名古屋, 11 月 12 ~ 13 日, 2012.
- 15) 浅野勝佳, 渡嘉敷唯章, 廣瀬 (安元) 美奈, 高良亮, 豊里哲也, 吉野 敦, 池端真美, 陰地義樹, 橋本ルイコ, 劉 瑩, 横山耕治, 高橋治男: 黒麹菌のマイコトキシン産生について. 日本マイコトキシン学会 第 70 回学術講演会, タワーホール船堀, 1 月 6 日, 2012.
- 16) 川上裕司, 橋本一浩, 橋本ルイコ, 浅野勝佳, 陰地義樹, 横山耕治, 高橋治男: 沖縄県泡盛醸造工場内における section *Nigri* の調査と mycotoxin 産生能. 日本マイコトキシン学会第 71 回学術講演会. 沖縄県市町村自治会館ホール, 7 月 6 日, 2012.
- 17) 中川博之, 佐合由紀, 橋本ルイコ, 清水公德, 小西良子, 高橋治男, 横山耕治: 国産ワインにおける *Aspergillus niger* 産生マイコトキシンの分析. 日本マイコトキシン学会第 71 回学術講演会. 沖縄県市町村自治会館ホール, 7 月 6 日, 2012.
- 18) 橋本ルイコ, 陰地義樹, 浅野勝佳, 中川博之, 横山

耕治, 高橋治男: ベトナム産コーヒー豆から分離された *Section Nigri* とそのカビ毒産生性. 日本マイコトキシン学会第 71 回学術講演会. 沖縄県市町村自治会館ホール, 7 月 6 日, 2012.

- 19) 王 麗, 横山耕治, He D, Yu H, Yan W, Gao S, Wang D: Study on T-DNA insertional mutants of *Sporothrix schenckii* and the function of the copper transporter protein in its mutant. 第 56 回日本医真菌学会総会, プログラム抄録集, p.69, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.
- 20) 岩口伸一, 横山耕治, 鈴木孝仁: 病原真菌 *Candida albicans* の核相変換関連遺伝子~第 2 報~. 第 56 回日本医真菌学会総会, プログラム抄録集, p. 68, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.

## 共同研究

### 1. 国際共同研究

- 1) 川本 進, Eric Virtudazuo, 大楠美佐子: *Cryptococcus neoformans* の低酸素環境への応答機構解析, Vladislav Raclavsky 博士, チェコ共和国, パラツキー大学医学歯学部微生物学教室.
- 2) 川本 進, Eric Virtudazuo, 大楠美佐子: G1 Cdk1-cyclin ホモログ遺伝子の分子機能解析, Matthias Sipiczki 教授, Ida Miklos 准教授, ハンガリー共和国, デブレツェン大学遺伝学教室.
- 3) 川本 進, 大楠美佐子: AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト (JST/JICA), Maria Luiza Moretti 教授, Angélica Zaninelli Schreiber 准教授, ブラジル,カンピーナス大学感染症科.
- 4) 五ノ井 透, 矢口貴志, 横山浩治, 松澤哲宏, 山口正視, 川本 進, 野本明男: Molecular characterization and detection of mycotoxin producing genes in mycotoxigenic fungi from Kenyan cereals, ケニア, ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute, 長崎大学熱帯医学研究所.
- 5) 五ノ井 透, 矢口貴志, 横山浩治, 松澤哲宏, 山口正視, 川本 進, 野本明男: Phenotypic, molecular characterization and drug susceptibility of *Cryptococcus* and *Candida* spp. from provincial hospitals in Kenya, ケニア, ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute, 長崎大学熱帯医学研究所.
- 6) 萩原大祐 (派遣若手研究者), 川本 進 (派遣担当研究者): 病原真菌におけるシグナル伝達機構の分子機能解析, Alex Andrianopoulos 准教授, オーストラリア, メルボルン大学遺伝学部 (日本学術振興会・組織的な若手研究者等海外派遣プログラム「慢性疾患の革新的包括マネジメント実現へ向けた国際的医薬看研究者育成プログラム」).
- 7) 陳 玉如, 清水公徳, 川本 進: 病原性酵母 *Cryptococcus neoformans* の病原性因子の分子生物学的解析, 康 穎倩准教授, 中国, 貴陽医学院微生物学教室.
- 8) 山口正視: 真菌の細胞骨格に関する細胞生物学的研究, Marie Kopecka 教授, チェコ共和国, マサリク大学医学部.
- 9) 山口正視, 川本 進: クリプトコックス・ネオフォルマンズの細胞分裂に関する研究, Kaustuv Sanyal 准教授, インド Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research.
- 10) 横山耕治: フザリウム症原因菌と畑土壌のフザリウム属菌の生態に関する研究・調査 (日中医学協会, 奨励研究). 王 麗教授 吉林大学 白求恩医学院.

### 2. 共同利用・共同研究以外の国内共同研究

- 1) 川本 進, 大楠美佐子: *Cryptococcus neoformans* のプロテオミクス解析, 平野久教授, 横浜市立大学先端医科学研究センター・大学院生命ナノシステム科学研究科.
- 2) 山口正視: 冠動脈石灰化病変におけるサイファース Tent ポリマーの損傷についての研究, 小林欣夫教授, 千葉大学附属病院.
- 3) 山口正視: マスト細胞におけるポリアミンの役割に関する研究, 西村和洋准教授, 千葉大学薬学部.
- 4) 山口正視: 深海微生物の微細形態と進化に関する研究, 村田和義准教授, 岡崎, 生理学研究所.
- 5) 山口正視: 深海微生物から探る生物進化, 荒井重勇, 名古屋大学エコトピア科学研究所.
- 6) 横山耕治, 清水公徳: 国産黒麹菌 *Aspergillus niger* におけるフモニシン生合成経路の解明. 中川博之 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構, 食品総合研究所 (科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)).
- 7) 横山耕治, 清水公徳: 国産黒麹菌のフモニシン産生

能と遺伝子分類. 高橋治男; 国立医薬品食品衛生研究所, 陰地義樹; 奈良県保健環境研究所, 橋本ルイコ; 千葉県衛生研究所.

教授, 共同研究 (日中医学協会 奨励研究) 9月9日~20日, 2012.

## 国際交流

### 1. 海外渡航

- 1) 川本 進: 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology 2012 (ISHAM 2012), Berlin, German, June 11-15, 2012. 出席・発表, 6月9~14日. (JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業).
- 2) 川本 進: ハンガリー, デブレツェン大学, Matthias Sipiczki 教授, Ida Miklos 准教授, 共同研究・共同討議, 6月14~16日. (JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業).
- 3) 川本 進: チェコ共和国, パラツキー大学, Vladislav Raclavsky 博士, 共同研究・共同討議, 6月17~19日. (JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業).
- 4) 川本 進: チェコ共和国, チャールス大学, Zuzana Moráňová, 共同研究・共同討議, 6月19~21日. (JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業).
- 5) 川本 進: ブラジル, カンピーナス大学, シンポジウム ("New diagnostic approach in the management of fungal infections in AIDS and other immunocompromised patients", Campinas, Brazil, Nov 22-23, 2012) に参加・発表, 及び共同研究・共同討議, 11月20~26日. (JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業)
- 6) 萩原大祐: 5<sup>th</sup> Advanced Against Aspergillosis, Istanbul, Turkey, Jan 26-28, 2012. (アスペルギルス症を中心とした新興真菌症制圧プロジェクト)
- 7) 萩原大祐: オーストラリア, メルボルン大学, Alex Andrianopoulos 准教授, 共同研究, 共同討議, 8月24日~10月26日, 2012. (日本学術振興会・組織的な若手研究者等海外派遣プログラム)
- 8) 横山耕治: 中国吉林大学 白求恩医学院 王 麗 教授, 共同研究 (日中医学協会 奨励研究) 6月10日~17日, 2012.
- 9) 横山耕治: 中国吉林大学 白求恩医学院 王 麗

### 2. 海外研究者受け入れ

- 1) 陳 玉如 (中国 貴陽医学院微生物学教室) 2012年12月7日~2013年6月30日, 共同研究 (運営費交付金, 及び The National Natural Science Foundation of China) (清水公德, 川本 進).
- 2) 王 麗 (中国 吉林大学 白求恩医学院 教授) 2012年11月8日~15日, 日中医学協会 奨励研究 (横山耕治).

### 学会等活動 (主催学会, 座長, コンビナーなど)

- 1) 川本 進: 千葉大学感染症ネットワーク第1回研究会 (2012年6月23日, 千葉), 座長.
- 2) 川本 進: 第20回酵母合同シンポジウム (2012年9月6~7日, 京都), 拡大委員会連絡委員.
- 3) 川本 進: 第56回日本医真菌学会学術集会・シンポジウム: 「真菌の生態学」 (2012年11月10~11日, 東京), オーガナイザー・座長.
- 4) 川本 進: 第183回酵母細胞研究会例会 (2012年11月30日, 東京), オーガナイザー・座長.
- 5) 山口正視: 日本顕微鏡学会第68回学術講演会実行委員会委員 (市民公開講座担当)・微生物シンポジウム座長, つくば, 5月13~16日, 2012.

## 教育活動

### 学位指導

- 1) 太田裕子: 千葉大学大学院医学薬学府修士課程修了・学位取得 (医科学修士) (3月), 「病原性酵母 *Cryptococcus neoformans* における栄養要求性株の取得及びその変異遺伝子の解析」 (研究指導: 清水公德, 川本 進).

### インターンシップ生 (実習生) の受け入れ

- 1) 清水公德 (指導担当者), 川本 進 (指導責任者): 日本大学生産工学部生産実習生 (早川真理子, 神谷知行).

### 講義

- 1) 川本 進: 千葉大学大学院医学薬学府医科学専攻修士課程 (先端生命科学)・先端医学薬学専攻医学領

域博士課程（病原機能学），千葉大学大学院融合科学研究科博士前期課程（真菌分子細胞生物学）・博士後期課程（真菌分子細胞生物学），千葉大学普遍教育（授業科目：真菌（カビ）と人との関わり合い，ポストゲノム時代の真菌・真菌感染症研究），千葉大学看護学部（病態学），横浜市立大学大学院医学研究科（分子生体防御学），横浜市立大学医学部医学科（微生物学）・医学部看護学科（看護微生物学），横浜市立大学大学院医学研究科（感染看護学）。

- 2) 山口正視：千葉大学大学院医学薬学府博士課程（病原機能学），千葉大学大学院融合科学研究科博士前期課程（真菌分子細胞生物学）・博士後期課程（真菌分子細胞生物学），千葉大学普遍教育（授業科目：真菌（カビ）と人との関わり合い，真菌の形態）。
- 3) 横山耕治：千葉大学大学院医学薬学府博士課程医科学専攻（生体防御医学特論，病原真菌），千葉大学普遍教育（授業科目：真菌（カビ）と人との関わり合い，真菌の分類）。
- 4) 清水公德：千葉大学普遍教育（授業科目：真菌（カビ）と人との関わり合い，真菌による食品への被害），千葉大学園芸学部（授業科目：応用細胞工学，真菌の二次代謝産物）。

## 社会活動

### テレビ

- 1) 川本 進：日本テレビ「世界一受けたい授業」（平成 24 年 5 月 26 日放映）取材協力。

### 新聞

- 1) 山口正視：「深海 未知の微生物」読売新聞夕刊 1 面。2012 年 10 月 3 日。
- 2) 山口正視：「千葉大・山口准教授ら発見 未知の微生物か」山形新聞。2012 年 11 月 4 日。

### 講演

- 1) 山口正視：日本顕微鏡学会第 68 回学術講演会市民公開講座講演「電子顕微鏡で見た微生物の世界：インフルエンザウイルスから深海微生物まで」，つくば，5 月 13 日，2012。

### その他

- 1) 山口正視：フルドームデジタルプラネタリウム映像作品「Eternal return いのちを継ぐもの」監修。有限会社ライブ 2012 年 7 月。

- 2) 山口正視：群馬県立自然史博物館第 41 回企画展「キノコとカビのミラクルワールド」協力 2012 年 9 月 22 日～11 月 18 日。

- 3) Yamaguchi M, Worman C: A deep-sea microorganism and the origin of eukaryotes. OUPblog, Oxford University Press. 10 Dec 2012.

### センター講習会

- 1) 川本 進：第 26 回病原真菌講習会講師「法律から見た真菌の取扱い（感染症新法・危険度分類）」（2012. 7. 12）。
- 2) 山口正視：第 26 回病原真菌講習会講師「真菌細胞概論」（2012. 7. 13）。

### 特許

- 1) Jon Ander Ochoa de Eribe, Susumu Kawamoto: pCryptoRNAi, アメリカ合衆国特許取得（Patent No.: US 8,148,144 B2）, Apr 3, 2012.

## 外部資金

### 科学研究費補助金

- 1) 川本 進（代表）：文部科学省科学研究費補助金基盤研究（C）（一般）「病原酵母クリプトコックスの低酸素環境応答機構解析」平成 24～26 年度（平成 24 年度，直接経費 170 万円，間接経費 51 万円）。
- 2) 東江昭夫（代表）：文部科学省科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）「抗真菌剤のターゲットとしてのアミノ酸合成経路」平成 23～24 年度（平成 24 年度，直接経費 120 万円，間接経費 36 万円）。
- 3) 萩原大祐（代表）：文部科学賞科学研究費補助金（若手 B）「病原真菌アスペルギルスフミガタスの環境応答シグナル伝達系と病原性解析」平成 24～25 年度（平成 24 年度，直接経費 170 万円，間接経費 51 万円）。
- 4) 大楠美佐子（代表）：文部科学省科学研究費補助金（奨励研究）「病原性酵母クリプトコックス・ガッティは日本の環境中から分離されるか」（60 万円）。
- 5) 清水公德（分担）：科学研究費補助金・基盤研究（C）「国産黒麹菌 *Aspergillus niger* におけるフモニシン合成経路の解明」平成 24～26 年度（代表者・中川博之：平成 24 年度，直接経費 40 万円，間接経費 12 万円）。
- 6) 横山耕治（分担）：科学研究費補助金・基盤研究（C）

「国産黒麹菌 *Aspergillus niger* におけるフモニシン生合成経路の解明」平成 24～26 年度（代表者・中川博之：平成 24 年度，直接経費 40 万円，間接経費 12 万円）。

#### その他の外部資金

- 1) 川本 進（分担）：科学技術振興機構（JST）国際協力機構（JICA）連携事業・地球規模課題対応国際科学技術協力事業・開発途上国のニーズを踏まえた感染症対策研究「AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策」平成 21～24 年度（代表：亀井克彦）。
- 2) 川本 進（分担）：長崎大学熱帯医学研究所・熱帯医学研究拠点特定領域共同研究「熱帯地域，特にアフリカおよびベトナムで発生している真菌症・放線菌症の原因菌の収集と形態学的，生理学的，分子生物学的解析」平成 22～24 年度（代表：野本明男）。
- 3) 川本 進（分担）：「アスペルギルス症を中心とした新興真菌症制圧プロジェクト」（概算要求）平成 23～28 年度，文部科学省（代表：亀井克彦）。
- 4) 山口正視：学長裁量経費「深海微生物の細胞構造から探る生物進化」60 万円。
- 5) 山口正視：奨学寄附金，日新 EM 株式会社，14 万 7 千円。
- 6) 横山耕治：フザリウム症原因菌と畑土壌のフザリウム属菌の生態に関する研究・調査（日中医学協会，奨学寄附金 代表 90 万円）。
- 7) 横山耕治：*Aspergillus niger* group による食品のカビ毒汚染と黒麹菌を利用した食品の安全性（（財）飯島記念食品科学振興財団 平成 23 年度 学術研究助成金 代表 380 万円）。

# 病原機能分野 知花 PI (カンジダフェノーム) プロジェクト

(Division of Molecular Biology, Chibana PI Project [Project for *Candida* phenome poroject])

## 准教授: 知花博治

- センター内委員 教員会議委員, 改組実行委員会委員, 共同利用・共同研究委員会委員, 共用備品委員会委員, 広報委員会, 自己点検・評価委員会委員
- 学協会への貢献 日本医真菌学会代議員・奨励賞選考委員, Yeast (編集員)
- 所属学会 日本微生物ゲノム学会, 日本分子生物学会, 日本細菌学会, 日本医真菌学, 酵母細胞研究会, 酵母遺伝学フォーラム, American Society of Microbiology (ASM)
- その他 琉球大学医学部非常勤講師

非常勤講師: 宇野 潤

非常勤講師: 佐野文子

非常勤講師: 塚原正俊

非常勤講師: 新見昌一

技術補佐員: 大岩真理

技術補佐員: 加持優子 (2012. 4~)

技術補佐員: 相田優子 (2012. 4~)

## 研究概要 (共同研究を含む)

### 1. *Candida glabrata* フェノームプロジェクト (知花 PI プロジェクト)

本プロジェクトでは, 病原真菌の中で実験的な取扱いが最も簡便な *C. glabrata* の全遺伝子について組換え株を構築し, その機能解析を行い, 本菌の特殊性ならびに病原性 *Candida* 属, 延いては病原真菌の普遍的な病原性の解明を目標にしている. 本プロジェクトは以下の分割したサブプロジェクトにより推進している. 2012 年の各サブプロジェクトの進捗状況を以下に記す.

- 1) 第 1 章 全遺伝子 (5,300) の組換え株構築: 本年は *C. glabrata* の 1,143 遺伝子について組換え株を新たに作製した (大岩, 相田, 知花).
- 2) 第 2 章 抗真菌薬の耐性化と新規標的探索: アゾール耐性化に関与するステロール代謝機構の研究を進め論文投稿を行った (名木, 田辺, 中山). エキノ

キャンディン系抗真菌薬耐性化に関与する新たな排出ポンプをコードする遺伝子を見出し, 論文投稿を行った (Teixeira).

- 3) 第 3 章 病原性・常在性の研究: *C. glabrata* 臨床分離 60 株について微好気条件下での乳酸資化性について解析した (宇野).

## 研究成果の発表

◎印は PI プロジェクト関連の論文を示す.

### 1. 原著論文

(英文)

- 1) Nagao J, Cho T, Uno J, Ueno K, Imayoshi R, Nakayama H, Chibana H, Kaminishi H: *Candida albicans* Msi3p, a homolog of the *Saccharomyces cerevisiae* Sse1p of the Hsp70 family, is involved in cell growth and fluconazole tolerance. FEMS Yeast Res. 12(6), 728-737. 2012. (査読有)
- 2) ◎ Niimi K, Woods MA, Maki K, Nakayama H, Hatakenaka K, Chibana H, Ikeda F, Ueno K, Niimi M, Cannon RD, Monk BC: Reconstitution of high-level micafungin resistance detected in a clinical isolate of *Candida glabrata* identifies functional homozygosity in glucan synthase gene expression. J Antimicrob Chemother. 67(7), 1666-76, 2012. (査読有)

### 2. 総説

- 1) 上野圭吾, 松本靖彦, 関水久, 金城雄樹, 知花博治: 腸管常在性真菌が腸管に定着する仕組みを探る, 化学と生物, 50 (5): 123-126. 2012. (査読無)

### 3. 学会・シンポジウム・研究会での招待講演

- 1) 知花博治: 病原性酵母とは *Candida glabrata* の実験を通じたパン酵母との違いについて. 第 3 回新産業酵母研究会, 東京, 5 月 18 日, 2012.



- 2) 杉田 隆, 青山俊弘, 知花博治, 高島昌子, 張 恩  
実: ゲノム解析から見えてきたマラセチアの病原因  
子. 第 56 回日本医真菌学会総会, プログラム抄録  
集, p.51, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.

#### 4. 一般発表

##### 国際学会

- 1) Tanabe K, Ohno H, Umeyama T, Yamagoe S, Chibana  
H, Miyazaki Y: Genetic analysis of echinocandin-  
resistant *Candida glabrata* isolated in Japan. 18th  
Congress of the International Society for Human and  
Animal Mycology (ISHAM 2012), Berlin, Germany,  
June 11-15, 2012.

##### 国内学会

- 1) 田辺公一, 大野秀明, 梅山 隆, 山越 智, 知花  
博治, 宮崎義継: 病原性真菌キャンディン耐性  
*Candida glabrata* 株の遺伝子解析. 真菌症フォーラ  
ム, 東京, 2 月, 2012.
- 2) 田辺公一, 大野秀明, 梅山 隆, 山越 智, 知花博  
治, 宮崎義継: 病原真菌 *Candida glabrata* の細胞外ス  
テロール獲得機構の解明. 第 60 回日本化学療法学  
会学術集会, 長崎, 4 月 27 日, 2012.
- 3) 柴田信之, 伊藤文恵, 田中 大, 知花博治: *Candida*  
*glabrata* 糖鎖合成酵素欠損株  $\Delta alg6$  の性質および細  
胞壁の構造. 第 56 回日本医真菌学会総会, プログ  
ラム抄録集, p. 85, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.

#### 共同研究

##### 1. 国際共同研究

- 1) 知花博治: *Candida* 分子生物学的の研究, Richard  
Cannon 教授, ニュージーランド, ダニーデン, オタ  
ゴ大学.

- 2) 知花博治: *Candida* 分子生物学的の研究, Ken Haynes  
教授, イギリス, エクセター, エクセター大学.
- 3) 知花博治: *Candida* 膜タンパクの研究, Miguel Teixeira  
准教授, ポルトガル, リスボン, リスボン工科大学.

##### 2. 共同利用・共同研究以外の国内共同研究

- 1) 知花博治: *Candida* の薬剤耐性機構に関する研究,  
中山浩伸, 鈴鹿医療科学大学.
- 2) 知花博治: *Candida* の細胞壁に関する研究, 柴田信  
之, 東北薬科大学.

#### 学会等活動 (主催学会, 座長, コンビナーなど)

- 1) 知花博治: 第 56 回日本医真菌学会 シンポジウム 7  
「医真菌ゲノムの今日」コンビナー, 座長.

#### 講義

- 1) 知花博治: 千葉大学普遍教育 真菌とくらし (真菌  
のゲノムと応用), 琉球大学医学部講義 微生物学  
(真菌と真菌症).

#### 外部資金

##### 科学研究費補助金

- 1) 知花博治 (代表), 宇野 潤 (分担): 科学研究費  
補助金 (基盤研究 C) カンジダ感染における留置  
カテーテルの影響に関する遺伝子機能解析, 平成  
23 ~ 25 年度 (平成 24 年度は 160 万円, 間接経費  
48 万円).

##### その他の外部資金

- 1) 知花博治 (代表): 藤井節郎記念基礎医学研究奨励  
会研究助成金, 平成 24 年度 (200 万円).
- 2) NBRP: 2 万円.

# 感染免疫分野 米山 PI (ウイルス感染応答) プロジェクト

(Division of Molecular Immunology, Yoneyama PI Project [Project for Anti-viral Immune response])

## 教授: 米山光俊

○学内委員 大学院医学系運営委員会委員, 放射線同位元素委員会委員, アイソトープ実験施設連絡協議会委員, 動物実験委員会委員, 遺伝子組換え実験安全委員会委員, バイオメディカル研究センター教員会議委員, 医学部附属動物実験運営委員会委員, 感染免疫分野作業主任者, 千葉大学環境 ISO ユニット環境責任者

○センター内委員 運営協議会委員, 教員会議委員, 分野長会議委員, 改組実行委員会委員, 広報委員会委員長, 共同備品委員会委員, 共同利用委員会委員長, 病原体等安全管理委員会委員, 有害廃棄物委員会委員, 広報委員会委員長, 放射性同位元素委員会委員長, 自己点検・評価委員会委員, 倫理審査委員会委員, 実験動物 WG 委員長

○学協会への貢献 日本インターフェロン・サイトカイン学会幹事

○所属学会 日本分子生物学会, 日本免疫学会, 日本インターフェロン・サイトカイン学会, 日本ウイルス学会, 日本 RNA 学会

## 助教: 尾野本浩司

○センター内委員 防災対策委員会委員, 図書 WG 委員, 光熱水料節減プロジェクト WG 委員

○所属学会 日本インターフェロン・サイトカイン学会

## 技術系職員 (再雇用): 滝澤香代子

○学協会への貢献 日本医真菌学会評議員

○所属学会 日本医真菌学会

## 技術補佐員: 平井玲子

事務補佐員: 上田由美子 (～2012. 9)

事務補佐員: 滝沢みゆき (2012. 10～)

京都大学大学院生命科学研究所博士課程: 常喜儒彦

千葉大学医学薬学府博士課程: 赤星哲平 (2012. 4～)

千葉大学園芸学部: 小山綾葉 (～2012. 3)

千葉大学医学薬学府修士課程: 小山綾葉 (2012. 4～)

## 研究概要 (共同研究を含む)

1. ウイルス RNA センサー RIG-I-like receptor (RLR) によるウイルス RNA 認識の分子機構の解析  
ウイルス感染, 特にインフルエンザ A ウイルス (IAV) の感染に応答して RLR がその細胞内局在を大きく変化させ, ストレス顆粒様の凝集体 (anti-viral stress granule: avSG) に局在することを見だし, 論文発表を行った. avSG には IAV RNA と種々の抗ウイルスタンパク質が共同局在することから, avSG が, RLR によるウイルス RNA の検知および抗ウイルス活性の誘導に深く関与していることが強く示唆された. さらに現在, avSG を生化学的に精製する試みを進行させ, その生理的な意義の解明を目指している.

2. RLR によるウイルスリボ核タンパク質複合体 (RNP) 認識の分子機構の解析

RLR はウイルス RNP にアクセスし, そこに含まれる核酸構造を認識する必要がある, そこには何らかの共通した分子機構が存在することが予想される. それを明らかにするために, *in vitro* での RIG-I シグナル活性化の再構成実験系を立ち上げ, RLR による RNP 認識の分子メカニズムの解析を目指した. 本年は, リコンビナント RIG-I, 細胞抽出液の細胞質画分 (シグナル分子を含有), ミトコンドリア画分 (アダプター分子である IPS-1/MAVS を含有), Lys63 結合ポリユビキチンおよび基質となる二本鎖 RNA を混合することにより, 標的となる転写因子 IRF-3 の活性化を検出することが可能になり, *in vitro* の再構成実験系が機能していることを明らかにした. この実験系を用い, IAV の人工的 RNP をモデル系として, RIG-I とウイルス RNP との会合について検討を行っている.

3. RLR を介したシグナル伝達の生理機能の解析

RLR は自己と非自己の RNA を識別してその生理機能を発揮すると考えられているが, 自己の内在性 RNA と

の関係は全く不明であることから、内在性 RNA と RLR との関係を検討した。これまでの解析から、RIG-I の RNA 認識ドメインと必須アミノ酸残基を明らかにしてきたことから、野生型および RNA に結合できない変異体を利用することが可能である。これらを用いることにより、RIG-I がどのような内在性 RNA と会合することができるかについて、網羅的な解析を行っている。

## 研究成果の発表

### 1. 原著論文

◎印は PI プロジェクト関連の論文を示す。

(英文)

- 1) ◎ Onomoto K, Jogi M, Yoo JS, Narita R, Morimoto S, Takemura A, Sambhara S, Kawaguchi A, Nosari S, Nagata K, Matsumiya T, Namiki H, Yoneyama M, Fujita T: Critical role of an antiviral stress granule containing RIG-I and PKR in viral detection and innate immunity. *PLoS One* 7: e43031, 2012. (査読有)
  - 2) Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M: Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type-I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology* 57: 46-58, 2012. (査読有)
  - 3) Xing F, Matsumiya T, Onomoto K, Hayakari R, Imaizumi T, Yoshida H, Yoneyama M, Fujita T, Satoh K: Foreign RNA induces the degradation of mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS): the role of intracellular antiviral factors. *PLoS One* 7: e45136, 2012. (査読有)
  - 4) Inoue K, Tsukiyama-Kohara K, Matsuda C, Yoneyama M, Fujita T, Kuge S, Yoshida M, Kohara M: Impairment of interferon regulatory factor-3 activation by hepatitis C virus core protein basic amino acid region 1. *Biochem Biophys Res Commun* 428: 494-499, 2012. (査読有)
  - 5) Marumoto S, Yamamoto SP, Nishimura H, Onomoto K, Yatagai M, Yazaki K, Fujita T, Watanabe T: Identification of germicidal compound against picornavirus in bamboo pyroligneous acid. *J Agric Food Chem* 60: 9106-9111, 2012. (査読有)
- ### 2. 総説, 解説, その他
- 1) 米山光俊: 高等脊椎動物における免疫制御. *化学と生物* 50(4): 243-249, 2012.
  - 2) 米山光俊: ウイルス感染のセンサーとインターフェロン. *新編ウイルスの今日的意味* 52-59, 2012.
  - 3) 尾野本浩司, 米山光俊: ウイルスセンサーによる RNA 認識とシグナル活性化の分子メカニズム. *実験医学増刊 感染・共生・生体防御システム* 30(20): 3180-3187, 2012.
- ### 3. 学会・シンポジウム・研究集会での招待講演
- 1) 米山光俊: ウイルス感染に应答した自然免疫誘導の分子機構, 第 1 回千葉大学感染症研究ネットワーク研究会, 千葉, 6 月 23 日, 2012.
  - 2) Yoneyama M: Stress granule-like aggregates play a critical role in anti-viral innate immunity. *The 11<sup>th</sup> Awaji international Forum on Infection and Immunity*, Awaji, Sep. 11-14, 2011.
  - 3) 米山光俊: 自然免疫センサー RLR によるウイルス由来非自己 RNA 検知の分子機構, 第 85 回日本生化学会大会 シンポジウム “免疫系のシグナル伝達と疾患”, 福岡, 12 月 14 ~ 16 日, 2011.
- ### 4. 一般発表
- #### 国際学会
- 1) Onomoto K, Fujita T, Yoneyama M: Analysis of Intracellular Localization of Viral RNA Sensor, RLR. *The 22<sup>nd</sup> CDB Meeting “RNA Sciences in Cell and Developmental Biology II”*, Kobe, Jun. 11-13, 2012.
  - 2) Go S, Onomoto K, Ishidate F, Kato H, Fujita T: Mechanism and Physiological Role of Granules Formed by Viral Nucleocapsid Protein. *The 11<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity*, Awaji, Sep. 11-14, 2012.
- #### 共同研究
- ##### 1. 共同利用・共同研究以外の国内共同研究
- 1) 米山光俊: ウイルス RNA センサーによる RNA 識別と細胞機能制御, 藤田尚志教授, 京都大学ウイル

ス研究所.

#### 学会等活動 (主催学会, 座長, コンビナーなど)

- 1) 米山光俊: 第 14 回日本 RNA 学会年会 シンポジウム コンビナー・座長, 仙台, 7 月 18 ~ 20 日, 2012.
- 2) 米山光俊: 第 85 回日本生化学会大会 シンポジウム コンビナー・座長, 福岡, 12 月 14 ~ 16 日, 2012.

#### 教育活動

##### 講義

- 1) 米山光俊: 千葉大学園芸学部 (応用細胞工学), 千葉大学融合科学研究科 (感染機構論), 千葉大学医学部 (生体防御医学特論).

#### 外部資金

##### 科学研究費補助金

- 1) 米山光俊 (代表): 文部科学省科学研究費補助金 (新学術領域: RNA 制御学) 「ウイルス RNA センサーによる RNA 識別と細胞機能制御」平成 20 ~ 24 年度 (平成 24 年度, 直接経費 1,200 万円, 間接経費 360 万円).
- 2) 米山光俊 (代表): 文部科学省科学研究費補助金 (基盤 B) 「感染センサーによるウイルスリボ核タンパク質複合体 (RNP) 認識機構の解析」平成 23 ~ 25 年 (平成 24 年度, 直接経費 460 万円, 間接経費 138 万円).
- 3) 尾野本浩司 (代表): 文部科学賞科学研究費補助金 (研究活動スタート支援) 「ウイルス感染検知に関与する細胞質内顆粒の機能解析」平成 23 ~ 24 年 (平成 24 年度, 直接経費 120 万円, 間接経費 36 万円).

##### 学長裁量経費

- 1) 平成 24 年度千葉大学 COE スタートアップ 「病原体感染と免疫応答の統合的解析拠点」(プログラムリーダー) (300 万円).

# 感染免疫分野 西城 PI (サイトカイン) プロジェクト

(Division of Molecular Immunology, Saijo PI Project [Project for Cytokine Research])

## 特任准教授: 西城 忍

○学協会への貢献 日本インターフェロン・サイトカイン学会幹事

○所属学会 日本免疫学会, 日本実験動物学会, 日本リウマチ学会, 日本インターフェロン・サイトカイン学会, International Society for Interferon and Cytokine Research

## 特任助教: 横山清司 (2012. 8 ~)

○所属学会 日本免疫学会

技術補佐員: 森本雅子

技術補佐員: 鈴木智明

千葉大学園芸学部: 佐藤ひとみ

日本大学生産工学部: 鈴木暉人

## 研究概要 (共同研究を含む)

### 1. C型レクチンの機能に関する研究

C型レクチンは膜タンパク質で, 細胞外のCRDと呼ばれる領域で糖鎖を認識する. C型レクチンファミリーに分類される分子は非常に多数あるが, そのうち樹状細胞(DC)やマクロファージに発現する遺伝子は, マウスでは6番染色体のテロメア側にクラスター状に存在し, 相同性も高い. 私達は, 先にこのクラスター上に存在するDectin-1 (gene symbol: *Clec7a*) およびDectin-2 (gene symbol: *Clec4n*) のノックアウト(KO)マウスを作製し, これらのC型レクチンが真菌細胞壁糖鎖を認識し, 強力にサイトカイン産生を誘導することを報告した. この様に, C型レクチンは多様な機能を有しており, 生体恒常性維持における寄与は極めて大きなものであると予想されるが, 未だリガンドや機能が不明な分子が存在し, 包括的な解析が待たれる. そこで, 昨年度より新規C型レクチンKOマウスの作製を開始したが, 本年度は2系統の新規C型レクチンKOマウスの作製に成功した.

### 2. 自己免疫疾患の発症機構に関する研究

STINGは, 細胞質内DNAセンサーの下流で転写

因子IRF3を介したI型インターフェロン(IFN)の産生誘導に必須の役割を果たす. 一方, I型IFNは関節炎などの自己免疫疾患の発症において, 増悪化因子として機能することが知られている. そこで, STINGの自己免疫疾患における役割を明らかにする目的で, STING欠損(*Sting*<sup>-/-</sup>)マウスと自己免疫疾患を自然発症するDNase II欠損(*DNaseI*<sup>-/-</sup>)マウスを交配した. *DNaseII*<sup>-/-</sup>マウスは, 溶血性貧血のため胎生致死であるが, I型IFN受容体欠損(*IFNRI*<sup>-/-</sup>)マウスとの交配により, I型IFNのシグナルを遮断することで, 溶血性貧血の発症は完全に抑制され正常に産まれてくるが, 加齢に伴い炎症性関節炎を発症することが既に報告されている. 一方, *Sting*<sup>-/-</sup>*DNaseII*<sup>-/-</sup>マウスは*IFNRI*<sup>-/-</sup>*DNaseII*<sup>-/-</sup>マウスと同様に, 溶血性貧血の発症は抑制され胎児は正常に発育すること, さらに炎症性関節炎の発症も完全に抑制されることが明らかとなった. またSTINGは, IRF3を介したI型IFNの産生だけではなく, NF-κBの活性化にも関与していることを見いだした. これらの結果から, 死細胞などから放出される自己DNAの分解不全により, STINGを介したIRF3, およびNF-κBの活性化がI型IFNや炎症性サイトカインを誘導し, 溶血性貧血や関節炎における病態形成に重要な役割を果たしていることが示された.

## 研究成果の発表

### 1. 原著論文

◎印はプロジェクト関連の論文を示す.

#### (英文)

- 1) ◎ Ahn J, Delia G, Saijo S, Barber GN, STING manifests self DNA-dependent inflammatory disease. Proc Natl Acad Sci U S A 109: 19386-19391. 2012. (査読有)

### 2. 学会・シンポジウム・研究集会での招待講演

- 1) Saijo S, And Iwakura Y., The roles of Dectin-1 and Dectin-2 in the innate immune response. The 18th

Congress of ISHAM, Berlin, Germany, June 11-15, 2012.

### 3. 一般発表

#### 国際学会

- 1) Akitsu A, Ishigame H., Kakuta S., Saijo S. and Iwakura Y., IL-17-producing gamma-delta T cells are crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. The 10<sup>th</sup> Joint Annual Meeting, Cytokines 2012, September 11-14, Geneva, Switzerland.

#### 国内学会

- 1) Akitsu A, Ishigame H, Kakuta S, Saijo S, Iwakura Y: IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells are crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice, 日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12月5～7日, 2012.
- 2) Iwama S, Akahori Y, Miyasaka T, Aoyagi T, Toyama M, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kawakami K: Role of Dectin-2 in the neutrophilic inflammatory response during infection with *Streptococcus pneumoniae*, 日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12月5～7日, 2012.
- 3) Yonekawa A, Saijo S, Ishikawa E, Inoue H, Yamasaki S: Dectin-2 is an essential receptor for mycobacterial lipoglycan, 日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12月5～7日, 2012.
- 4) Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Kawakami K: Dectin-2-mediated sensing of pneumococcal polysaccharide vaccine leads to induction of serotype-specific IgG through NKT cells activation, 日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12月5～7日, 2012.
- 5) Murayama M, Yonezawa T, Kakuta S, Maruhashi T, Matsushita M, Fujita T, Nose M, Saijo S, Iwakura Y: The therapeutic effect of CTRP6 as a novel complement regulator for Rheumatoid Arthritis, 日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12月5～7日, 2012.
- 6) Matsumura Kana, Yamamoto H, Nakamura Y, Sato K, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kwakami K: Effect of Dectin-2 deficiency on the host inflammatory response during infection with *Cryptococcus neoformans*, 日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12月5～7日, 2012.

- 7) Adachi Y, Ishibashi K, Miura N, Saijo S, Iwakura Y, Ohno N: Innate immune response of macrophages to *Saccharomyces cerevisiae* mutant, 日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12月5～7日, 2012.
- 8) 秋津 葵, 石亀晴道, 角田 茂, 西城 忍, 岩倉洋一郎: IL-17 産生性  $\gamma\delta$  T 細胞はリウマチ様関節炎発症に重要である, 第 77 回日本インターフェロン・サイトカイン学会, 神戸, 6月21日～22日, 2012.
- 9) 角田 茂, 岩倉洋一郎, 西城 忍, 遺伝子改変マウス維持管理のための FileMaker 番データベースの開発, 第 59 回日本実験動物学会総会, 別府, 5月24日～26日, 2012.

#### 学会等活動 (主催学会, 座長, コンビナーなど)

- 1) 岩倉洋一郎教授退官記念ミニシンポジウム「生物学研究のフロンティア」東京, 3月24日, 2012.

#### 教育活動

##### 講義

- 1) 西城 忍: 千葉大学園芸学部 (授業科目: 応用細胞工学), 千葉大学融合科学科.

#### 外部資金

##### 科学研究費補助金

- 1) 西城 忍 (代表): 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (B)) 「C 型レクチンによる真菌感染防御機構の解明」平成 23～25 年度 (平成 24 年度, 直接経費 550 万円, 間接経費 120 万円).
- 2) 西城 忍 (分担): 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (S)) 「疾患のシステムの理解を目指した IL-1 関連遺伝子欠損マウスライブラリーの作製と解析」平成 24 年度～28 年度 (代表: 岩倉洋一郎, 平成 24 年度, 直接経費 500 万円, 間接経費 150 万円).
- 3) 西城 忍 (分担): 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (A)) 「疾患のシステムの理解を目指した IL-1 関連遺伝子欠損マウスライブラリーの作製と解析」平成 24 年度 (中途辞退) (代表: 岩倉洋一郎,

平成 24 年度, 直接経費 56 万円, 間接経費 3 万円).

#### **その他の外部資金**

- 1) 西城 忍 (代表): 戦略的創造研究推進事業 さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」「C 型レクチンによる炎症反応制御機構の解明」平成 22 年度～平成 25 年度 (平成 24 年度, 直接経費 828 万円, 間接経費 248 万円).
- 2) 西城 忍 (分担): 戦略的創造研究推進事業 CREST 「IL-17 ファミリー分子, C 型レクチンを標的とした自己免疫・アレルギー疾患の発症機構の解明と治療

薬の開発 (代表: 岩倉洋一郎) 平成 20～25 年度 (配分なし).

- 3) 西城 忍 (代表): 武田科学財団 2012 年度生命科学研究助成「サイトカインによる生体恒常性維持機構の解明」平成 24 年度 (1,000 万円).

#### **学長裁量経費**

- 1) 西城 忍 (分担): COE スタートアッププログラム「病原体感染と免疫応答の統合的解析拠点」平成 23 年度～平成 24 年度 (代表: 米山光俊).

# 臨床感染症分野 亀井 PI (臨床感染症) プロジェクト

(Division of Clinical Research, Kamei PI Project [Project to Link Basic Sciences and Clinical Medicine])

## 教授: 亀井克彦

- 学内委員 病原体等安全管理委員会委員 (副委員長), 医学研究院大学院教育委員会委員, 亥鼻地区安全衛生委員会委員 (安全管理者), キャンパスマスタープラン検討 WG 委員, 災害対策本部内「教育・研究対策チーム」委員, 実験室等運営責任者, 個人情報保護管理者, 千葉大学附属病院 ICT
- センター内委員 病原体等安全管理委員会委員長, 自己点検・評価委員会委員, 防災対策委員会《教育・研究対策チーム》委員, 倫理審査委員会委員, 改組実行委員会委員, 分野長委員会委員, 市民相談等対応グループメンバー, 運営協議会委員, 教員会議委員, 仕様策定委員会委員 (実験動物 X 線 CT 装置)
- 学協会への貢献 日本医真菌学会代議員・理事・編集委員会委員長・疫学調査委員会委員, 日本感染症学会評議員, 日本感染症学会東日本地方会理事, 日本細菌学会評議員, 日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員 (3月まで), 日本臨床微生物学会編集・ホームページ委員会委員, 真菌症フォーラム世話人, 関東深在性真菌症研究会世話人, 肺真菌症研究会幹事, 関東医真菌懇話会幹事, 千葉県真菌症研究会代表世話人, 千葉真菌症カンファレンス世話人, 深在性真菌症ガイドライン作成委員会世話人, 関東呼吸器真菌症研究会世話人, キャンディン研究会世話人, アスペルギルス研究会世話人, 大阪真菌症臨床研究グループ世話人, 千葉医学雑誌編集委員, Advances Against Aspergillosis (国際アスペルギルス症学会) Scientific Committee & Faculty, ISRN Pulmonology editorial board, the Foundation for Research in Infectious Diseases (米国 FRID), Director (理事) (2012. 5 ~)
- 所属学会 日本内科学会, 日本呼吸器学会, 日本医真菌学会, 日本感染症学会, 日本化学療法学会, 日本細菌学会, 日本臨床微生物学会, 日本環境感染学会, 日本防菌防黴学会, 室内環境学会, International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), American Society for Microbiology (ASM), Infectious Diseases

Society of America (IDSA)

## ○受賞

- 1) 第 56 回日本医真菌学会優秀演賞 (分担): 豊留孝仁, 烏仁図雅, 渡辺 哲, 亀井克彦: 血清糖タンパク質 fethin A と *Aspergillus fumigatus* 菌系との結合. 2012 年 11 月 11 日.

- その他 東京医科大学兼任教授, 福島県立医科大学非常勤講師, 長崎大学非常勤講師, 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 遺伝資源に関する大腸菌小委員会委員, ナショナルバイオリソース (NBRP) 運営委員会委員長会議委員 (3月まで)・ナショナルバイオリソース (NBRP) 情報運営委員会委員 (3月まで)・ナショナルバイオリソース (NBRP) 原核生物運営委員会委員 (3月まで), 独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンターリソース検討委員会委員 (3月まで), 国立感染症研究所生物活性物質部客員研究員

## 助教: 田口英昭

- 学内委員 亥鼻地区職員駐車場区域利用委員会委員, 亥鼻地区環境 ISO 実行委員会委員, 亥鼻地区安全衛生委員会委員, 光熱水料削減プロジェクト部局リーダー
  - センター内委員 共用備品委員会委員, 共同利用委員, 広報委員会委員, 放射性同位元素委員会委員, 防災対策委員会委員, 実験動物 WG 委員, 光熱水料削減プロジェクト WG
  - 学協会への貢献 日本医真菌学会代議員 (~11月まで)
  - 所属学会 日本医真菌学会, 日本感染症学会, 日本防菌防黴学会, 日本臨床微生物学会, 日本サイトメトリ学会
  - その他 千葉市環境影響評価審査会
- ## 助教 (兼任): 渡辺 哲
- 学内委員 附属病院 ICT 委員, 附属病院病院薬事委員, 附属病院保険委員, 附属病院ベッドマネージャーチーム会議構成員, 附属病院放射線同位元素委員, 附属病院手術部検討委員会小委員, 附属病院検査部実務



者委員，附属病院診療情報管理委員会ワーキンググループ構成員，附属病院災害予防対策ワーキンググループ構成員，附属病院電子カルテプロジェクトチームメンバー

○学協会への貢献 日本医真菌学会代議員・将来計画委員会委員・アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会委員，日本感染症学会評議員・編集委員会委員，日本結核病学会評議員，千葉県真菌症研究会世話人，千葉真菌症カンファレンス世話人，アスペルギルス研究会世話人，深在性真菌症ガイドライン作成委員，東関東耐性菌研究会研究主幹，千葉県院内感染研究会幹事，Journal of Infection and Chemotherapy associate editor

○所属学会 日本内科学会，日本呼吸器学会，日本感染症学会，日本医真菌学会，日本細菌学会，日本化学療法学会，日本結核病学会，日本臨床微生物学会，日本環境感染学会

○その他 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部助教，千葉縣市原市保健所感染症診査協議会長

技術職員： 鎗田響子

非常勤講師（東邦大学医学部病院病理学教授）： 渋谷和俊（2010. 4～）

非常勤講師（北里大学医学部病理学非常勤講師・日本医科大学皮膚科学客員教授）： 久米 光（2010. 4～）

非常勤講師（帯広畜産大学動物・食品衛生研究センター講師）： 豊留孝仁（2012. 10～）

特任講師： 豊留孝仁（2010. 4～2012. 9）

特任助教： 村長保憲（2010. 5～）

技術補佐員： 佐藤綾香（2003. 5～）

技術補佐員： 八尋真希（2009. 4～）

技術補佐員： 井上京子（2006. 4～）

技術補佐員： 今中京子（2010. 5～）

大学院医学薬学府 博士課程： 王 丹霓（2009. 10～）

大学院融合科学研究科 博士課程： ウリントヤ（2010. 4～）

大学院医学薬学府 修士課程： 工藤奈都（2010. 4～2012. 3）

大学院医学薬学府 特別研究学生（東京大学医学部附属病院呼吸器内科大学院生）： 田宮浩之（2010. 4～）

園芸学部応用生命化学科： 加治洋美（2011. 10～）

大学院医学薬学府 博士課程： 坂名城 隼（2012. 4～）

## 研究概要（共同研究を含む）

### 1. *Aspergillus fumigatus* バイオフィームに関する研究

侵襲性肺アスペルギルス症では肺の血管内に *A. fumigatus* が侵入している像が認められ，より重篤な播種性アスペルギルス症では血行性に多臓器へと菌が播種する．また，感染局所では出血を伴うことも多く，*A. fumigatus* と血液は感染過程において多くの接点を有している．我々はこれまでにウシ胎児血清もしくはヒト血清を含有した培地において *A. fumigatus* 成長が著しく亢進しバイオフィーム様の構造を構築することを報告してきた．血清成分の中ではウシ血清アルブミンが *A. fumigatus* の生育を促進することが報告されているが，我々の検討ではウシ血清アルブミン単独添加では血清のような十分な生育促進効果が認められなかった．そこで血清中に含まれるウシ血清アルブミン以外の *A. fumigatus* の生育を促進する因子について解析を行った．小麦胚凝集素レクチンカラムに結合する血清中の糖タンパク質を分離し，培地に添加したところ，*A. fumigatus* の生育が促進され，分離した糖タンパク質画分中に生育促進因子が含まれることが明らかとなった．これまでに質量分析により，血清中に含まれる糖タンパク質 fetuin A がバイオフィーム形成に寄与することが強く示唆された．fetuin A 単独で添加した場合にも菌糸伸長が促進されることが確認され，さらにこの因子が菌糸の分枝を増大させる事が観察されている．さらにアスペルギローマ患者の切除肺菌球部分に fetuin A が集積していることを示した．現在，fetuin A の糖鎖およびポリペプチド鎖を用いて，fetuin A のバイオフィーム形成促進効果がどの部位によってもたらされるかについて検討を進めている．

### 2. ヒストプラズマ症における新規抗原物質の探索と抗ヒストプラズマ抗体検出法の改良

現在市販されているヒストプラズマ症検査・診断薬では検出している *Histoplasma capsulatum* 抗原は H 及び M 抗原タンパク質のみである．我々は新たな抗原候補を探索し，得られた情報を元にした新たな抗ヒストプラズマ抗体検出法の研究を進めている．これまでに生体内寄生形態である酵母形の *H. capsulatum* を材料とし，界面活性剤を用いた表層タンパク質抽出法による新規抗原の探索を行ってきた．その結果，この方法により得られた抽出

物に患者血清によって認識される抗原タンパク質が複数含まれていることを確認し、さらにこれらタンパク質を質量分析法により同定を行った。これらタンパク質は不溶性ながら抗原タンパク質の大量発現と精製に成功しており、ヒストプラズマ症迅速診断の開発・改良に向けた有用な抗原候補として、ELISA 等への応用を試みている。複数の新規抗原においては患者群の抗体価が健常人群に比べ、有意に高いことが観察された。また、得られた抗原の中から、既知の抗原 M 抗原タンパク質と H 抗原タンパク質、さらにこれまでに新たに同定した二種の抗原タンパク質を混合してコーティングして用いる事により、単独で用いる場合に比べて感度および特異度が改善することが明らかとなった。また、エピトープの絞り込みを検討した結果、M 抗原タンパク質には健常人においても高いタイターを示す部位が存在しており、この部位を除くことにより、健常人群において得られるバックグラウンドの値を低減することが可能となった。

### 3. リアルタイム PCR 法を用いたヒストプラズマ症の迅速診断法の開発

通常、深在性真菌症の診断は、顕微鏡検査、培養検査、血清学的検査等を用いて行われるが、感染力・病原性が強いヒストプラズマ症では、培養検査は極めて危険であり、検査室内感染を防ぐためにも専門機関以外で行うことは推奨されていない。近年、培養検査に代わる補助診断法として迅速かつ検出感度の高い遺伝子診断法の開発が盛んに行われている。我々は高感度に標的遺伝子を検出可能なリアルタイム PCR 法の一つであるサイクリングプローブ法を本症の診断法に応用し、*Histoplasma capsulatum* の遺伝子を特異的に検出可能なサイクリングプローブ (Hist1-probe3) とプライマー (hcN2F, hcN1R) を設計した。そして、これらの特異性を *H. capsulatum* 19 株と *H. capsulatum* 以外の真菌 14 株を用いて検討した。その結果、Hist1-Probe3 はすべての *H. capsulatum* 株を検出した。*H. capsulatum* 以外の真菌においては、14 株のすべてが検出されなかった。また、標的遺伝子を組み込んだプラスド DNA を  $1-10^5$  copies/tube に段階希釈し、検出感度の評価を行った。その結果、Hist1-Probe3 は高感度に 10 copies/tube の標的遺伝子を検出可能であった。現在、血清やパラフィン包埋切片などの臨床検体から *H. capsulatum* の検出を検討している。

### 4. *Fusarium* 属菌及び *Fusarium solani* species complex (FSSC) を検出・同定するリアルタイム PCR 法の開発

*Fusarium* 属菌の多くは土壌または植物に生息する菌であるが、いくつかの菌種はヒトや動物に病原性を示し、角膜真菌症、爪真菌症といった表在性真菌症に加えて、時に重篤な深在性真菌症を引き起こす。特に造血幹細胞移植後の免疫抑制状態の患者では死亡率が高く問題となる。フザリウム症の原因菌として *Fusarium solani* species complex (FSSC) が最も多く分離される。本研究ではサイクリングプローブ法によるリアルタイム PCR を用い、血液検体から *Fusarium* 属菌及び FSSC を検出するための基礎実験を行った。*Fusarium* 属菌に特異的なプライマー・プローブ及び FSSC に特異的なプローブを 28s rRNA 遺伝子から設計し、それらの特異性と検出限界を検討した。その結果、*Fusarium* 属菌検出系は *Fusarium* 属菌のみを検出し、非 *Fusarium* 属菌は検出しなかった。また、FSSC 検出系はすべての FSSC 菌を検出したが、非 FSSC *Fusarium* 属菌である *Fusarium lunatum* CBS 632.76 も検出した。検出限界の検討では *Fusarium* 属菌検出系、FSSC 検出系ともに 1-10 copy の標的遺伝子を検出可能であった。また、健常人から採取した血液に FSSC の発芽分生子を加えた検体を用いて *Fusarium* 属菌検出系と FSSC 検出系の検出限界を評価した。その結果、*Fusarium* 属菌検出系と FSSC 検出系ともに 1 conidia/mL の FSSC を検出可能であった。さらに、免疫抑制処理を施したマウスに FSSC の分生子を尾静脈接種した侵襲性フザリウム症モデルマウスを作成し、全血および血漿から FSSC 遺伝子の検出を試みた。その結果、全血からは FSSC 遺伝子は検出されなかったが、血漿から検出することに成功した。現在、血清などの臨床検体から *Fusarium* 属菌の検出を検討している。

### 5. ガリウムイオンの抗真菌効果の検討

深在性真菌症は抗真菌薬治療を行ったとしてもいまだ致死率の高い疾患であり、新たな抗真菌薬の創出が課題となっている。我々は現在ガリウムの抗真菌活性について検討を進めている。ガリウムイオンは通常三価であり、生体内で三価の鉄イオンと同様に振る舞う。しかしながら、ガリウムイオンは鉄イオンと異なって二価にならないため、鉄イオンの代わりにガリウムイオンを取り込んだ生体分子は機能不全に陥ると考えられる。この

ような背景から、これまで一部の病原微生物ではガリウムの抗微生物活性についての検討がなされてきたが、病原真菌に対する抗真菌活性を検討した報告はほとんどない。これまでに *Candida* 属菌, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* 属菌, 接合菌について感受性を測定した, その結果, 種によって感受性の程度は異なるがほぼ全ての菌種で抗真菌活性が確認され, *Aspergillus* 属菌, *Candida glabrata* は比較的高い感受性を示したが, 接合菌はいずれも感受性が低かった。ガリウムイオンは既存薬とは異なるメカニズムで抗真菌活性を発現していると考えられる。現在, ガリウムイオンの抗真菌活性に関して詳細な検討を進めている。

#### 6. *Aspergillus fumigatus* のグリオトキシン感受性に関する研究

グリオトキシンは *Aspergillus fumigatus* の重要な病原因子の一つである。我々の分野ではこれまでもグリオトキシン産生とそれによる細胞傷害活性について研究を進めてきた。一方でいくつかの真菌種に対して抗真菌活性を示す事も報告され, 我々も一部検討を進めている。しかし, *A. fumigatus* 自身はグリオトキシンに対して抵抗性を持っている。最近, 我々は新たにグリオトキシン生合成遺伝子の一つ *gliA* がグリオトキシン抵抗性に関与することを見いだした。このタンパク質を阻害することによってグリオトキシンの菌体外放出が押えられると共に, 自身が産生したグリオトキシンにより, 菌が自殺する可能性があり, 将来的には新たな抗真菌薬の創出につながるかと期待している。現在, *gliA* の詳細なメカニズムとその病原性への寄与を明らかにするために検討を進めている。

#### 7. スエヒロタケ ABPM の迅速血清診断法開発に向けたスエヒロタケ抗原の探索・同定

スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) はアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の原因菌種として *Aspergillus spp.* に次いで重要な真菌である。しかしながら, これまでスエヒロタケ ABPM の迅速血清診断法は確立されておらず, 臨床上見過ごされているケースが多くあると推測される。我々は迅速診断法開発に向けてスエヒロタケの抗原タンパク質の探索を行ってきた。臨床分離のスエヒロタケ培養上清からスエヒロタケ ABPM 患者血清と反応するタンパク質を見出し, 質量分析により同定を

行った。この組換え抗原タンパク質を調製し, 血清中の抗スエヒロタケ抗原抗体価を ELISA で測定した。その結果, 健常人群血清に比べて本菌による ABPM 患者群の血清では有意に高い値を示した。また, IgG 抗体価だけではなく, IgE 抗体価も有意に高いことが明らかとなった。この研究で同定した新規スエヒロタケ抗原タンパク質に対してスエヒロタケ ABPM 患者が有意に高い抗体価を示したことから, スエヒロタケ ABPM のスクリーニングに有用である可能性が示された。今後はさらに交叉抗原性を含めた詳細な検討を進めるとともに, ELISA 以外の迅速診断法を用いた応用へ展開させるべく, 検討を進めている。

### 研究成果の発表

#### 1. 著書

- 1) 亀井克彦: 輸入真菌症. 今日の皮膚疾患治療指針 第4版, 編集: 塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一, p.858-863, 医学書院, 2012. 3. 15 発行.
- 2) 渡辺 哲: アスペルギルス症. カラー版 内科学, p.1837-1838, 総編集: 門脇 孝, 永井良三, 西村書店, 2012. 7. 24 発行.
- 3) 亀井克彦: 接合菌症 (ムーコル症). カラー版 内科学, 総編集: 門脇 孝, 永井良三, p.1839, 西村書店, 2012. 7. 24 発行.
- 4) 渡辺 哲, 亀井克彦: 重要な輸入真菌症. カラー版 内科学, 総編集: 門脇 孝, 永井良三, p.1839-1842, 西村書店, 2012. 7. 24 発行.
- 5) 渡辺 哲: 感染症 (皮膚潰瘍). ウェルナー症候群の診断・診療ガイドライン 2012 年版, p.63-65, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 2012.
- 6) 亀井克彦, 渡辺 哲: 真菌感染症. 新機能抗体開発ハンドブック, 監修者: 浜窪隆雄, 編集委員長: 津本浩平, p.514-519, エヌ・ティー・エス, 2012. 8. 28 発行.

#### 2. 原著論文

◎印は PI プロジェクト関連の論文を示す。

#### 英文

- 1) Mori T, Nakamura Y, Kato J, Sugita K, Murata M, Kamei K, Okamoto S: Fungemia due to *Rhodotorula mucilaginosa* after allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation. *Transpl Infect Dis* 14(1): 91-94, 2012. (査読有)
- 2) © Toyotome T, Yamaguchi M, Iwasaki A, Watanabe A, Taguchi H, Qin L, Watanabe H, Kamei K: Fetuin A, a serum component, promotes growth and biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*. *Int J Med Microbiol* 302(2): 108-116, 2012. (査読有)
  - 3) © Yoshida K, Kurashima A, Kamei K, Oritsu M, Ando T, Yamamoto T, Niki Y: Efficacy and safety of short- and long-term treatment of itraconazole on chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in multicenter study. *J Infect Chemother* 18(3): 378-385, 2012. (査読有)
  - 4) Watanuki Z, Okada S, Chiba S, Kamei K, Suzuki Y, Yamada N: Increased prevalence of high anti-*Cladosporium* antibody titers in interstitial lung diseases. *Tohoku J Exp Med* 226(4): 287-291, 2012. (査読有)
  - 5) © Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, Niki Y: A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, DOI 10.1007/s10096-012-1754-z, 2012. (査読有)
  - 6) Muraosa Y, Sano A, Hatai K: Molecular Identification of Marine Crustacean-pathogenic Peronosporomycetes Using DNA Sequences of ITS1 and their Pathogenicity for Nauplii of Brine Shrimps. *Fish Pathology* 47(2): 41-48, 2012. (査読有)
  - 7) Ohkouchi S, Ebina M, Kamei K, Moriyama H, Tamai T, Shibuya R, Ichinose M, Nukiwa T: Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami. *Respir Investig* 50(4): 129-134, 2012. (査読有)
  - 8) Shimodaira K, Okubo Y, Ochiai E, Nakayama H, Katano H, Wakayama M, Shinozaki M, Ishiwatari T, Sasai D, Tochigi N, Nemoto T, Saji T, Kamei K, Shibuya K: Gene expression analysis of a murine model with pulmonary vascular remodeling compared to end-stage IPAH lungs. *Respir Res* 13(1): 103, 2012. (査読有)

## 和文

- 1) 西尾久明, 内海貴彦, 中村由紀子, 鈴木孝世, 亀井克彦, 齋藤 崇: *Scedosporium prolificans* による真菌血症を起こした骨髄異形成症候群の1症例. *感染症誌* 86(1): 22-26, 2012. (査読有)
- 2) 木村摩耶, 宮本 亨, 村瀬智子, 亀井克彦, 矢口貴志, 青山裕美: *Exophiala jeanselmei* による黒色菌糸症の1例. *臨床皮膚科* 66(3): 253-257, 2012. (査読有)
- 3) 倉井華子, 大曲貴夫, 伊藤健太, 河村一郎, 鈴木純, 羽田野義郎, 遠藤正浩, 飯田善幸, 沖中敬二, 亀井克彦: 咽頭癌を疑われたパラコクシジオイデスの1例. *Med Mycol J* 53(1): 49-52, 2012. (査読有)
- 4) 河野 茂 (委員長), ほか 16 名: 公益社団法人日本化学療法学会 抗真菌薬臨床評価委員会 指針 最終報告 (確定版) について. *日本化学療法学会雑誌* 60(3): 347-353, 2012. (査読有)
- 5) 中川恵子, 齋藤千尋, 川上民裕, 相馬良直, 矢口貴志, 亀井克彦: 頬部に生じた *Ochroconis humicola* 感染症の1例. *皮膚科の臨床* 54(4): 679-682, 2012. (査読有)
- 6) 吉村幸浩, 立川夏夫, 大澤孝行, 小菅葉子, 亀井克彦: 重度の副腎機能不全を伴ったパラコクシジオイデス症の1例. *感染症誌* 86(3): 291-294, 2012. (査読有)
- 7) 石黒 卓, 高柳 昇, 土屋 裕, 杉田 裕, 河端美則, 亀井克彦: mediastinal granuloma を合併した肺ヒストプラズマ症の1例. *日呼吸誌* 1(4): 343-348, 2012. (査読有)
- 8) 三浦 剛, 中村裕義, 千葉 均, 井上智香子, 瀬川俊介, 渡辺正治, 渡辺 哲, 石和田稔彦, 佐藤武幸, 仲佐啓詳, 有吉範高, 北田光一: スナップ・ショットを用いた抗菌薬の適正使用推進の試み 感染制御チームとの連携. *日本病院薬剤師会雑誌* 48(8): 977-980, 2012. (査読有)

## 3. 総説・解説・その他

- 1) 亀井克彦, 渡辺 哲: 輸入真菌症. *化学療法の領域* 28(1): 83-88, 2012.
- 2) 亀井克彦: 環境由来カビによる感染症 (概説). *かびと生活* 4(2): 106-112, 2012.
- 3) 豊留孝仁, 亀井克彦: 目で見える真菌と真菌症 (3)

3. 病原真菌の病原機構と病原因子. 化学療法の領域 28(2): 201-207, 2012.
- 4) 亀井克彦: カスポファンギンの海外臨床成績について－アスペルギルス症－. 化学療法の領域 28(6): 1366-1372, 2012.
- 5) 亀井克彦: 教育シリーズ: Deep-seated mycosis 輸入真菌症とその問題点. MMJ 53(2): 103-108, 2012.
- 6) 渡辺 哲, 豊留孝仁, 亀井克彦: アスペルギルス症－最近の知見－成立メカニズム解明とその応用－. 小児内科 44(7): 1012-1015, 2012.
- 7) 宮崎義継, 亀井克彦: 対談: 世界旅行と感染症 ブラジルにおける感染症と医療環境. 感染症道場 1(3): 54-58, 2012.
- 8) 豊留孝仁: ウィスコンシン大学マディソン校への短期派遣を経て. 千葉医学雑誌 88: 131-135, 2012.
- 9) 渡辺 哲, 亀井克彦: 輸入真菌症. 呼吸 31(12): 1106-1110, 2012.
- 10) 竹内典子, 渡辺 哲, 亀井克彦: 深在性真菌症. 小児科 65(12): 2601-2606, 2012.

#### 4. 学会・シンポジウム・研究会での招待講演

- 1) 渡辺 哲: 第1部テーマ: 10年間で得られたファンガードの位置づけ～コンセンサスのレビューと今後の課題～ 呼吸器内科領域 慢性肺アスペルギルス症治療. 第10回キャンディン研究会, 東京, 3月10日, 2012.
- 2) 豊留孝仁, 渡辺 哲, 亀井克彦: ワークショップ6 若手対象ワークショップ つぶやいて (twitterで) 広がる感染症研究 *Aspergillus fumigatus* バイオフィーム形成に寄与する宿主因子の検討. 第85回日本細菌学会総会, 細菌学雑誌 67(1): 64, 長崎, 3月27～29日, 2012.
- 3) 亀井克彦: 教育講演7 わが国における輸入真菌症の実態とその対策－困難な症例にどう対応するか. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86(臨時増刊号): 115, 長崎, 4月25～26日, 2012.
- 4) 渡辺 哲, 亀井克彦: シンポジウム9 深在性真菌症のアウトブレイク発生の要因とその対処法. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86(臨時増刊号): 155-156, 長崎, 4月25～26日, 2012.
- 5) 渡辺 哲: 我が国におけるアスペルギルス症治療戦略の変遷. 千葉県カンサイダス発売記念講演会, 千葉, 8月1日, 2012.
- 6) 渡辺 哲: 抗真菌薬の Up to date. 第19回日本臨床微生物学会教育セミナー, 東京, 8月25日, 2012.
- 7) 渡辺 哲: ランチョンセミナー10 肺アスペルギルス症に対する治療薬選択～難治例にどう対処するか. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会・第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 福岡, 11月5～7日, 2012.
- 8) 渡辺 哲: スイーツセミナー「深在性真菌症治療戦略の新展開」. 第56回日本医真菌学会総会・学術集会, 多摩, 11月10～11日, 2012.
- 9) 亀井克彦: ランチョンセミナー1 キャンディン系抗真菌薬の抗真菌活性. 第56回日本医真菌学会総会・学術集会, 抄録集: 53, 多摩, 11月10～11日, 2012.
- 10) 高橋 梓, 荻原大祐, 高橋弘喜, 豊留孝仁, 渡辺 哲, 亀井克彦, 五ノ井 透: シンポジウム7-2 次世代シーケンサーを活用したオミクス解析による *Aspergillus fumigatus* 病原因子探索の試み. 第56回日本医真菌学会総会・学術集会, 抄録集: 51, 多摩, 11月10～11日, 2012.
- 11) 豊留孝仁, 烏仁図雅, 渡辺 哲, 亀井克彦: セレクトッドシンポジウム1. *Aspergillus* 等チャワンタケ 亜門子嚢菌と健康障害 血清糖タンパク質 fetuinA と *Aspergillus fumigatus* 菌糸との結合. 第56回日本医真菌学会総会・学術集会, 抄録集: 67, 多摩, 11月10～11日, 2012.

#### 5. 一般発表

##### 国際学会

- 1) Toyotome T, Watanabe A, Kamei K: Fetuin A, a serum glycoprotein, promotes the growth and the biofilm formation of *Aspergillus fumigatus*. 5th Advances Against Aspergillosis, Abstract Book: 193, Istanbul, Turkey, Jan 26-28, 2012.
- 2) Hagiwara D, Toyotome T, Kamei K, Gono T, Kawamoto S: Functional analysis of high osmolarity glycerol (HOG) pathway in *Aspergillus fumigatus*: a potential target for antifungal drug. 5th Advances Against Aspergillosis,

Abstract Book: 174, Istanbul, Turkey, Jan 26-28, 2012.

- 3) Ide S, Izumikawa K, Takazono T, Gyotoku H, Hirano K, Hosogaya N, Tashiro M, Mihara T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ikeda H, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Tashiro T, Kohno S: Bronchial aspergillosis due to *Aspergillus udagawae*: a rare case report. 5th Advances Against Aspergillosis, Abstract Book: 104, Istanbul, Turkey, Jan 26-28, 2012.
- 4) Schreiber AZ, Lyra L, Ferrari ML, Mikami Y, Taguchi H, Trabasso P, Kamei K, Resende MR, Moretti ML: Prevalence of different non *albicans*-*Candida* species and antifungal susceptibility tests for bloodstream isolates in the era of azoles: a five-year study. ISHAM2012, Mycoses 55 (Suppl. 4): 113, Berlin, Germany, June 11-15, 2012.
- 5) Teixeira-Loyola ABA, Moretti ML, Trabasso P, Kamei K, Mikami Y, Taguchi H, Schreiber AZ: Hypha growth inhibition study for susceptibility testing of *Aspergillus terreus* to amphotericin B, voriconazole and itraconazole. ISHAM2012, Mycoses 55 (Suppl. 4): 113, Berlin, Germany, June 11-15, 2012.
- 6) Ferrari ML, Resende MR, Kamei K, Muraosa Y, Bonon SHA, Gonoï T, Mikami Y, Schreiber AZ, Trabasso P, Moretti ML: Molecular identification of yeasts non-*Candida albicans* recovered from blood stream infections using DNA-microarray technique and DNA sequencing. ISHAM2012, Mycoses 55 (Suppl. 4): 276, Berlin, Germany, June 11-15, 2012.
- 7) Sakai K, Trabasso P, Moretti ML, Kamei K, Gonoï T: Visible DNA microarray system: Easy and rapid method to identify fungal pathogens in clinical samples. ISHAM2012, Mycoses 55 (Suppl. 4): 283, Berlin, Germany, June 11-15, 2012.
- 8) Fagnani R, Schreiber AZ, Muraosa Y, Mikami Y, Resende MR, Gonoï T, Bonon SHA, Trabasso P, Kamei K, Moretti ML: Clinical and epidemiological features of blood stream infection caused by *Candida "psilosis"* complex. ISHAM2012, Mycoses 55 (Suppl. 4): 244, Berlin, Germany, June 11-15, 2012.

#### 国内学会

- 1) 伊藤 誠, 奥川 勝, 藏前 仁, 松井奈津子, 犬飼ともみ, 亀井克彦: スエヒロタケによるアレルギー性副鼻腔真菌症の1例. 第23回日本臨床微生物学会総会, 横浜, 日臨微誌 21(4): 170, 1月21~22日, 2012.
- 2) 柴崎真由美, 武谷洋子, 横澤郁代, 金子心学, 亀井克彦: 脛骨骨髓より検出された *Cryptococcus neoformans* の一症例. 第23回日本臨床微生物学会総会, 横浜, 日臨微誌 21(4): 234, 1月21~22日, 2012.
- 3) 永松麻希, 高木妙子, 黒沢未希, 積田奈津希, 竹村弘, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継, 亀井克彦: 邦人 AIDS 患者より *Penicillium marneffei* が分離された1例. 第23回日本臨床微生物学会総会, 横浜, 日臨微誌 21(4): 235, 1月21~22日, 2012.
- 4) 田宮浩之, 落合恵理, 菊池和代, 豊留孝仁, 渡辺哲, 矢口貴志, 亀井克彦: *Aspergillus fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物解析ならびに薬剤感受性に関する検討. 真菌症フォーラム第13回学術集会, プログラム/抄録集: 29, 新橋, 2月18日, 2012.
- 5) 豊留孝仁, 佐藤 守, 野村文夫, 亀井克彦: 新規スエヒロタケ抗原 Sch c1 の同定. 真菌症フォーラム第13回学術集会, プログラム/抄録集: 92, 新橋, 2月18日, 2012.
- 6) 高橋 梓, 酒井香奈江, 萩原大祐, 松澤哲宏, 豊留孝仁, 亀井克彦, 五ノ井 透: 病態の異なる患者から分離された *Aspergillus fumigatus* 株の表現型の比較. 真菌症フォーラム第13回学術集会, プログラム/抄録集: 25, 新橋, 2月18日, 2012.
- 7) 山本洋輔, 外川八英, 鎌田憲明, 神戸直智, 松江弘之, 渡邊正治, 渡辺 哲, 亀井克彦: 外傷を契機に発症した続発性皮膚クリプトコッカス症の1例. 第75回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 日皮会誌 22(9): 2334, 東京, 2月18~19日, 2012.
- 8) 吉田耕一郎, 倉島篤行, 亀井克彦, 折津 愈, 安藤常浩, 二本芳人: 慢性壊死性肺アスペルギルス症に対するイトコナゾールの臨床的有用性-血中 ITCZ 濃度の評価も含めて-. 真菌症フォーラム第13回学術集会, プログラム/抄録集: 36, 新橋, 2月18日, 2012.
- 9) 大野秀明, 田辺公一, 杉田 隆, 畠山修司, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継: マウス感染モデルを用いたアウトブレイク型 *Cryptococcus gattii* 株の病原性ならびに病原因子の解析. 真菌症フォーラム第

- 13 回学術集会, プログラム/抄録集: 49, 新橋, 2月18日, 2012.
- 10) 中島義雄, 村田興則, 内海 裕, 鈴木奈緒美, 長島広相, 佐々木信人, 中村 豊, 山内広平, 鎗田響子, 亀井克彦: 津波肺より脳膿瘍に至った *Scedosporium* 感染症の1例. 真菌症フォーラム第13回学術集会, プログラム/抄録集: 97, 新橋, 2月18日, 2012.
- 11) 神徳 濟, 尾形佳子, 村田順之, 坂本健次, 大石景士, 関 千尋, 大藤 貴, 岸野大蔵, 近森研一, 片山英樹, 青江啓介, 前田忠士, 上岡 博, 亀井克彦, 鎗田響子: 気管支内視鏡にて確定診断に至ったスエヒロタケによる気管支肺真菌症の1例. 第20回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会・第62回日本結核病学会中国四国支部会, 気管支学 34(4): 401, 出雲, 3月3日, 2012.
- 12) 三浦 剛, 中村裕義, 千葉 均, 井上智香子, 瀬川俊介, 渡辺正治, 渡辺 哲, 石和田稔彦, 佐藤武幸, 仲佐啓詳, 有吉範高, 北田光一: 感染制御チームによるスナップ・ショットを用いた抗菌薬適正使用への試み. 日本薬学会年会132年会 要旨集: 4号 p.192, 札幌, 3月28~31日, 2012.
- 13) 大野秀明, 田辺公一, 杉田 隆, 畠山修司, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 渋谷和俊, 亀井克彦, 宮崎義継: 北米流行型 *Cryptococcus gattii* 株の病原性, 病原因子の解析 国内臨床分離株を中心に. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86(臨時増刊号): 420, 長崎, 4月25~26日, 2012.
- 14) 豊留孝仁, 秦 亮, 渡辺 哲, 渡邊 浩, 亀井克彦: 血清糖タンパク質 fetuin A が *Aspergillus fumigatus* 生育に及ぼす影響. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86(臨時増刊号): 422, 長崎, 4月25~26日, 2012.
- 15) 王 丹霓, 豊留孝仁, 亀井克彦: Gliotoxin 産生に関わる遺伝子が gliotoxin 感受性に及ぼす影響について検討. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86(臨時増刊号): 497, 長崎, 4月25~26日, 2012.
- 16) 豊留孝仁, 亀井克彦: 新規スエヒロタケ抗原タンパク質の同定とそのタンパク質を用いた ELISA 法の検討. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86(臨時増刊号): 526, 長崎, 4月25~26日, 2012.
- 17) 田宮浩之, 落合恵理, 菊池和代, 豊留孝仁, 渡辺 哲, 矢口貴志, 亀井克彦, 滝埜昌彦: *Aspergillus fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物解析ならびに薬剤感受性に関する検討. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86(臨時増刊号): 206, 長崎, 4月25~26日, 2012.
- 18) 渡辺 哲, 猪狩英俊, 露崎みづ枝, 佐藤武幸, 鈴木公典, 長尾啓一: 千葉大学医学部附属病院の新規入職者に対する QFT 検査. 第87回日本結核病学会総会, 結核 87(3): 291, 広島, 5月10~11日, 2012.
- 19) 猪狩英俊, 渡辺 哲: クォンティフェロン TB ゴールドの精度管理に関する検討. 第87回日本結核病学会総会, 結核 87(3): 291, 広島, 5月10~11日, 2012.
- 20) 田宮浩之: *Aspergillus* 属の病原因子の探索 - *Aspergillus fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物解析に関する検討 -. 第2回千葉県真菌症研究会学術講演会, 千葉, 6月23日, 2012.
- 21) 亀井克彦: アスペルギルスによる biofilm 形成について. 千葉大学感染症研究ネットワーク 第1回研究会, 千葉, 6月23日, 2012.
- 22) 豊田行英, 溝渕輝明, 畑 敦, 山本高義, 田中教久, 鎌田稔子, 森本淳一, 坂入祐一, 千代雅子, 鈴木秀海, 山田義人, 岩田剛和, 田川哲三, 吉田成利, 吉野一郎, 高橋葉子, 中谷行雄, 渡辺 哲, 亀井克彦: *Schizophyllum commune* (スエヒロタケ) による肺病変に対し外科的切除を施行した1例. 第141回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会, 気管支学 34(5): 526, 東京, 7月14日, 2012.
- 23) 渡辺 哲, 石和田稔彦, 竹内典子, 亀井克彦, 佐藤武幸: カンジダ血流感染症に伴う肺病変の3例. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会東日本支部総会・第95回日本細菌学会関東支部総会, プログラム・抄録集: 259, 東京, 10月10~12日, 2012.
- 24) 町田安孝, 福島康次, 三好祐顕, 吉田 敦, 奥住捷子, 亀井克彦, 宮崎義継, 福田 健: 気管支鏡検査 (TBLB および BAL) にて診断された肺コクシジオイデス症の1例. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会東日本支部総会・第95回日本細菌学会関東支部総会, プロ

- グラム・抄録集: 323, 東京, 10月10～12日, 2012.
- 25) 豊留孝仁, 工藤奈都, 亀井克彦: ガリウムイオンの抗真菌活性と真菌鉄代謝との関連について. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会東日本支部総会・第95回日本細菌学会関東支部総会, プログラム・抄録集: 335, 東京, 10月10～12日, 2012.
- 26) 竹内典子, 渡辺 哲, 石和田稔彦, 佐藤武幸: 当院における腸腰筋膿瘍の29例の臨床的検討. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会東日本支部総会・第95回日本細菌学会関東支部総会, プログラム・抄録集: 273, 東京, 10月10～12日, 2012.
- 27) 渡辺 哲: 生体肝移植患者に合併した肺アスペルギルス症. 第10回千葉真菌症カンファレンス, 千葉, 10月26日, 2012.
- 28) Takahashi Y, Yonemori Y, Ota S, Toyoda Y, Morimoto J, Moriya Y, Toyotome T, Watanabe A, Kamei K, Yoshino I, Kawahara E, Nakatani Y: A Case of Allergic Bronchopulmonary Mycosis (ABPM) caused by *Schizophyllum commune*. The 4th Taiwan-Japan Conjoint Slide Conference, Program・Abstract p. 50, Tokyo, Japan, October 26-27, 2012.
- 29) 渡辺 哲, 矢口貴志, 亀井克彦: *Aspergillus fumigatus* による肺アスペルギルス症の1例. 第56回日本医真菌学会総会・学術集会, 抄録集: 64, 多摩, 11月10～11日, 2012.
- 30) 荻原大祐, 豊留孝仁, 高橋 梓, 亀井克彦, 五ノ井透, 川本 進: *Aspergillus fumigatus* の多様なストレスおよび薬剤に対する浸透圧応答経路の機能解析. 第56回日本医真菌学会総会・学術集会, 抄録集: 65, 多摩, 11月10～11日, 2012.
- 31) 王 丹霓, 豊留孝仁, 亀井克彦: アスペルギルス・フミガーツスの GliA はグリオトキシンの傷害性に対して抵抗性を付与する. 第56回日本医真菌学会総会・学術集会, 抄録集: 66, 多摩, 11月10～11日, 2012.

## 共同研究

### 1. 国際共同研究

- 1) 亀井克彦 (代表): AIDS 患者およびその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策,

Maria Luiza Moretti 教授 (ブラジルカンピーナス大学医学部).

- 2) 田口英昭 (代表): シード化合物の抗真菌効果, 朴鍾喆教授 (韓国延世大学医学部).

### 2. 共同利用・共同研究以外の国内共同研究

- 1) 渡辺 哲 (研究主幹), 亀井克彦: 深在性酵母感染症の原因菌種と薬剤耐性状況の多施設調査: 東関東耐性菌研究会.
- 2) 渡辺 哲 (研究主幹), 亀井克彦: アスペルギルス症の原因菌種と薬剤耐性状況の多施設調査: 東関東耐性菌研究会.

## 国際交流

### 1. 海外渡航

- 1) 田口英昭: サンパウロ, ブラジル連邦共和国, JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業. 3月7日～3月26日, 2012.
- 2) 村長保憲: サンパウロ, ブラジル連邦共和国, JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業. 6月25日～7月28日, 2012.
- 3) 亀井克彦: サンパウロ, ブラジル連邦共和国, JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業. 11月20日～12月3日, 2012.

### 2. 海外研究者受け入れ

- 1) Plinio Trabasso 准教授 (ブラジル連邦共和国): JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業. 3月29日～6月20日, 2012.
- 2) Christian Cruz Hofling 臨床医 (ブラジル連邦共和国): JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業. 4月7日～5月4日, 2012.
- 3) Luis Felipe Bachur 臨床医 (ブラジル連邦共和国): JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業. 5月22日～6月20日, 2012.
- 4) KUBOYAMA Rogerio Hakio (ブラジル連邦共和国): 平成24年度 JICA 日系研修「カンジダ及び糸状菌に対する抗真菌薬の効果判定法」. 6月4日～21日, 2012.
- 5) Angelica Zaninelle Schreiber 助教 (ブラジル連邦共和国): JST-JICA 地球規模課題対応国際科学技術協力事業. 7月31日～8月30日, 2012.



## 学会等活動 (主催学会, 座長, コンビナーなど)

- 1) 亀井克彦: 第2回千葉県真菌症研究会学術講演会主催, 千葉, 6月23日, 2012.
- 2) 亀井克彦: 第6回アスペルギルス研究会主催. 東京, 9月1日, 2012.
- 3) 亀井克彦: 第10回千葉県真菌症カンファレンス主催, 千葉, 10月26日, 2012.
- 4) 亀井克彦: A06 ~ 09 アスペルギルス: 臨床1座長. 真菌症フォーラム第13回学術集会, 新橋, 2月18日, 2012.
- 5) 亀井克彦: 一般口演 14 真菌座長. 第23回日本臨床微生物学会総会, 横浜, 1月21 ~ 22日, 2012.
- 6) Kamei K: Session 6: Astellas Symposium chair, 5th Advances Against Aspergillosis, Abstract book: 22, Istanbul, Turkey, Jan 26-28, 2012.
- 7) 亀井克彦, 前崎繁文: 肺真菌症1座長. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, 日呼吸会誌 1 (増): C-80, 神戸, 4月20 ~ 22日, 2012.
- 8) 亀井克彦: 特別講演II座長. 第33回関東医真菌懇話会, 東京, 5月26日, 2012.
- 9) 安藤常浩, 渡辺 哲: シンポジウムIII「新薬開発の方向性」座長. 第33回関東医真菌懇話会学術集会, 東京, 5月26日, 2012.
- 10) 亀井克彦: 症例1座長. 第2回千葉県真菌症研究会学術講演会, 千葉, 6月23日, 2012.
- 11) 渡辺 哲: 第2回千葉県真菌症研究会世話人. 千葉, 6月23日, 2012.
- 12) 亀井克彦: 特別講演座長. 千葉県カンサイダス発売記念講演会, 千葉, 8月1日, 2012.
- 13) 渡辺 哲: 第6回アスペルギルス研究会世話人. 東京, 9月1日, 2012.
- 14) 亀井克彦, 渋谷和俊: シンポジウム司会. S2 症例から考える真菌症: 診断・治療の難しさ, 感染症としての面白さ. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会東日本支部総会・第95回日本細菌学会関東支部総会, 東京, 10月10 ~ 12日, 2012.
- 15) 渡辺 哲: セッション「真菌感染症」座長. 第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第59回日本化学療法学会東日本支部総会・第95回日本細菌学会関東支部総会, 東京, 10月10 ~ 12日, 2012.

- 16) 亀井克彦: 症例検討座長. 第10回千葉県真菌症カンファレンス, 千葉, 10月26日, 2012.
- 17) 渡辺 哲: 第10回千葉県真菌症カンファレンス世話人. 千葉, 10月26日, 2012.
- 18) 渡辺 哲: 特別講演座長. 第10回千葉県真菌症カンファレンス, 千葉, 10月26日, 2012.

## 教育活動

### 講義

- 1) 亀井克彦: 1) 千葉大学医学部 (細菌学), 2) 千葉大学医学部 (感染症ユニット), 3) 千葉大学看護学部 (病態学II 微生物学・免疫学), 4) 千葉大学大学院医学薬学府博士課程 (特別講義「医学研究序説・生命倫理学特論」), 5) 千葉大学大学院医学薬学府博士課程 (真菌感染症学), 6) 千葉大学大学院医学薬学府修士課程 (基礎医学), 7) 千葉大学融合科学研究科 (感染機構論), 8) 東京医科大学 (微生物学), 9) 福島県立医科大学 (微生物学), 10) 長崎大学熱帯医学研究所熱帯医学研修課程 (熱帯医学特論), 11) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科熱帯医学専攻修士課程 (真菌症).
- 2) 渡辺 哲: 1) 千葉大学医学部 (臨床医学総論 (臨床入門)), 2) 千葉大学医学部 (ベッドサイドラーニング臨床検査・臨床遺伝), 3) 千葉大学医学部 (感染ユニット), 4) 千葉大学医学部 (臨床検査医学ユニット), 5) 千葉大学医学部 (医学概論III・IPE III).
- 3) 田口英昭: 千葉大学普遍教育 (真菌 (カビ) と人との関わり合い, 真菌症と抗真菌薬).

## 社会的活動

### 新聞

- 1) 工藤奈都ほか: メディカルトリビューン vol. 45, No. 4: ~ガリウムの抗真菌活性~ 鉄代謝を標的とした創薬が可能か *Candida* spp. ではほぼすべての菌種間で感受性を確認. 2012年1月26日発行.
- 2) 亀井克彦: 夕刊フジ第18面: カビ 重篤な症状をもたらす凶暴犯 密かに増殖中!! 肺炎や髄膜炎になることも. 2012年7月3日発行.

## WEB

- 1) 渡辺 哲: Web R25 あなたのそばにカビがいる! 第3回「えっ! 脳にも? 体内で増殖するカビ」2012年5月14日.
- 2) 渡辺 哲: Web R25 あなたのそばにカビがいる! 第4回「カビとキノコは同じものだった!!」2012年5月21日.
- 3) 渡辺 哲: Web R25 あなたのそばにカビがいる! 第5回「助けてカビ様! 人命を救うカビの話」2012年5月28日.
- 4) 渡辺 哲: Web R25 あなたのそばにカビがいる! 第7回「世界でいちばん“怖いカビ”は?」2012年6月11日.
- 5) 渡辺 哲: Web R25 あなたのそばにカビがいる! 第9回「抗生物質の乱用に要注意」2012年6月27日.

## ラジオ

- 1) 渡辺 哲: 安蒜豊三夕焼けナビ「聞きナビ」東海ラジオ放送. 2012年6月18日.

## 雑誌

- 1) 亀井克彦: ICT Frontier No. 13, p.1-3: 一般医療機関でも遭遇する輸入真菌症 疑いがあれば培養検査は避ける. 2012年8月作成.

## 掲載地方紙

- 1) 亀井克彦: 千葉日報(日刊)第7面: 続千葉エコリポート 千葉大学名誉教授 立本英機 No.31 ブラジルの大学と連携 感染症研究, 必要性を痛感. 2012年3月12日発行.

## センター講習会

- 1) 亀井克彦: 第26回病原真菌講習会講師「真菌感染症概論」(講義), 「バイオハザード」(講義), 「補助診断法」(講義), 7月10~13日, 2012.
- 2) 田口英昭: 第26回病原真菌講習会講師「補助診断法」(講義), 7月10日~13日, 2012.
- 3) 渡辺 哲: 第26回病原真菌講習会講師「臨床材料の取り扱い」(講義), 「薬剤感受性試験法」(実習), 「測定と解析」(実習), 7月10日~13日, 2012.
- 4) 鎗田響子: 第26回病原真菌講習会講師「薬剤感受性試験法」(実習), 「測定と解析」(実習), 7月10~13日, 2012.

## 講演など

- 1) 亀井克彦: 最近の真菌症を理解するために. 第23回富山難治性感染症研究会, 富山, 3月15日, 2012.

- 2) 亀井克彦: 真菌症診療とその注意点. 第20回京滋 Compromised Host 研究会, 京都, 4月28日, 2012.
- 3) 亀井克彦: 侵襲性真菌感染症の基礎と臨床~薬学・薬剤感受性データをどのように臨床に活かしていくか~. Antifungal Therapy Master Class Program 2012, 東京, 6月9日, 2012.
- 4) 亀井克彦: 健康被害はどうして起こるか. NPO 法人カビ相談センター第5回生活とカビに関する講演会, 東京, 6月20日, 2012.
- 5) 亀井克彦: 真菌感染の診療をめぐって. 旭川血液カンファレンス学術講演会, 旭川, 7月20日, 2012.
- 6) 亀井克彦: カスポファンギンの抗真菌活性の特徴. Caspofungin Expert Forum in Hematology, 東京, 8月5日, 2012.
- 7) 亀井克彦: 最近の真菌症をめぐって. 「日和見感染症」学術講演会, 大宮, 9月12日, 2012.
- 8) 亀井克彦: 真菌感染症の診療をめぐって. 群馬キャンディンフォーラム, 前橋, 9月21日, 2012.
- 9) 亀井克彦: 真菌感染症の治療と抗真菌薬. 第15回千葉TDMセミナー, 千葉, 9月29日, 2012.
- 10) 渡辺 哲: 適切な病院内感染制御をめざして-険しい道と知りつつも-. 君津木更津地区 感染症セミナー, 木更津, 6月6日, 2012.
- 11) 渡辺 哲: 医療機関における感染症にどう向き合うか~“理想的な”感染制御とは? 感染症 UP TO DATE in 市原, 市原, 7月17日, 2012.

## 特許

- 1) 亀井克彦, 豊留孝仁: スエヒロタケによる真菌症の検査方法および検査用試薬, 日本国特許出願(出願番号2011-22878), 2012.

## 外部資金

### 科学研究費補助金

- 1) 亀井克彦(分担): 厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究」(平成22~24年度), 平成24年度は160万円(間接経費0円).

### その他の外部資金

- 1) 亀井克彦(代表): 独立行政法人科学技術振興機構

地球規模課題対応国際科学技術協力事業・感染症  
「AIDS 患者およびその他の免疫不全患者における  
新規診断法による真菌症対策」(平成 21 ～ 24 年  
度), JST 予算平成 24 年度は 14,384 千円 (間接経費  
4,315.2 千円), JICA 予算平成 23 年度下期 ～ 24 年

度は 38,308,391 円.

- 2) 亀井克彦: 奨学寄附金「真菌症の発生機序及び治療法の研究」および、「真菌症の診断及び治療法の研究」, 3 社から総額 350 万円.

# 微生物資源分野 五ノ井 PI (真菌糖鎖・受容体解析) プロジェクト

(Division of Bio-resources, Gono PI Project [Project to Carbohydrate - Receptor Interaction in Fungal Infection])

## 教授: 五ノ井 透

- 学内委員 大学院医学薬学府 (医学系運営) 委員会委員, 大学院融合科学研究科教授会委員, 光熱水料削減プロジェクト部局リーダー, 情報化推進企画室図書館専門部会亥鼻分館分科会委員, 亥鼻地区危険物専門部会委員長, 平成 25 年度千葉大学科学研究費補助金申請に係る支援教員
- センター内委員 運営協議会委員, 教員会議委員, 図書 WG 長, ククリス部局システムマネージャー, 自己点検・評価委員会委員, 倫理審査委員会委員, テニユアトラック普及・定着事業選定機関・部局等実施責任者
- 学協会への貢献 日本細菌学会関東支部会評議委員
- 国および地方公共団体への貢献 「JICA/JST 地球規模課題対応国際科学技術協力事業」専門家
- 所属学会 日本医真菌学会, 日本微生物資源学会, 日本細菌学会, 日本放線菌学会, 日本分子生物学会, 日本ゲノム微生物学会

## 助教: 大荒田素子

- センター内委員 放射線同位元素委員, 実験動物委員
- 所属学会 日本農芸化学会, 日本栄養・食糧学会, 日本食品免疫学会, 日本油化学会, 日本過酸化脂質・抗酸化物質学会
- 学協会への貢献 日本過酸化脂質・抗酸化物質学会幹事

## 技術職員: 松澤哲宏

特任教員: 酒井香奈江 (2010. 4～)

特任教員: 高橋 (中口) 梓 (2011. 2～)

非常勤講師: 鈴木健一朗 (独立行政法人製品評価技術基盤機構)

実験補助員: 土屋由紀子

大学院医学薬学府博士課程: Yordan Khaedir

大学院医学薬学府博士課程: 清宮康子

大学院医学薬学府博士課程: 野中恵理香

大学院医学薬学府博士課程: 八原美沙

## 園芸学部学生 3 年: 茂木伶緒

### 研究概要 (共同研究を含む)

1. 病原真菌 *Aspergillus fumigatus* の病原性発現機構の解明  
アスペルギルス属菌の病原性発現機構を解明する目的で, 宿主側の糖鎖と菌側のレクチン等糖鎖受容体の相互作用について分子レベルで解析し, それらの感染発症と播種における役割について検討を行っている. 現在までに, アスペルギルス・フミガタスにおいて, 生産されるタンパク質と遺伝子配列から糖鎖結合能を持つレクチンの探索を行ってきた. 糖鎖認識モチーフを持つ複数の遺伝子については破壊株を作製し, マウスに接種することで病原性発現における各遺伝子産物の関与について検討を行った. その結果, 特に Afu2g12180 遺伝子の破壊によって, マウスの致死性が著しく上昇することを見出した. 現在, 当遺伝子の破壊により菌に起こる変化について生理学・形態学・生化学的な解析を行い, また宿主に起こる病態変化について, 組織化学的・免疫学的な解析を進め, 病原性発現・昂進機構の解明を進めている.
2. アスペルギルス属菌が発現する糖鎖結合分子  
タンパク質化学的なアプローチを中心として, 動物の血球をアッセイの材料に用い, アスペルギルス・フミガタス菌が発現する各種の糖鎖に結合分子する分子を探索している.
3. 栄養と病原真菌感染防御能に関する研究  
乱れた食生活が宿主の生理機能の変調を介して, 感染防御能に及ぼす影響について明らかにする. 実験モデルとして, 絶食したマウスを標準食および低炭水化物・高脂肪食で復食させた. その結果, 標準食で復食したマウスの肝臓で TLR2, TLR2 の内因性リガンド, および炎症性物質の発現が増加した. この増加は, 低炭水化物・高脂肪食で復食したマウスで, 大きく軽減した. さらに

TLR2 欠損マウスでは、復食に伴う炎症反応の惹起が著しく軽減した。以上の結果から、乱れた食生活により、肝臓で TLR2 シグナル伝達を介した炎症反応が誘導されること、この誘導には食事中的炭水化物が重要な因子であることが明らかになった。

#### 4. 真菌 DNA を ADP リボシル化する酵素に注目した用いた新規抗真菌薬の開発研究

ビエリシンは、当初モンシロチョウから見つかった哺乳類細胞の DNA を ADP リボシル化する酵素であるが、我々は本酵素が真菌に対して抗菌活性を持ち、また活性類似物が病原放線菌ノカルジアのゲノム上にも存在することを発見した。アスペルギルスなどの真菌に特異的に感染するウイルスをベクターとして用いて、本酵素を病原糸状菌に発現させ、新しい抗真菌剤が開発できないか検討し、実験を行なっている。

#### 5. 病原真菌を弱毒化するマイコウイルスの探索

マイコウイルスは真菌に特異的に寄生するウイルスであり、農学の分野においては、同ウイルスを用いた植物病原菌の弱毒化や駆除が研究されつつある。我々は、ヒト病原真菌アスペルギルス・フミガタスに感染するマイコウイルスを発見し、その性状や機能の解析を進め、抗菌薬の開発などの基盤形成のための研究を進めている。

#### 6. 次世代シーケンサーを用いたアスペルギルス・フミガタスの病原性発現解析

次世代シーケンサーを用い、性質の異なる患者や環境に由来するアスペルギルス・フミガタス菌株のゲノム解析および遺伝子発現解析を表現型との比較とにおいて研究している。

#### 7. DNA マイクロアレイを用いた真菌同定システムの開発

真菌感染においては、その原因菌に対する早期の適切な治療が重要である。しかし、現状では感染菌の同定には時間のかかる菌の培養、特別な機器を必要とする PCR や DNA シーケンシングなどが主な手段として行われている。そこで可視化 DNA マイクロアレイを用い、短時間で簡便に病原真菌である酵母や糸状菌を同定できるシステムの開発を行った。特に、『目で見えるアレイ法』

に遺伝子の等温増幅法を取り入れることにより、特別な機器・施設を必要とせず、迅速な同定法を可能にすることが可能となった。

#### 8. 病原放線菌のゲノム解析（二次代謝産物生合成遺伝子、病原因子の解析）

本センターで患者から単離同定した *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia otitidiscaviarum*, *Nocardia terpenica* その他の菌株について次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行い、菌の系統解析、二次代謝産物生合成遺伝子クラスターの解析や病原因子の探索を進めている。これらの研究は、新規化合物の探索やその生合成経路の解明、放線菌の仲間による感染症の予防や治療に役立つと期待され、また本センターの保存菌株の資源価値を高めるものである。

#### 9. ケニア国の主要穀物を汚染するカビ毒とその産生菌に関する研究

ケニア国の中央研究所 (KEMRI) と共同で、また長崎大学熱帯学研究所ケニア拠点の協力を得て、ケニア国各地の主要穀物を汚染するカビ毒の種類と、汚染の程度、汚染原因菌を調査している。これらの結果はケニア現地の人々の生活の質の向上に役立て、また将来的な地球温暖化と地球総人口の増加が予測される状況の中で、国内外の食糧危機に対する対策の基盤とする。

#### 10. ケニア国エイズ患者の真菌感染症に関する調査

ケニア国では 15 人に 1 人程度がエイズに感染していると言われる。クリプトコッカス症はエイズ患者の直接の死因の 20% を占める重要な真菌感染症であるが、罹患者の菌、罹患者の生活環境中の菌等、クリプトコッカス属菌を中心に、ケニアにおける真菌症の疫学的、菌学的調査を進める。本調査は、ケニアに常駐し、ナイロビ湖周辺のエイズ患者を実際に診療している UCSF の医師、ケニア中央研究所研究員らとの共同研究である。

#### 11. アスペルギルス属菌の交配試験

近年、*Aspergillus* 属における新種報告において、形態学的特徴が既知種もしくは近縁種とほとんど見分けがつかず、分子系統的に異なっている点にのみ着目して新種として報告されている例が見受けられる。

これまでの研究結果からアスペルギルス症の原因菌と

して重要である, *Neosartorya udagawae* の分子系統的に異なるクラスターに属する株同士の交配が成立する事を明らかにした.

*N. udagawae* の交配試験の結果に基づいて, 我々は形態的にも系統的にも近縁であるが別種とされている *A. lentulus* と *A. fumisynnematus* の対峙培養による交配試験を試みた結果, 交配が成立し既知の *Neosartorya* とは異なる子のう胞子を形成した. 子のう胞子に 75℃, 30 分の加熱処理を行い, 発芽試験を行ったところ子のう胞子の発芽が確認された. 発芽した子のう胞子から得られた株 (F1 株) では親株と異なる性質の集落も認められた. また  $\beta$ -tubulin, calmodulin, actin 遺伝子の塩基配列を決定し, 分子系統解析を行った結果, 親株とは異なる遺伝子の塩基配列の組合せを有する F1 株が認められ, 交配の結果, 相同組換えが起こっている可能性が示唆された. また, F1 同士を掛け合わせたところ F2 世代の子のう胞子も認められた. 更に親株と F1 株との戻し交配も成立した.

## 研究成果の発表

### 1. 原著論文

◎印は PI プロジェクト関連の論文 を示す.

### 英文

- 1) Kubota T, Iwai T, Takahashi-Nakaguchi A, Fromont J, Gono T, Kobayashi J: Agelasines O-U, new diterpene alkaloids with a 9-N-methyladenine unit from a marine sponge *Agelas* sp. *Tetrahedron* 68: 9738-9744, 2012. (査読有)
- 2) Hoshino K, Takahashi-Nakaguchi A, Isawa H, Sasaki T, Higa Y, Kasai S, Tsuda Y, Sawabe K, Kobayashi M: Entomological surveillance for flaviviruses at migratory bird stopover sites in Hokkaido, Japan, and a new insect flavivirus detected in *Aedes galloisi* mosquito. *J Med Entomol* 49: 175-182, 2012. (査読有)
- 3) Kobayashi N, Sueoka-Aragane N, Naganobu N, Umeguchi H, Kusaba K, Nagasawa Z, Yazawa K, Gono T, Kimura S, Hayashi S: Disseminated Nocardiosis caused by *Nocardia concava* with acute respiratory failure and central nervous system involvement treated with linezolid. *Intern Med* 51: 3281-3285, 2012. (査読有)
- 4) Oarada M, Tsuzuki T, Nikawa T, Kohno S, Hirasaka K, Gono T: Refeeding with a high-protein diet after a 48 h fast causes acute hepatocellular injury in mice. *Br J Nutr* 107: 1435-1444, 2012. (査読有)
- 5) ◎ Tateno H, Yabe R, Shibasaki A, Shikanai T, Gono T, Narimatsu H, Hirabayashi J: Human ZG16p recognizes pathogenic fungi through non-self polyvalent mannose in the digestive system. *Glycobiology* 22: 210-220, 2012. (査読有)
- 6) Farias MR, Werner J, Ribeiro MG, Rodigheri SM, Cavalcante CZ, Chi KD, Condas LAZ, Gono T, Matsuzawa T, Yazama K: Uncommon Mandibular osteomyelitis in a cat caused by *Nocardia africana*. *BMC Veterinary Research* 8: 239-243, 2012.
- 7) Tamura T, Matsuzawa T, Oji S, Ichikawa N, Hosoyama A, Katsumata H, Yamazoe A, Hamada M, Suzuki K-I, Gono T, Fujita N: A genome sequence-based approach to taxonomy of the genus *Nocardia*. *Anton Leeuw Int J G* 102: 481-491, 2012. (査読有)
- 8) Takahashi Y, Tanaka N, Kubota T, Ishiyama H, Shibasaki A, Gono T, Fromont J, Kobayashi J: Heteroaromatic alkaloids, nakijinamines, from a sponge *Suberites* sp. *Tetrahedron* 68: 8545-8550, 2012. (査読有)
- 9) Condas, LAZ, Ribeiro MG, Gono T, Matsuzawa T; Yazawa K, Motta RG, Franco MMJ, Listoni FJP: Molecular identification and thermo-resistance to boiling of *Nocardia farcinica* and *Nocardia cyriacigeorgica* from bovine bulk tank milk. *Braz J Microbiol* 43: 1038-1041, 2012. (査読有)
- 10) Kohno S, Yamashita Y, Abe T, Hirasaka K, Oarada M, Ohno A, Teshima-Kondo S, Higashibata A, Choi I, Mills EM, Okumura Y, Terao J, Nikawa T: Unloading stress disturbs muscle regeneration through perturbed recruitment and function of macrophages. *J Appl Physiol* 112: 1773-82, 2012. (査読有)
- 11) Sakai K, Kinoshita H, Nihira T: Heterologous expression system in *Aspergillus oryzae* for fungal biosynthetic gene clusters of secondary metabolites. *Appl Microbiol Biotechnol* 93: 2011-2022, 2012. (査読有)
- 12) Matsuzawa T, Tanaka R, Horie Y, Hui, Abliz P, Yaguchi T: The correlation among molecular phylogenetics, morphological data, and growth temperature of the genus

*Emericella*, and a new species. *Mycoscience* 53: 433-445, 2012. (査読有)

- 13) Hosoya K, Nakayama M, Matsuzawa T, Imanishi Y, Hitomi J, Yaguchi T: Risk analysis and development of a rapid method for identifying four species of *Byssoschlamys*. *Food Control*. 26: 169-173, 2012. (査読有)
- 14) Yaguchi T, Imanishi Y, Matsuzawa T, Hosoya K, Hitomi J, Nakayama M: Method for identifying heat-resistant fungi of the genus *Neosartorya*. *J Food Protect* 75(10): 1806-1813, 2012. (査読有)

## 2. 総説

- 1) 山本真史, 高橋 (中口) 梓, 中野 毅: シロチョウ由来アポトーシス誘導蛋白質ピエリシン. *昆虫と自然* 6月号, 2012.

## 3. 学会シンポジウム・研究集会での招待講演

### 国際学会

- 1) Komaki H, Tamura T, Ichikawa N, Hosoyama A, Fujita N, Gonoï T, Suzuki K: Diversity of type-I polyketide synthase genes in the genus *Nocardia*. *World Congress of Microbes-2012*, Guangzhou, China, Jul 30-Aug 1, 2012.
- 2) Sakai K, Trabasso P, Moretti ML, Mikami Y, Gonoï T: Visible Microarray & Isothermal Gene amplification; The new strategy for rapid identification of fungi. *Foruns Permanentes "Diagnostio de Infecqao Fungia no Imunodeprimido"*, Campinas, Brazil, Nov 22-23, 2012.

### 国内学会

- 1) 高橋 梓, 萩原大祐, 高橋弘喜, 豊留孝仁, 渡辺哲, 亀井克彦, 五ノ井 透: 次世代シーケンサーを活用したオミクス解析による *Aspergillus fumigatus* 病原因子探索の試み. 第 56 回日本医真菌学会総会, 東京, 11月10~11日, 2012.

## 4. 一般発表

### 国際学会

- 1) Komaki H, N. Ichikawa N, Hosoyama A, Takahashi A, Matsuzawa T, K. Suzuki K, Fujita N, Gonoï T: A genome-wide analysis of type-I polyketide synthase and nonribosomal peptide synthetase gene clusters in the genus *Nocardia*. 6th International Symposium on the

Biology of Actinomycetes (ISBA16). Puerto Vallarta, Mexico, Dec 11-15, 2011.

- 2) Takahashi-Nakaguchi A, Sakai K, Gonoï: Adhesion molecules of *Aspergillus fumigatus* conidia to human pulmonary epithelial cells. *The International Symposium of Human and Animal Mycology (ISHAM)*, Berlin, Germany, Jul 11-15, 2012.
- 3) Sakai K, Trabasso P, Moretti L, Kamei K, Gonoï T: Visible DNA microarray system: easy and rapid method to identify fungal pathogens in clinical samples. *The International Symposium of Human and Animal Mycology (ISHAM)*, Berlin, Germany, Jul 11-15, 2012.
- 4) Ferrari ML, Resende MR, Kamei K, Muraosa Y, Bonon SHA, Gonoï T, Mikami Y, Schreiber AZ, Trabasso P, Moretti ML: Molecular identification of yeasts non-*Candida albicans* recovered from blood stream infections using DNA-microarray technique and DNA sequencing. *The International Symposium of Human and Animal Mycology (ISHAM)*, Berlin, Germany, Jul 11-15, 2012.
- 5) Nagasakp CK, Souza M, Taveira LN, Carvalho RB, Kyra L, Sakai K, Gonoï T, Kamei K, Schreiber AZ, Moretti ML, Trabasso P, Yamanaka A: Identification of *Candida esophagitis* species from clinical samples of the Clinical Hospital of UNICAMP through the methodology of microarray. *Foruns Permanentes "Diagnostio de Infecqao Fungia no Imunodeprimido"*, Campinas, Brazil, Nov 22-23, 2012.
- 6) Ferrari MDL, Resende MR, Kamei K, Muraosa Y, Lyra L, Sakai K, Gonoï T, Mikami Y, Tominaga K, Schriber AZ, Trabasso P, Moretti ML: Molecular identification of yeasts non-*Candica albicans* recovered from blood stream infections using DNA-microarray techniques and DNA sequencing. *Foruns Permanentes "Diagnostio de Infecqao Fungia no Imunodeprimido"*, Campinas, Brazil, Nov 22-23, 2012.
- 7) Nagasakp CK, Yamanaka A, Souza M, Taveira LN, Carvalho RB, Lyra L, Sakai K, Gonoï T, Kamei K, Schreiber AZ, Moretti ML, Trabasso P, Yamanaka A: *Candidiase Esofagica: Epidemiologia, diagnostic e species infectantes*. *Foruns Permanentes "Diagnostio*

de Infecqao Fungia no Imunodeprimido”, Campinas, Brazil, Nov 22-23, 2012.

- 8) Souza M, Matsuzawa T, Gonoi T, Kamei K, Schreiber AZ, Lyra L, Moretti, Trabasso P: Identification of *Fusarium* species from clinical samples of the Clinical hospital of UNICAMP through the technique of loop-mediated isothermal amplification (LAMP). Foruns Permanentes “Diagnostio de Infecqao Fungia no Imunodeprimido”, Campinas, Brazil, Nov 22-23, 2012.
- 9) Condas LAZ, Gonoi T, de Vargas APC, Langoni H, Melville PA, Biesdorf S, Salerno T, Paganini Listoni FJP, Ribeiro MG: Molecular identification of *Nocardia* species isolated from bovine mastitis in Brazilian dairy herds. XXVII World Buiatrics Congress, Lisbon, Portugal, June 3-8, 2012.

#### 国内学会

- 1) Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T: Search for adhesion molecules of *Aspergillus fumigatus* Conidia to human pulmonary epithelial cells. 第 85 回日本細菌学会総会, 長崎, 3月 27 ~ 19 日, 2012.
- 2) 高橋 梓: 病態の異なる患者から分離された *Aspergillus fumigatus* 株の表現型の比較. 第 13 回真菌症フォーラム, 東京, 2月 18 日, 2012.
- 3) 大橋貴生, 酒井香奈江, 五ノ井 透, 藤山和仁: 病原性担子菌酵母 *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*, *Rhodospidium mucilaginoso* の糖鎖構造解析. 日本農芸化学会, 京都, 3月 22 ~ 26 日, 2012.
- 4) 酒井香奈江, 大荒田素子, 三浦あゆみ, 五ノ井 透: アスペルギルス症原因菌 *Aspergillus fumigatus* におけるレクチン様タンパク質の機能解析. (千葉大・真菌セ) 日本農芸化学会, 京都, 3月 22 ~ 26 日, 2012.
- 5) 三浦あゆみ, 酒井香奈江, 五ノ井 透: *Aspergillus fumigatus* における lectin の認識糖鎖の特異性解析. 日本農芸化学会, 京都, 3月 22 ~ 26 日, 2012.
- 6) 堀江義一, 松澤哲宏, 五ノ井 透, Galba Takaki, Kaoru Okada, 矢口貴志: 北東ブラジルの土壌菌について. 日本菌学会第 56 回大会, 岐阜, 5月 26 ~ 27 日, 2012.
- 7) 松澤哲宏, 矢口貴志, 堀江義一, 五ノ井 透, Paride Abliz, Galba Takaki: アスペルギルス症原因菌のテレオモルフの遺伝的性質について. 日本菌学会第 56 回大会, 岐阜, 5月 26 ~ 27 日, 2012.
- 8) 大橋貴生, 酒井香奈江, 五ノ井 透, 藤山和仁: 病原性担子菌酵母 *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*, *Rhodotorula mucilaginoso* の細胞表層糖鎖の構造解析. 酵母遺伝学フォーラム, 京都, 9月 4 ~ 6 日, 2012.
- 9) 矢口貴志, 田中玲子, 伊藤純子, 亀井克彦, 五ノ井 透: 病原真菌・放線菌の収集・保存・提供. 日本微生物資源学会, 木更津, 6月 28 日, 2012.
- 10) 堀江義一, 松澤哲宏, Takaki Galba, Abliz Paride, 五ノ井 透, 矢口貴志: *Aspergillus* 症原因菌 *Aspergillus lentulus* と *A. fumisynnematus* の交配による種の確定と分類的位置. 日本医真菌学会, 東京, 11月 10 ~ 11 日, 2012.
- 11) 松澤哲宏, 堀江義一, Abliz Paride, 五ノ井 透, 矢口貴志: *Aspergillus* 症原因菌 *Neosartorya udagarwae* の交配による F1 世代の遺伝的性質と薬剤耐性. 日本医真菌学会, 東京, 11月 10 ~ 11 日, 2012.
- 12) 萩原大祐, 豊留孝仁, 高橋 梓, 亀井克彦, 五ノ井 透, 川本 進: *Aspergillus fumigatus* のストレス応答および薬剤応答における浸透圧応答経路の機能解析. 日本医真菌学会, 東京, 11月 10 ~ 11 日, 2012.
- 13) 酒井香奈江, 大荒田素子, 五ノ井 透: アスペルギルス症病原菌 *Aspergillus fumigatus* におけるレクチン様タンパク質の機能解析. 日本細菌学会関東支部総会, 東京, 10月 10 日 ~ 12 日, 2012.
- 14) 八原美沙, 高橋 梓, 森山裕充, 五ノ井 透: 病原性真菌 *A. fumigatus* を弱毒化するマイコウイルスの探索とその性状解析. 第 12 回糸状菌分子生物学コンファレンス, 名古屋, 11月 12 日, 2012.
- 15) 酒井香奈江, 大荒田素子, 高橋 梓, 五ノ井 透: *Aspergillus fumigatus* における新規病原因子の探索と機能解析. 第 12 回糸状菌分子生物学コンファレンス, 名古屋, 11月 12 日, 2012.
- 16) 太田智子, 浦山俊一, 福原敏行, 有江 力, 寺岡徹, 高橋 梓, 東江昭夫, 五ノ井 透, 森山裕充: イネいもち病菌マイコウイルス由来弱毒化タンパク質が宿主細胞に及ぼす生育阻害メカニズムのパン酵母を利用した解析. 第 12 回糸状菌分子生物学コンファレンス, 名古屋, 11月 12 日, 2012.



## 共同研究

### 1. 国際共同研究

- 1) 五ノ井 透, 酒井香奈江, 松澤哲宏: AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト (JICA/JST 科学技術振興機構補助金), Plinio Trabasso 准教授, Maria Luiza Moretii 教授, カンピーナス大学, ブラジル.
- 2) 五ノ井 透, 矢口貴志, 横山浩治, 松澤哲宏, 山口正視, 川本 進, 野本明男: Molecular characterization and detection of mycotoxin producing genes in mycotoxigenic fungi from Kenyan cereals (長崎大学共同研究補助金), ケニア国ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute, 長崎大学熱帯医学研究所.
- 3) 五ノ井 透, 矢口貴志, 横山浩治, 松澤哲宏, 山口正視, 川本 進, 野本明男: Phenotypic, molecular characterization and drug susceptibility of *Cryptococcus* and *Candida* spp. from provincial hospitals in Kenya. ケニア国ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute, 長崎大学熱帯医学研究所.

### 2. 共同利用・共同研究以外の国内共同研究

- 1) 高橋 梓, 五ノ井 透: 抗菌活性をもつ新規化合物の探索. 北海道大学大学院薬学研究科.
- 2) 高橋 梓, 五ノ井 透: 抗真菌活性を持つ化合物の探索. 国立がん研究センター研究所腫瘍生化学研究室.

## 国際交流

### 1. 海外渡航

- 1) 五ノ井 透, 松澤哲宏: ケニア 2012 年 1 月 3 ~ 15 日 長崎大学熱帯医学研究所ケニア拠点, ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute.
- 2) 五ノ井 透: ケニア 2012 年 9 月 22 ~ 10 月 3 日 長崎大学熱帯医学研究所ケニア拠点, ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute.
- 3) 五ノ井 透: ブラジル, カンピーナス市, AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト 2012 年 11 月 20 ~ 11 月 26 日 (JICA/JST 科学技術振興機構補助金).
- 4) 五ノ井 透: ブラジル, カンピーナス市, AIDS 患

者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト 2012 年 11 月 20 ~ 11 月 26 日 (JICA/JST 科学技術振興機構補助金).

- 5) 酒井香奈江: ブラジル, カンピーナス市, AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト 2012 年 6 月 25 ~ 7 月 15 日 (JICA/JST 科学技術振興機構補助金).
- 6) 松澤哲宏: ブラジル, カンピーナス市, AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト 2012 年 2 月 29 ~ 3 月 26 日 (JICA/JST 科学技術振興機構補助金).

### 2. 海外研究者受け入れ

- 1) Olga Mashedi (ケニア, ケニア中央研究所 KEMRI) 2012 年 6 月 1 日 ~ 7 月 31 日 (長崎大学熱帯医学研究所・特定領域研究) (五ノ井 透).
- 2) Plinio Talabasso 准教授 (ブラジル, カンピーナス大学) 2012 年 4 月 9 ~ 6 月 19 日 (松澤哲宏, 五ノ井 透).
- 3) Angelica Schreiber 准教授 (ブラジル, カンピーナス大学) 2012 年 8 月 2 日 ~ 8 月 29 日 (松澤哲宏, 五ノ井 透).
- 4) Yeva Rosana (インドネシア, インドネシア大学付属病院) 2012 年 11 月 5 日 ~ 2013 年 2 月 8 日 (松澤哲宏, 五ノ井 透).

## 教育活動

### 学位指導

- 1) 大学院融合科学研究科修士課程: 三浦あゆみ.

### 講義

- 1) 五ノ井 透: 千葉大学大学院医学薬学府医科学専攻修士課程 (先端生命科学).
- 2) 五ノ井 透: 千葉大学大学院融合科学研究科授業「微生物資源応用学」.
- 3) 五ノ井 透: 千葉大学園芸学部授業「病原放線菌」.
- 4) 五ノ井 透, 大荒田素子: 千葉大学普遍教育 (真菌 (カビ) と人との関わり合い).

## 社会活動

### センター講習会

- 1) 五ノ井 透: 第 26 回病原真菌講習会講師「病原性放線菌」(講義), 7月10～7月13日, 2012.
- 2) 松澤哲宏: 第 26 回病原真菌講習会 (実習), 7月10～7月13日, 2012.

## 外部資金

### 科学研究費補助金

- 1) 大荒田素子 (代表), 五ノ井 透 (分担): 科学研究費補助金 (基盤研究 C) 「乱れた食生活が原因で惹起される肝臓の炎症反応: 免疫・代謝機能に及ぼす影響」平成 24～26 年度 (平成 24 年度, 直接経費 140 万円, 間接経費 42 万円).
- 2) 五ノ井 透 (代表): 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的萌芽 2012-2014 真菌アスペルギルス・フミガタスの新規病原因子: 糖鎖認識タンパクの解析 平成 24～26 年度 (平成 24 年度, 直接経費 120 万円, 間接経費 36 万円).

### その他の外部資金

- 1) 五ノ井 透 (分担): 長崎大学共同利用研究「熱帯地域, 特にアフリカおよびベトナムで発生している真菌症・放射菌症の原因菌の収集と形態的, 生理学的, 分子生物学的解析」平成 22～24 年度 (平成 24 年度, 直接経費 1,000 万円).
- 2) 五ノ井 透 (分担): 地球規模課題対応国際科学技術協力事業 AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト, 平成 22～24 年度 (平成 24 年度, 200 万円).
- 3) 五ノ井 透 (分担): 平成 23 年度概算要求『基盤的設備等』アスペルギルス症を中心とした新興真菌症制圧プロジェクト (H23～H28, 文部科学省) (平成 24 年度, 150 万円).
- 4) 五ノ井 透: タンパク質発現解析研究補助金 (平成 24 年度, 97 万円).
- 5) 五ノ井 透: 感染症診断研究補助金 (平成 24 年度, 78 万円).
- 6) 高橋 梓 (代表): 公益信託林女性自然科学者研究助成基金 (H24～H25・千葉大学) ピエリシンによる抗真菌機構の解明とマイコウイルスを利用した新規抗真菌薬の開発.

# 微生物資源分野 高橋 PI (微生物創生) プロジェクト

(Division of Bio-resources, Takahashi PI Project [Project for Systems Biology of Microorganisms])

## 准教授: 高橋弘喜

○センター内委員 教員会議委員, 改組実行委員会委員, 環境 ISO 実行委員

○受賞 日本植物細胞分子生物学会 論文賞 (2012)

- 1) 2012 年度日本植物細胞分子生物学会論文賞 (分担): Kai K, Takahashi H, Saga H, Ogawa T, Kanaya S, Ohta D: Metabolomic characterization of the possible involvement of a Cytochrome P450, CYP81F4, in the biosynthesis of indolic glucosinolate in *Arabidopsis*. 28-4, 379, 2011.

○所属学会 日本ゲノム微生物学会

特任助教: 楠屋陽子 (2013. 1 ~)

## 研究概要

1. 次世代シーケンサーによる大容量データを駆使した真菌の理解

次世代シーケンサーで得られる膨大なデータの情報学的解析基盤の構築は必須であり, 最も重要なステップになる。例えば, 当センターが所有する MiSeq (Illumina 社) によるデータは, 1 ランで約 1,000 万リード, 約 2GB のデータが得られる。本年は, DNA データ, RNA-Seq データそれぞれに対して, 情報学的解析基盤の構築を行った。具体的には, samtools, BWA2, Bowtie2, TopHat, HTSeq, DESeq, SOAPdenovo, Trinity の各ソフトウェアの実行環境を Linux サーバー (Ubuntu 12.04, CentOS 6.3) 上に構築した。さらに, 各ソフトウェアからのアウトプットファイルの処理技術を確立した。各ソフトウェアの実行結果を検証した結果, DNA のレファレンスへのマッピングには, BWA2 を, RNA-Seq に関しては, TopHat と HTSeq を組み合わせた方法を主に用いることとした。

病原真菌の感染成立には, 宿主環境におけるストレス耐性能が必須であると考えられている。そこで, アスペルギルス属真菌の病原性の異なる菌株を対象に, 次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現解析からストレス応

答能を実現する遺伝子群を網羅的に解明することを目指している。現在までに, *A. fumigatus* Af293 (ゲノム標準株) を用いて, 液体培養中での熱ストレス耐性の遺伝子発現データを取得している。構築した情報解析基盤を駆使して, ストレス応答関連遺伝子を体系化することを試みる。

2. 大規模ゲノム削除株を用いた生命維持機構の解明

ゲノム領域が大幅に欠失している枯草菌 MGB874 (874kb 縮小) は, 正常に生育し, 転写制御等も野生株とほぼ同様でありながら, 外来タンパク質合成が増進されるという, 物質生産に極めて有利な特徴を有している。これまでの解析から, MGB874 ではグルタミン酸の顕著な蓄積が観察されており, グルタミン酸の関わる窒素同化こそが, MGB874 の外来タンパク質合成の増進に繋がっていると考えられている。しかしながら, 遺伝学, 生化学, 分子生物学的アプローチ等で蓄積された様々な知見からは, 窒素同化はフィードバックを含む多くの制御を包含しているために, MGB874 におけるグルタミン酸の蓄積を理解できていない。従って, これらの知見を包括的に理解するために, 動的数理モデルによって窒素同化をシステムとして記述し, その本質を解明するというアプローチを採用する。

本年は, 栄養源としての窒素と細胞内グルタミン酸蓄積量との関係を明らかにするために, 実験条件を検討した。

3. 数理モデルアプローチによる金属恒常性維持機構の解明

亜鉛は生命活動に必須の金属である一方で, 過剰な摂取は毒となる。大腸菌では, 転写因子である *zur* が, インポーター *znuABC* の発現を抑制し, *zntR* がエクスポーター *zntA* の発現を活性化することが知られている。細胞内の亜鉛総量が, 0.2mM 程度と推察される一方で, Zur, ZntR が亜鉛に対して,  $10^{-15}$ M の感度で応答することから, 細胞内における亜鉛単体の濃度は, 1nM 以下と

推定されている。

本研究では、実験的アプローチと数理モデルによるアプローチによって、厳密な亜鉛制御機構を定量的に理解することを目指している。実験的アプローチとして、野生株、 $\Delta zur$ 、 $\Delta zntR$ 、 $\Delta znuC$ 、 $\Delta zntA$ 、 $\Delta znuCzntA$  の各株において、トランスポーターである *znuABC*、*zntA* の亜鉛添加後のプロモーター活性を時系列で測定した。さらに、6つの因子に関して、微分方程式による数理モデルの構築を行った。統計的推論によって数理モデルの実験データへのフィッティングを行い、各パラメーター値を推論した。その結果、ZntAの合成速度はZnuABCの約10倍であり、また亜鉛の排出速度は流入速度に比べてかなり早いことなどが分かった。現在、詳細なシミュレーション解析により、亜鉛制御機構の挙動予測に取り組んでいる。本研究で得られるシミュレーション解析のノウハウは、病原真菌を中心とした様々な生命現象に応用することが可能である。

## 研究成果の発表

### 1. 原著論文

- 1) Wada M, Takahashi H, Altaf-Ul-Amin M, Nakamura K, Hirai MY, Ohta D, Kanaya S: Prediction of operon-like gene clusters in the Arabidopsis thaliana genome based on co-expression analysis of neighboring genes. *Gene* 503: 56-64, 2012. (査読有)
- 2) Afendi FM, Okada T, Yamazaki M, Morita AH, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda S, Takahashi H, Alatuf-Ul-Amin M, Darusman LK, Saito K, Kanaya S: KNApSAcK Family Databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant researches. *Plant Cell Physiol*: 53, 2012. (査読有)

### 2. 国際学会

- 1) Takahashi H, Oshima T, Clayton SR, Hobman JL, Tobe T, Kanaya S, Ogasawara N, Stekel DJ: Mathematical modelling towards understanding zinc homeostasis in *Escherichia coli*. *Biometals 2012*, Brussels, Belgium, July 15-19, 2012.
- 2) Clayton SR, Patel MD, Constantinidou C, Oshima T, Takahashi H, Heurlier K, Stekel DJ, Hobman JL: The role of zinc uptake regulator, Zur, in pathogenic and non-

pathogenic *Escherichia coli*. *Biometals 2012*, Brussels, Belgium, July 15-19, 2012.

### 3. 国内学会、研究会

- 1) 高橋 梓, 萩原大祐, 高橋弘喜, 豊留孝仁, 渡辺哲, 亀井克彦, 五ノ井 透: 次世代シーケンサーを活用したオミクス解析による *Aspergillus fumigatus* 病原因子探索の試み. 第56回日本医真菌学会総会シンポジウム. 東京, 2012年11月10日~11日.
- 2) Morioka R, Takahashi H, Ryosuke I, Oshima T, Altaf-Ul-Amin M, Ogasawara N, Kanaya S: An integrative analysis of nonstationary gene-to-metabolite networks. *BiWO2012*, Tokyo, October 30-November 2.
- 3) 高橋弘喜, 大島 拓, Selina R. Clayton, Jon L. Hobman, 戸邊 亨, 金谷重彦, 小笠原直毅, Dov J. Stekel: 大腸菌における亜鉛制御機構の数理モデルによる理解を目指して. 第6回細菌学若手コロッセウム, 東京, 2012年8月8日~10日.

## 共同研究

### 1. 国際共同研究

- 1) 高橋弘喜: 大腸菌における金属恒常性維持機構の解明, Dov Stekel 准教授, Jon Hobman 准教授 (The University of Nottingham).

### 2. 共同利用・共同研究以外の国内共同研究

- 1) 高橋弘喜: 大腸菌核様体構造の理解, 小笠原直毅教授 (奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科).
- 2) 高橋弘喜: *A. fumigatus* における FetA タンパク質の役割, 豊留孝仁講師 (帯広畜産大学動物・食品衛生研究センター).
- 3) 高橋弘喜: 薬用植物 RNA-Seq による二次代謝経路の推定, 齊藤和季教授 (千葉大学大学院薬学研究科), 鈴木秀幸主任研究員 (かずさ DNA 研究所).

## 教育活動

### 講義

- 1) 奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 (授業科目: 先進情報科学特別講義, システム生物学にお

ける情報科学の応用例).

#### インターンの受け入れ

- 1) 日本大学生産工学部インターン (学部生 3 名, 1 ケ月間) の受け入れ (プログラミング実習, 統計学実習, 配列解析実習).

#### 外部資金

##### 科学研究費補助金

- 1) 高橋弘喜 (代表): 文部科学省科学研究費補助金 (若手研究 (B)) 「枯草菌における窒素同化の動的数理モデルによる理解」平成 24 ~ 25 年度 (平成 24 年度, 直接経費 180 万円, 間接経費 54 万円).

##### その他の外部資金

- 1) 高橋弘喜 (分担): 独立行政法人科学技術振興機構 戦略的国際科学技術協力推進事業 (日本 (JST) - 英国 (BBSRC) 研究交流) 「大腸菌のゲノム変化による遺伝的変異の背景にある転写制御ネットワーク変化の動的数理モデルによる理解」 (代表: 小笠原直毅) 平成 21 年度 ~ 平成 24 年度 (配分なし).
- 2) 高橋弘喜: 千葉大学 (テニユア・トラック教員の研究推進助成制度) (160 万円).

##### その他

- 1) 真菌医学研究センターの HP サーバー, ならびにバックアップサーバーを新たに構築し, 管理・運用を行っている.

# 微生物資源分野 バイオリソース管理室

(Division of Bio-resources, Management unit)

## 准教授：矢口貴志

- 学内委員 生涯学習推進委員会委員
  - センター内委員 教員会議委員，共同備品委員会委員，共同利用研究委員，病原体等安全管理委員会委員，有害廃棄物委員会委員長，広報委員会委員，自己点検・評価委員会委員，防災委員会委員，改組実行委員会委員，図書 WG 委員，実験動物 WG 委員，市民相談等対応グループ，光熱水量削減プロジェクト WG 委員，機種選定委員
  - 学協会への貢献 日本菌学会理事，日本医真菌学会編集委員，代議員
  - 所属学会 日本菌学会，日本医真菌学会，日本微生物資源学会，日本食品微生物学会，日本臨床微生物学会，日本感染症学会，日本顕微鏡学会，マイコトキシ学会，Mycological Society of America
  - 受賞
    - 1) 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会「優秀演題賞」(分担): 今西由巳，清水公德，田中玲子，矢口貴志: *Cryptococcus neoformans* の DBB 反応機構と莢膜との関与について. 2012 年 11 月 11 日.
    - 2) 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会「優秀演題賞」(分担): 藤原恵利子，三川 隆，遠藤成朗，鈴木真言，池田文昭，矢口貴志，木村雅友: ホルマリン固定パラフィン組織を用いた *Conidiobolus* 症起因菌 (ハエカビ目) の遺伝子同定法. 2012 年 11 月 11 日.
  - その他 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 生物遺伝資源委員会委員・NBRP 運営委員会委員長会議委員 (7 月から)・NBRP 情報運営委員会委員 (4 月から)・NBRP 原核生物運営委員会委員 (5 月から)，独立行政法人理化学研究所 バイオリソースセンターリソース検討委員会委員 (4 月から)
- 助教：田中玲子
- 学内委員 放射性同位元素委員会委員，ハラスメント相談員

- センター内委員 放射性同位元素委員会委員，放射性同位元素取扱主任者，防災対策委員会委員，有害廃棄物委員会委員，病原体等安全管理委員会委員
- 学協会への貢献 日本医真菌学会代議員
- 所属学会 日本医真菌学会，日本菌学会，日本微生物資源学会，日本分子生物学会，日本感染症学会，日本臨床微生物学会，American Society for Microbiology
- 受賞
  - 1) 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会「優秀演題賞」(分担): 今西由巳，清水公德，田中玲子，矢口貴志: *Cryptococcus neoformans* の DBB 反応機構と莢膜との関与について. 2012 年 11 月 11 日.

## 技術職員：伊藤純子

非常勤講師：堀江義一

非常勤講師：高橋容子

非常勤講師：稲福和宏

技術補佐員：大楠悦子

技術補佐員：長村由美

技術補佐員：清水由巳

技術補佐員：矢澤勝清

## 研究概要 (共同研究を含む)

1. 病原真菌・病原放線菌の基準株及び臨床分離株の収集・保存・提供  
国内外の研究機関との共同研究，医療機関などから要望に基づく同定サービス，標準株の購入・交換などの活動により，合計で真菌は 729 株，放線菌は 114 株を収集し，保存した．提供数は真菌：36 件 (1,220 株)，放線菌：13 件 (105 株)であった．なお，同定依頼数は真菌：263 株，放線菌：81 株であった．また，22 年度より分譲株に課金するシステムを導入し，通常 1 株 20,000 円 (公的機関の場合 10,000 円)，DNA の場合はそれぞれ 1.5 倍の金額を分譲依頼者に負担していただくこととなっているが，本年 9 月よりクレジット決済が稼働した．これと同時に菌株の分譲申し込み方法が変更となり，菌株カタログ

ページにて直接 Web 上で分譲申し込みができるようになった。本年の請求額は合計 1,140,000 円であった。

## 2. *Aspergillus fumigatus* および関連種の分類研究

*A. fumigatus* の関連種 *A. lentulus*, *A. udagawae*, *A. viridinutans* は、形態的には分生子の形、表面構造、分子系統的には  $\beta$ -tubulin 遺伝子などの塩基配列で *A. fumigatus* と区別できる。各種抗真菌薬に対する薬剤感受性 (MIC) において、関連 3 菌種は *A. fumigatus* と比較して、アゾール系薬剤、アンフォテリシン B に対して低感受性を示し、正確な分類・同定が求められている。そのため、リボソームタンパク質の分子量変異パターンから *A. fumigatus* を迅速かつ正確に同定・分類する新しい手法の開発を産総研 佐藤先生と共同で行っている。全ゲノム解読された *A. fumigatus* および類縁の *Neosartorya fischeri* の計 3 株について、リボソームタンパク質の質量分析を行うことによって、分類の基準となるリボソームタンパク質の正しい分子量リストを作成した。さらに、ゲノム解読株間で、一部のリボソームタンパク質に変異が生じていることを実証し、*A. fumigatus* 類縁菌の同定及び株レベルでの識別が、本法によって可能であることを見出した。今後、従来の DNA 解析法で得られた分類結果や形態および薬剤耐性などの特徴と比較することによって、本法の妥当性を実証するとともに、得られたマススペクトルをデータベース化する予定である。

## 3. 食品危害カビの迅速同定識別法の開発

食品におけるカビの汚染事故発生時においては、迅速かつ正確に原因究明及び対策を講じることが必要であるため、耐熱性カビの迅速で簡便な識別同定法の確立が求められている。本年度は耐熱性カビのうち高度の耐熱性を有する *Thermoascus* 属菌種について検討した。*T. aegyptiacus*, *T. aurantiacus*, *T. crustaceus*, *T. thermophilus* の 4 種において生育温度、耐熱性を測定したところ、どの菌種も食品危害の可能性のあることから、*Thermoascus* 属 4 種を他の属と識別できるプライマーを新たに設計し、その反応条件を最適化した。また、*Chaetomium* 属では、*C. globosum*, *C. funicola* が他の菌種と比較して高い過酢酸耐性を有することが判明した。それらの子のう胞子を透過式電子顕微鏡で観察したところ、他の菌種よりも厚い細胞壁を有しており、このことが高過酢酸耐性の要因と推定された。これら 2 種については、種を識別できる特異プライマーの作成を実施した。

## 4. *Cryptococcus neoformans* の DBB 反応機構と莢膜との関与について

担子菌と子囊菌の細胞表面構造の違いを解明する事は、新規抗真菌薬の開発や感染現象を理解する上で重要である。酵母分類学的手法において、子囊菌、担子菌酵母は  $\alpha$ -ジアニシンプス亜鉛複塩 (DBB) のコロニー染色により識別できる。すなわち担子菌酵母は DBB の添加により赤色を呈するが子囊菌酵母は着色しない。ところが DBB による担子菌酵母の染色メカニズムは不明である。そこで DBB で染色されない *C. neoformans* 変異株 (DBB14) を作成し、細胞学的解析を行った。野生型株を DBB 染色し細胞を蛍光顕微鏡で観察したところ、細胞の輪郭部分が特異的に染色されている事を見出した。そこでこの菌種の特徴である莢膜に注目して、莢膜の薄い変異株等と比較したところ、*cap10*, *cap59*, *cap60* 等の変異株は染色されたが、*cap64* 株は染色されなかった。一方、DBB14 株は顕著な莢膜を有しており、またクリプトチェック (*C. neoformans* 莢膜多糖体に対する特異抗体) でも明らかな凝集反応を示した。つまり DBB 反応は莢膜成分とは無関係である事が判明し、さらに CAP64 は莢膜だけではなく、DBB 反応メカニズムにも関与している事がわかった。

## 研究成果の発表

### 1. 原著論文

#### (英文)

- 1) Hosoya K, Nakayama M, Matsuzawa T, Imanishi Y, Hitomi J, Yaguchi T: Risk analysis and development of a rapid method for identifying four species of *Byssoschlamys*. Food Control 26: 169-173, 2012. (査読有)
- 2) Yaguchi T, Imanishi Y, Matsuzawa T, Hosoya K, Hitomi J, Nakayama M: Method for identifying heat-resistant fungi of the genus *Neosartorya*. J Food Prot 75: 1806-13, 2012. (査読有)
- 3) Gytoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S: A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. Med Mycol 50: 631-636, 2012. (査読有)

- 4) Shigeyasu C, Yamada M, Nakamura N, Mizuno Y, Sato T, Yaguchi T: Keratomycosis caused by *Aspergillus viridinutans*: an *Aspergillus fumigatus*-resembling mold presenting distinct clinical and antifungal susceptibility patterns. *Med Mycol* 50: 525-528, 2012. (査読有)
- 5) Furuya M, Tanaka R, Koga S, Yatabe Y, Gotoda H, Takagi S, Hsu YH, Fujii T, Okada A, Kuroda N, Moritani S, Mizuno H, Nagashima Y, Nagahama K, Hiroshima K, Yoshino I, Nomura F, Aoki I, Nakatani Y: Pulmonary cysts of Birt-Hogg-Dubé syndrome: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 9 families. *Am J Surg Pathol* 36: 589-600, 2012. (査読有)
- 6) Hamano K, Ueno-Tsuji S, Tanaka R, Suzuki M, Nishimura K, Nishigaki K: Genome profiling (GP) as an effective tool for monitoring culture collections: A case study with *Trichosporon*. *J Microbiol Methods* 89: 119-128, 2012. (査読有)
- 7) Furuya M, Tanaka R, Miyagi E, Kami D, Nagahama K, Miyagi Y, Nagashima Y, Hirahara F, Inayama Y, Aoki I: Impaired CXCL4 expression in tumor-associated macrophage (TAMs) of ovarian cancers arising in endometriosis. *Cancer Biol Ther* 13: 671-680, 2012. (査読有)
- 8) Matsuzawa T, Tanaka R, Horie Y, Hui Y, Abliz P, Yaguchi T: The correlation among molecular phylogenetics, morphological data, and growth temperature of the genus *Emericella*, and a new species. *Mycoscience* 53: 433-445, 2012. (査読有)
- 9) Iwasawa MT, Togawa Y, Akita F, Kambe N, Matsue H, Yaguchi T, Nishimura K: Kerion celsi due to *Arthroderma incurvatum* infection in a Sri Lankan child: species identification and analysis of area-dependent genetic polymorphism. *Med Mycol* 50: 690-8, 2012. (査読有)
- 10) Kobayashi N, Sueoka-Aragne N, Naganobu N, Umeguchi H, Kusaba K, Nagasawa Z, Yazawa K, Gono T, Kimura S, Hayashi S: Disseminated nocardiosis caused by *Nocardia concava* with acute respiratory failure and central nervous system involvement treated with linezolid. *Intern Med* 51: 3281-3285, 2012. (査読有)

## (邦文)

- 1) 木村麻耶, 宮本 亨, 村瀬智子, 亀井克彦, 矢口貴志, 青山裕美: *Exophiala jeanselmei* による黒色菌糸症の1例. *臨床皮膚科* 66: 253-257, 2012. (査読有)
- 2) 野本正志, 矢口貴志: イトラコナゾールが著効した *Fusarium solani* による趾爪真菌症の1例. *皮膚科の臨床* 54: 683-686, 2012. (査読有)
- 3) 塩原順子, 関 智子, 徳田安基, 堀江史郎, 小口 淳, 内山倫宏, 山田雄三, 松本竹久, 矢口貴志: *Exophiala* 属菌種による黒色菌糸症-骨髄異形成症候群を基礎疾患とした1例-. *皮膚科の臨床* 54: 671-674, 2012. (査読有)
- 4) 川上秀昭, 犬塚裕子, 望月清文, 高橋伸通, 武藤敏弘, 大楠清文, 矢口貴志, 西村和子: *Paecilomyces* 属による眼感染症における診断, 治療および予後についての検討. *日眼会誌* 116: 613-622, 2012. (査読有)

## 2. 総説, 解説, その他

- 1) 矢口貴志: 細菌の分類と同定 [2] 分類に必要な遺伝子解析. *防菌防黴誌* 40: 797-803, 2012.

## 3. 学会・シンポジウム・研究会での招待講演 国際学会

- 1) Yaguchi T: Molecular phylogenetics of strains of *Fonsecaea* from clinical specimens in Japan. The 6th Thai Mycological Conference, Bangkok. Abstract and Proceedings p. 5, 2012. 3. 6.

## 国内学会

- 1) 矢口貴志: 教育講演「食品危害カビにおける分類, 同定の最前線」. 第33回日本食品微生物学術集会講演要旨予稿集 p.5-6, 福岡, 10月25~26日, 2012.
- 2) 矢口貴志: 病原真菌の保存管理状況-感染症法改正後の対応を中心に. 第56回日本医真菌学会学術集会, *Med Mycol J* 53 (増刊1号): 47, 東京, 11月10~11日, 2012.

## 4. 一般発表

### 国際学会

- 1) Yaguchi T, Matsuzawa T, Imanishi Y, Tanaka R: Classification and rapid identification of *Aspergillus fumigatus* and relative species. 5th Advances Against



Aspergillosis, Istanbul, Turkey. Jan 26-28, 2012.

- 2) Fujihara E, Mikawa T, Suzuki M, Koyama H, Hasegawa M, Ikeda F, Yaguchi T, Kimura M, Kobayashi I: Phylogenetic analysis and taxonomy of the genus *Conidiobolus* in Japan based on 18S rDNA, 28S rDNA and *rpb2*. American Society for Microbiology 112th General Meeting, San Francisco. Jun 16-19, 2012.

#### 国内学会

- 1) 田宮浩之, 落合恵理, 菊池和代, 豊留孝仁, 渡辺哲, 矢口貴志, 亀井克彦: *Aspergillus fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物解析ならびに薬剤感受性に関する検討. 真菌症フォーラム第 13 回学術集会, プログラム/抄録集 p.29, 新橋, 2月18日, 2012.
- 2) 野沢幸平, 中橋 奨, 野島浩史, 阿部賢志, 矢口貴志: *Eupenicillium brefeldianum* IFM 52669 の生産するインドール誘導体, 日本薬学会 132 年会, 札幌, 3月28~31日, 2012.
- 3) 田宮浩之, 落合恵理, 菊池和代, 豊留孝仁, 渡辺 哲, 矢口貴志, 亀井克彦, 滝埜昌彦: *Aspergillus fumigatus* 及びその関連菌の二次代謝産物解析ならびに薬剤感受性に関する検討. 第 86 回日本感染症学会総会学術講演会, 感染症学雑誌 86 (臨時増刊号): 206, 長崎, 4月25~26日, 2012.
- 4) 矢口貴志, 今西由巳, 松澤哲宏: *Talaromyces* 属の形態学および分子系統的關係. 日本菌学会第 56 回大会講演要旨予稿集 p. 65, 岐阜, 5月26~27日, 2012.
- 5) 堀江義一, 松澤哲宏, 五ノ井 透, Takaki G, Okada K, 矢口貴志: 北東ブラジルの土壤菌について. 日本菌学会第 56 回大会講演要旨予稿集 p. 64, 岐阜, 5月26~27日, 2012.
- 6) 松澤哲宏, 矢口貴志, 堀江義一, 五ノ井 透, Abliz P, Takaki G: アスペルギルス症原因菌のテレオモルフの遺伝的性質について. 日本菌学会第 56 回大会講演要旨予稿集 p. 65, 岐阜, 5月26~27日, 2012.
- 7) 藤原恵利子, 三川 隆, 遠藤成朗, 鈴木真言, 長谷川美幸, 池田文昭, 矢口貴志: 日本産 *Conidiobolus* 属菌 (ハエカビ目) の系統分類 (2) RNA ポリメラーゼ II サブユニット (*rpb2*) を用いた *Conidiobolus* 属の系統解析. 日本菌学会第 56 回大会講演要旨予稿集 p. 36, 岐阜, 5月26~27日, 2012.
- 8) 矢口貴志, 田中玲子, 伊藤純子, 亀井克彦, 五ノ井透: 病原真菌・放線菌の収集・保存・提供. 日本微生物資源学会第 19 回大会, Microbiol Cult Coll 28: 61, 木更津, 6月27~29日, 2012.
- 9) 矢口貴志, 今西由巳, 松澤哲宏, 田中玲子: *Aspergillus fumigatus* および関連菌種の分類と薬剤感受性. 日本微生物資源学会第 19 回大会, Microbiol Cult Coll 28: 74, 木更津, 6月27~29日, 2012.
- 10) 田邊史子, 山下香菜, 板橋武史, 細江智夫, 河合賢一, 矢口貴志: ゼリー工場の製造工程より単離された *Penicillium* sp. SUM 3354 の成分探索, 第 56 回日本薬学会関東支部大会講演要旨集 p. 156, 東京, 10月13日, 2012.
- 11) 長島久美子, 板橋武史, 細江智夫, 河合賢一, 矢口貴志: *Aspergillus novofumigatus* から単離された新規環状テトラペプチド asnovamide の合成. 第 56 回日本薬学会関東支部大会講演要旨集 p. 157, 東京, 10月13日, 2012.
- 12) 早川慎哉, 板橋武史, 細江智夫, 河合賢一, 矢口貴志: *Aspergillus westerdijkiae* IFM 59747 株の成分探索. 第 56 回日本薬学会関東支部大会講演要旨集 p. 157, 東京, 10月13日, 2012.
- 13) 矢口貴志, 今西由巳, 松澤哲宏, 富山大輔, 細谷幸一, 中山素一: *Chaetomium globosum* clade 及び *C. funicola* の検出法. 第 33 回日本食品微生物学会学術総会講演要旨予稿集 p. 74, 福岡, 10月25~26日, 2012.
- 14) 細谷幸一, 中山素一, 人見 潤, 今西由巳, 松澤哲宏, 矢口貴志: 耐熱性 *Thermoascus* 属の迅速検出法開発. 第 33 回日本食品微生物学会学術総会講演要旨予稿集 p. 77, 福岡, 10月25~26日, 2012.
- 15) 渡辺 哲, 矢口貴志, 亀井克彦: *Aspergillus lentulus* による肺アスペルギルス症の 1 例. 第 56 回日本医真菌学会学術集会, Med Mycol J 53 (増刊 1 号): 64, 東京, 11月10~11日, 2012.
- 16) 堀江義一, 松澤哲宏, Takaki G, Abliz P, 矢口貴志: *Aspergillus* 症原因菌 *Aspergillus lentulus* と *A. fumisynnematus* の交配による種の確定と分類的位置. 第 56 回日本医真菌学会学術集会, Med Mycol J 53 (増刊 1 号): 65, 東京, 11月10~11日, 2012.
- 17) 松澤哲宏, 堀江義一, Abliz P, 五ノ井 透, 矢口貴志: *Aspergillus* 症原因菌 *Neosartorya udagawae* の交配による F<sub>1</sub> 世代の遺伝的性質と薬剤耐性. 第 56 回日

本医真菌学会学術集会, Med Mycol J 53 (増刊 1 号): 65, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.

- 18) 今西由巳, 清水公德, 田中玲子, 矢口貴志: *Cryptococcus neoformans* の DBB 反応機構と莢膜との関与について. 第 56 回日本医真菌学会学術集会, Med Mycol J 53 (増刊 1 号): 72, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.
- 19) 篠田大介, 下山陽也, 鈴木智香子, 田中玲子, 矢口貴志, 清 佳浩: *Nocardia transvalensis* による皮膚ノカルジア症の一例. 第 56 回日本医真菌学会学術集会, Med Mycol J 53 (増刊 1 号): 91, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.
- 20) 藤原恵利子, 三川 隆, 遠藤成朗, 鈴木真言, 池田文昭, 矢口貴志, 木村雅友: ホルマリン固定パラフィン組織を用いた *Conidiobolus* 症起因菌 (ハエカビ目) の遺伝子同定法. 第 56 回日本医真菌学会学術集会, Med Mycol J 53 (増刊 1 号): 92, 東京, 11 月 10 ~ 11 日, 2012.

## 共同研究

### 1. 国際共同研究

- 1) 田中玲子, 矢口貴志: 中央アジアにおける文化人類学的観点から見たヒト常在菌の遺伝子型調査 (文部科学省科学研究費補助金), 恵 艶教授. 中華人民共和国, 新疆医科大学附属第一病院皮膚科.
- 2) 矢口貴志: Manoch Leka 助教授. Faculty of Agriculture, Kasetsart University, Thailand.
- 3) 矢口貴志, 堀江義一: GMC Takaki 教授. Catholic University of Pernambuco, Brazil.
- 4) 矢口貴志, 田中玲子: Mehmet Macit Ilkit 教授. Faculty of Medicine, University of Cukurova, Turkey.

### 2. 共同利用・共同研究以外の国内共同研究

- 1) 田中玲子: Birt-Hogg-Dube 症候群の確定診断のための分子生物学的検討, 古屋充子准教授, 横浜市立大学医学部.
- 2) 田中玲子: 発癌における炎症性微小環境を調整する新規ケモカイン受容体バリエーションの解析, 古屋充子准教授, 横浜市立大学医学部.
- 3) 矢口貴志: 食品危害カビの迅速同定識別法確立に関する研究, 中山素一主任研究員, 花王 (株) 安全性評価研究所.

- 4) 矢口貴志, 田中玲子: *Candida albicans* の分子疫学的研究. 神戸俊夫講師, 名古屋大学大学院.

## 国際交流

### 1. 海外渡航

- 1) 矢口貴志: タイ, カセサート大学, Manoch 助教授との共同研究および The 6th Thai Mycological Conference での講演, 3 月 3 ~ 8 日, 2012. (奨学寄附金)
- 2) 矢口貴志: 中華人民共和国, 新疆ウイグル自治区ウルムチ, 新疆医科大学, Yan Hui 教授, Paride Abliz 教授との共同研究, 8 月 26 日 ~ 9 月 3 日, 2012. (科学研究費)
- 3) 田中玲子: 中華人民共和国, 新疆ウイグル自治区ウルムチ, 新疆医科大学, Yan Hui 教授, Paride Abliz 教授との共同研究, 8 月 31 日 ~ 9 月 6 日, 2012. (科学研究費)
- 4) 矢口貴志: ケニア, 長崎大学熱帯医学研究所ケニア拠点 ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute, 2012 年 1 月 3 ~ 15 日.
- 5) 矢口貴志: ケニア, 長崎大学熱帯医学研究所ケニア拠点 ナイロビ大学, Kenya Medical Research Institute, 2012 年 9 月 22 ~ 10 月 3 日.

## 教育活動

### 講義

- 1) 矢口貴志: 千葉大学普遍教育 (授業科目: 真菌 (カビ) と人との関わり合い), 千葉大学医学部 (授業科目: 微生物学実習), 千葉大学大学院融合科学研究科授業「微生物資源応用学」.
- 2) 田中玲子: 千葉大学普遍教育 (授業科目: 真菌 (カビ) と人との関わり合い, 自然環境における真菌の役割), 千葉大学医学部 (授業科目: 微生物学実習), 千葉大学大学院融合科学研究科授業「微生物資源応用学」.

## 社会活動

### テレビ

- 1) 矢口貴志: 出演, 製作協力. 日本テレビ, 世界一受けたい授業「梅雨に忍び寄る恐怖! 室内カビ汚染

～見えない菌に負けない生活術 2012」5月26日，2012，放送。

- 2) 矢口貴志：出演，製作協力。TBS テレビ，はなまるマーケット「大繁盛は病の元！6月をカビ STOP 月間にしよう」6月5日，2012，放送。
- 3) 矢口貴志：出演，製作協力。テレビ朝日，「スーパーJチャンネル」7月26日，2012，放送。
- 4) 矢口貴志：出演，製作協力。テレビ朝日，「スーパーJチャンネル」10月12日，2012，放送。

#### センター講習会

- 1) 矢口貴志：第26回病原真菌講習会事務局，講師「アスペルギルス」「皮膚科領域」「接合菌・新興真菌」7月10日～13日，2012。
- 2) 田中玲子：第26回病原真菌講習会講師「基本手技」「病原酵母」「結果の解析」7月10～13日，2012。

#### 特許

- 1) 細谷幸一，中山素一，矢口貴志：モニリエラ属真菌の検出方法，日本国特許出願（出願番号 特願 2012-044053），2012。
- 2) 中山素一，細谷幸一，富山大輔，矢口貴志，清水由巳：ケトミウム・グロボーサム・クレードの検出方法，日本国特許出願（出願番号 特願 2012-156859），2012。
- 3) 中山素一，細谷幸一，富山大輔，矢口貴志，清水由巳：ケトミウム・フニコラの検出方法，日本国特許出願（出願番号 特願 2012-156860），2012。
- 4) 中山素一，細谷幸一，富山大輔，矢口貴志，清水由巳：ケトミウム・グロボーサム関連種群の検出方法，日本国特許出願（出願番号 特願 2012-156861），

2012。

- 5) 中山素一，細谷幸一，富山大輔，矢口貴志，清水由巳：ケトミウム・インディカム・クレードの検出方法，日本国特許出願（出願番号 特願 2012-156862），2012。

#### 外部資金

##### 科学研究費補助金

- 1) 田中玲子（代表），矢口貴志（分担）：文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 B）（海外学術調査）「中央アジアにおける文化人類学的観点から見たヒト常在菌の遺伝子型調査」平成 21～25 年度（平成 24 年度，直接経費 310 万円，間接経費 93 万円）。
- 2) 田中玲子（分担）：文部科学省科学研究費補助金（基盤研究 C）「発癌における炎症性微小環境を調整する新規ケモカイン受容体バリエーションの解析」平成 23～25 年度（平成 24 年度，直接経費 5 万円）。

##### その他の外部資金

- 1) 矢口貴志，田中玲子（分担）：ナショナルバイオリソースプロジェクト「病原微生物」，平成 24～28 年度。

##### 共同研究

- 1) 矢口貴志（代表）：花王（株）「食品危害カビの迅速同定識別法確立に関する研究」平成 24 年度（直接経費 181 万円，間接経費 19 万円）。

##### 奨学寄附金

- 1) 矢口貴志（代表）：吉崎技術士事務所 150 万円。
- 2) 矢口貴志（代表）：高橋容子 50 万円。

# 文部科学省 ナショナルバイオリソースプロジェクト「病原微生物」

(Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology National BioResource Project "Pathogenic Microorganisms")

代表機関：国立大学法人 千葉大学

申請者：齋藤 康

課題管理者：矢口貴志

分担機関：国立大学法人 大阪大学, 国立大学法人 岐

阜大学, 国立大学法人 長崎大学

分担課題管理者名：堀井俊宏 (大阪大学), 江崎孝行 (岐阜大学), 平山謙二 (長崎大学)

## 背景

各種抗菌薬の開発により感染症は一時減少傾向にあったが、先端医療の発展、加齢、エイズ、さらには臓器移植などによって抵抗力の弱まった患者に発生する日和見感染症の増加、また、新興（および再興）感染症、輸入感染症、人獣共通感染症などが深刻な問題となっている。1993年以降、生物多様性条約が多くの国々で批准された結果、病原菌においてもそれぞれの国の国家戦略の中に組み込まれ、持ち出しが制限されている。一方、2001年の炭疽菌によるバイオテロを契機に、病原微生物の使用と管理において感染症法が改定された。その結果、病原菌においては、国内外での移動が制限され、病原菌の国外からの取得は難しく、また菌株保存機関からの分譲にも制限が設けられるなど、それらを使用している研究や教育に支障が生じている。このような状況において本事業は、他のリソースとは異なり独自の体制の整備が求められている。

文部科学省の事業であるナショナルバイオリソースプロジェクトは、平成14年に第一期5年がスタートし、平成23年に第二期が終了した。「病原微生物」においてもこれまでの成果を総括し、平成24年第三期が始まった。

## 目的

細菌・真菌（含む放線菌）・原虫のいずれにおいても、(1) 基準株の充実と、(2) 高度病原菌、さらに、(3) これまで感染例の報告のある全ての菌種ならびに新鮮な臨床分離株を収集することを目的として、今後いかなる

感染症が起っても、それに対応できる病原微生物株コレクションを目指している。本計画では菌株の質的向上を図るために、(4) 重要な菌株の遺伝子情報（細菌は16S rDNA、真菌ではITS、D1/D2領域の塩基配列、原虫では必須遺伝子等）を整備し、菌株の付加価値を高める。

## 実施体制

中核機関として千葉大学（真菌・放線菌）が、分担機関として大阪大学微生物病研究所及び岐阜大学大学院医学系研究科（細菌）と長崎大学熱帯医学研究所（原虫）が病原菌株の収集、保存、提供を行う事業である。また、広報は国立遺伝学研究所情報センターにおいてナショナルバイオリソースプロジェクトとして一括して管理し、web上で公開している。

## リソースの特徴

日和見感染症、新興および再興感染症に対しての優れた診断法開発や新しい薬剤の開発は、対象となる病原菌株が不可欠である。そのために、病原性やその他の培養性状、分類学的な位置付が確認された感染症原因菌株を収集・保存する。今後いかなる感染症が発生してもそれに適切に対応するため、感染症の動向を監視し、検出法や診断法の確立のため、情報の明らかな新鮮な臨床由来株、それぞれの感染症の基準となる原因菌株は継続的に収集する必要がある。

高度病原微生物の取り扱い、バイオセーフティレベル3の設備を持つ施設でないと取り扱いが出来ないこと、また、感染症法が改定されて、さらに移動や取り扱いの制限が厳しくなることから、通常の菌株保存機関での扱いは出来ない。従って、病原微生物は、他のバイオリソースと異なり施設が整備され、かつ専門家がいる機関での収集・保存・提供が必須となる。

病原真菌利用者の傾向は以下のとおりである。

1. 菌株を複数株まとめて使用
2. 目的は、薬剤評価、系統解析、スクリーニングソー

スが多い

3. 出現頻度が高く、もしくは希少な新鮮臨床株、基準株は需要が高い
4. 菌株使用数に対して、論文になりにくい
5. 教育株として提供が多い（講習会参加者や細菌学会を通じて、年間 400-500 株提供）

また、分譲数が多い菌種は *Candida* spp., 白癬菌, *Aspergillus* spp. の順であり、これは以下の表で示す「保存菌株の種類別株数」とほぼ一致し、利用者のニーズに沿った収集・保存を行っていると考えられる。

今後、(1) DNA での提供の推進、(2) 高付加価値データベースの構築と公開、(3) 共同研究のアレンジ、(4) 研究コミュニティからの要望等を反映して、提供数の拡大を図っていきたい。

#### 保存菌株の種類別株数

	菌株の種類	株数 (株)
1.	<i>Candida</i> spp.	5,562
2.	<i>Aspergillus</i> spp.	3,066
3.	<i>Cryptococcus</i> spp.	1,665
4.	白癬菌	1,428
5.	<i>Fusarium</i> spp.	773
6.	黒色真菌	678
7.	<i>Malassezia</i> spp.	447
8.	接合菌	217

#### 真菌・放線菌の保存・提供実績

##### 保存 (株数)

	H21 年度	H22 年度	H23 年度	H24 年度 上期	累 計
真 菌	1,594	742	1,295	381	18,260
放線菌	188	141	150	150	2,238

##### 提供 (件数 (株数))

	H21 年度	H22 年度	H23 年度	H24 年度 上期
真菌	45 (828)	159 (1,669)	120 (1,856)	70 (1,392)
放線菌	7 ( 55)	10 ( 69)	16 ( 108)	12 ( 105)

#### 運営委員会

北 潔先生（東京大学大学院医学研究科教授）を委員長とし、年 2 回、関連分野の専門家から構成される運営委員会を開催し、事業の進捗状況を確認するとともに研究コミュニティからの意見、要望などを収集している。

#### 千葉大での実施体制

課題管理者:

矢口 貴志 事業の管理・運営、病原真菌の収集、同定

分担研究者:

亀井 克彦 病原真菌の収集、同定

五ノ井 透 病原放線菌の収集、同定

横山 耕治 病原真菌の系統解析

田中 玲子 病原真菌・放線菌の保存、分譲、データ管理

実務担当者:

伊藤 純子, 長村 由美

# 地球規模課題対応国際科学技術協力事業 (JST & JICA) 「AIDS患者及びその他の免疫不全患者における 新規診断法による真菌症対策」プロジェクト

地球規模課題対応国際科学技術協力 (SATREPS: Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development) は JICA 及び JST が共同で実施している研究プログラムであり、地球規模課題解決のために日本と開発途上国の研究者が共同で研究を行うものである。当センターではブラジル国サンパウロ州立カンピーナス大学医学部附属病院感染症科 (Luiza Moretti 教授) をパートナーとして、平成 22 年度から 3 年計画で「AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策」として展開している。本プロジェクトの目的は、診断に難渋し予後不良である免疫不全患者の真菌症について、診断・治療法の基礎研究および実用化の研究を行なうとともに、その成果をブラジルや我が国に還元することにある。今年是最終年度として 11 月 22, 23 日にカンピーナス大学で本プロジェクトの成果をベースとした国際シンポジウムが「New Diagnostic Approaches in the Management of Fungal Infections in AIDS and Other Immunocompromised Patients」と題して開催されるとともに 27 日から 30 日まで JICA 及び JST による終了時評価が行われ、幸いいずれも高い評価を得た。これまで現地における真菌症の疫学はもとより、当センターで開発した DNA チップ法や real time PCR 法, LAMP 法, (1→3)- $\beta$ -D-グルカン測定法などによる真菌の同定法・診断法, あるいは治療薬の選択法など多岐にわたって研究開発が進み, 論文・学会報告も進んでいる。

主な研究テーマは以下のとおりである

- 1) DNA microarray を用いた真菌症の同定・診断法の開発
- 2) (1→3)- $\beta$ -D-グルカンによる真菌症の血清診断法の検定
- 3) real time PCR 法を用いた真菌の同定法・診断法の開発
- 4) LAMP 法を用いた真菌の同定法・診断法の開発
- 5) カンジダ症の疫学的研究
- 6) フザリウム症の疫学的研究
- 7) クリプトコッカス症の分子疫学的研究

## プロジェクトメンバー

亀井克彦, 三上 襄, 五ノ井 透, 川本 進, 田口英昭, 村長保憲, 酒井香奈江, 松澤哲宏

## 予 算

(平成 21 ~ 24 年度), JST 予算平成 24 年度は 14,384 千円 (間接経費 4,315.2 千円), JICA 予算平成 23 年度下期 ~ 24 年度は 38,308,391 円。

## 2012 年の主な研究成果 (原著論文のみ)

- 1) Schreiber AZ, Lyra L, Ferrari ML, Mikami Y, Taguchi H, Trabasso P, Kamei K, Resende MR, Moretti ML: Prevalence of different non *albicans*-*Candida* species and antifungal susceptibility tests for bloodstream isolates in the era of azoles: a five-year study. *Mycoses* 55 (Suppl. 4): 113, 2012.
- 2) Teixeira-Loyola ABA, Moretti ML, Trabasso P, Kamei K, Mikami Y, Taguchi H, Schreiber AZ: Hypha growth inhibition study for susceptibility testing of *Aspergillus terreus* to amphotericin B, voriconazole and itraconazole. *Mycoses* 55 (Suppl. 4): 113, 2012.
- 3) Ferrari ML, Resende MR, Kamei K, Muraosa Y, Bonon SHA, Gonoï T, Mikami Y, Schreiber AZ, Trabasso P, Moretti ML: Molecular identification of yeasts non-*Candida albicans* recovered from blood stream infections using DNA-microarray technique and DNA sequencing. *Mycoses* 55 (Suppl. 4): 276, 2012.
- 4) Sakai K, Trabasso P, Moretti ML, Kamei K, Gonoï T: Visible DNA microarray system: Easy and rapid method to identify fungal pathogens in clinical samples. *Mycoses* 55 (Suppl. 4): 283, 2012.
- 5) Fagnani R, Schreiber AZ, Muraosa Y, Mikami Y, Resende MR, Gonoï T, Bonon SHA, Trabasso P, Kamei K, Moretti ML: Clinical and epidemiological features of blood stream infection caused by *Candida "psilosis"* complex. *Mycoses* 55 (Suppl. 4): 244, 2012.

## 長崎大学熱帯医学研究拠点特定領域共同研究

本センターは、『熱帯地域、特にアフリカおよびベトナムで発生している真菌症・放射菌症の原因菌の収集と形態的、生理学的、分子生物学的解析』をテーマに平成22年度より長崎大学熱帯医学研究所との共同研究を展開しています。本研究では、ケニアなどサハラ以南のアフリカ地域、ベトナム、タイなどを中心とする東南アジア地域において主として患者より採取される菌を単離・培養・保存して、真菌・放射菌症の地域特異性を明らかにし、疫学的研究を進めるとともに、菌の形態学、細胞生理学、分子生物学的解析を行うことにより、簡便な診断・同定法の開発や適切な薬剤の選択・開発により、現地の医療に貢献し、人々のQOLの向上を図ることを目的としています。さらに単離された菌は、可能な範囲で日本に持ち帰り、将来の真菌症・感染症研究の研究開発資源とすること、これらの研究を通じて、現地および日本国内の真菌症研究者の育成を図ることをも目指しています。

平成24年度には、首都にあるナイロビ大学の真菌研究チーム（ケニア研究所、KEMRI, Center for Microbiological Research 真菌部門、代表: Christine Bii 博士）から、2ヶ月に渡って Olga Mashedi 研究員を招聘し、また、本真菌医学研究センターから矢口、五ノ井の2名の研究者が、ケニアの同研究所を訪れて、ケニアの主要穀物を汚染するカビ毒とカビ毒産生菌について広範な共同研究を展開しました。

また、Christine Bii 博士やケニアのキスム市に常駐す

るカリフォルニア大学サンフランシスコ校の AnaClaier Meyer 医師と会議の場を持ち、ビクトリア湖周辺のエイズ患者が罹患した真菌クリプトコッカスと彼らの生活環境周辺にいるクリプトコッカス菌について分子生物学的手法も含めた疫学調査を開始する合意を得、ケニア中央研究所に申請書を出すなど準備に取り掛かっております。

日本から遠く離れ、文化も違う土地で、何かと思うに任せないことも多々生じますが、長崎大学熱帯研究所ケニア拠点（一瀬休生拠点長）のご助力を得て、是非、これらの共同研究を進めたいと考えております。

皆様の一層のご支援をお願いいたします。

### プロジェクトメンバー

(研究代表者) 野本明男

(研究分担者) 亀井克彦, 川本 進, 五ノ井 透, 横山耕治, 矢口貴志, 松澤哲弘, 大楠美佐子, 他

長崎大学熱帯医学研究所対応教員

一瀬休生

Kenya Medical Research Institute 側研究代表者

Christine Bii

### 予 算

20,000 千円

## アスペルギルス症を中心とした 新興真菌症制圧プロジェクト（概算要求）

平成 23 年度より開始された「アスペルギルス症を中心とした新興真菌症制圧プロジェクト」（特別経費・プロジェクト分）では、先進諸国で増加を続けている重篤なアスペルギルス症の制圧を目指し、病原機構の解明を通して、新しい診断、治療法の開発研究につながる seeds の開発を推進することを目的としている。特に、次世代シーケンサーを用いた比較ゲノム法による病原性の候補遺伝子の発見がその大切な要素となるが、平成 23 年度に開始された次世代シーケンサーの設置によるゲノム解析につづき、平成 24 年はゲノム解析の継続や候補遺伝子の探索と並行して phenotype として現れる toxin 産生性の比較検討を進めている。また候補遺伝子の意義を in vivo で確認するための動物モデル開発作製に用いる小動物用 CT 撮影装置が年度末に設置された。

今年度の研究成果として、ゲノムグループでは (1) 新規のメカニズムをもつアスペルギルス症治療薬の開発を目指し、現存の抗糸状菌農薬のターゲットと考えられている浸透圧制御等に関与する 2 成分制御系のパスウェイを解析した。 *Aspergillus fumigatus* では、これまでに知られていなかったシグナル伝達系があることを明

らかにした。(2) *A. fumigatus* の病原因子を明らかにする目的で、糖鎖結合分子（レクチン）を欠損する遺伝子株を作成し、この変異体ではマウスにおける病原性が亢進していることを明らかにした。現在、菌に対する宿主の免疫応答、菌の構造上に起こった変化等、病原性亢進のメカニズムについて解析を勧めている。(3) アスペルギルスの胞子は、株によって宿主細胞に対する付着率に差があることに着目し、付着率の違う株 8 株についてそれぞれ胞子形成の時間を追って、遺伝子の発現を RNA-seq によって解析した。付着率の違う株感で発現に差がみられ、機能が不明な遺伝子を多数見つけ、分子生物学的な解析を進めている。また動物モデルグループでは慢性モデルの作製を進めるとともに、*A. fumigatus* とその関連種及び病型による toxin 産生性の相違を比較検討し、gliotoxin が *A. fumigatus* に特異的に検出されることを確認するとともに、一部の toxin が活動性慢性感染に関連している可能性を示した。

今後、遺伝子破壊株やモデルの作製と実証を通してアスペルギルス症の新しい診断・治療法の開発へと進めたい。



# 平成 24 年度共同利用・共同研究一覧

## 共同利用・共同研究

### 研究課題 '12-1

クリプトコックスの低酸素ストレス応答機構解析  
～低酸素応答遺伝子として見出した「転写因子 A」の分子機能解析を中心として～

川本 進, 清水公德, 大楠美佐子, 萩原大祐 (千葉大学真菌医学研究センター)

Raclavsky, Vladislav (チェコ・パラツキー大学)

Sipiczki, Matthias (ハンガリー・デブレツェン大学)

関水 和久, 松本靖彦 (東京大学大学院薬学系研究科)

田村 裕 (千葉大学大学院医学研究院)

三浦 恵, 園田智子 (横浜市立大学大学院医学研究科)

畑 邦彦 (鹿児島大学大学院農学研究科)

### 研究課題 '12-2

新規抗真菌薬開発を目指したアスペルギルス属糸状菌の薬剤耐性機構とシグナル伝達機構の解析

五味勝也, 阿部敬悦 (東北大学大学院農学研究科)

小山泰二 (野田産業科学研究所)

川本 進, 清水公德, 萩原大祐 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究課題 '12-3

新規性の高い抗真菌薬標的の探索と阻害剤のアッセイ系の開発

知花博治 (千葉大学真菌医学研究センター)

吉田 稔, 松山晃久 (理化学研究所)

青山俊弘 (鈴鹿工業高等専門学校)

### 研究課題 '12-4

真菌感染防御における IL-17 産生機構に関する研究  
岩倉洋一郎 (東京大学医科学研究所)

西城 忍 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究課題 '12-5

真菌性肺炎の発症機序の解明

中江 進 (東京大学医科学研究所)

新江 賢 (杏林大学保健学部)

西城 忍 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究課題 '12-6

真菌による重症喘息発症機構の解明: *Schizophyllum commune* 応答を中心として

廣瀬晃一, 渡邊 哲 (千葉大学医学部附属病院)

中島裕史 (千葉大学大学院医学研究院)

亀井克彦, 豊留孝仁 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究課題 '12-7

病原性担子菌酵母糖タンパク質糖鎖の構造解析

大橋貴生, 藤山和仁 (大阪大学生物工学国際交流センター)

五ノ井 透 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究課題 '12-8

リボソームタンパク質をバイオマーカーとした質量分析法による真菌の同定・分類法の開発

佐藤浩昭, 島村政基 ((独) 産業技術総合研究所)

矢口貴志 (千葉大学真菌医学研究センター)

## 研究会

名称: 千葉大学感染症研究ネットワーク

課題: 千葉大学の学内各部署における感染症研究の統合、活性化

山本友子, 高屋明子, 佐藤慶治 (千葉大学大学院薬学研究院)

米山光俊, 川本 進, 亀井克彦 (千葉大学真菌医学研究センター)

北 潔 (東京大学大学院医学系研究科)

# 平成 23 年度 共同利用・共同研究報告

## 研究課題 '11-01

### 病原真菌の環境応答シグナル伝達機構の解析： クリプトコックスの低酸素ストレス応答機構 を中心として

川本 進・清水公德・大楠美佐子

(千葉大学真菌医学研究センター)

Raclavsky, Vladislav (チェコ・パラツキー大学)

Sipiczki, Matthias (ハンガリー・デブレツェン大学)

関水 和久・松本 靖彦

(東京大学大学院薬学系研究科)

田村 裕 (千葉大学大学院医学研究院)

三浦 恵・園田 智子

(横浜市立大学大学院医学研究科)

畑 邦彦 (鹿児島大学大学院農学研究科)

五味勝也 (東北大学大学院農学研究科)

## 研究成果

生育に酸素が必須である偏性好気性病原酵母 *Cryptococcus neoformans* は肺で感染後、血流に乗って血液脳関門を越え脳髄膜へ移行して病原性を発揮して行く際、高酸素環境から低酸素環境への酸素欠乏ストレス条件に打ち勝ってはじめて増殖し、病原性を発揮して行く。我々は、本菌の細胞周期制御機構を研究中、低酸素環境条件下では細胞周期制御が flexible になるという、本菌のユニークな低酸素ストレス応答現象を見出した。そこで *Agrobacterium* を用いた、ゲノムランダム挿入遺伝子変異体ライブラリーを構築してスクリーニングし、低酸素応答遺伝子として「転写因子 A」(同定済み、但し本稿では非公開)及び「遺伝子 B」を得て、分子機能解析を進めた。更に、我々は関連して、以前に我々自身が分子クローニングして解析を進めて来た細胞周期制御機構の鍵分子、本菌サイクリン依存性キナーゼ (CnCdK1) とその制御因子 G1 サイクリン (CnClN1) の相互作用のバイオインフォマティクス解析を行うなど、*Cryptococcus neoformans* の細胞周期制御機構や低酸素応答機構の解

析・考察を進めた。また、低酸素関連候補遺伝子の病原性への関与を効率的に検証するため、カイコを用いた *C. neoformans* 感染モデル系の確立と抗真菌剤評価法の構築を行い、報告した。

## 研究発表

### 原著論文

### 英文

- 1) Virtudazo EV, Suganami A, Tamura Y, Kawamoto S: Towards understanding cell cycle control in *Cryptococcus neoformans*: Structure-function relationship of G1 and G1/S cyclins homologue CnClN1. *Biochem Biophys Res Commun* 416 (1-2): 217-221, 2011.
- 2) Matsumoto Y, Miyazaki S, Fukunaga D-H, Shimizu K, Kawamoto S, Sekimizu K: Quantitative evaluation of cryptococcal pathogenesis and antifungal drugs using a silkworm infection model with *Cryptococcus neoformans*. *J Appl Microbiol* 112 (1): 138-146, 2011.

### 学会シンポジウム・研究集会での招待講演

- 1) Kawamoto S: Towards understanding of cell cycle control in pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. The 2nd Symposium on Microbial Engineering between Kyoto University - Kyungpook National University, Daegu, Korea, June 21, 2011.
- 2) Kawamoto S: Towards understanding cell cycle regulation in medically-important pathogenic yeast, *Cryptococcus neoformans*. 2011 International Symposium & Annual Meeting of the Korean Society for Microbiology and Biotechnology "Translational Research in Microbiology and Biotechnology", Gyeongju, Korea, June 22-24, 2011.
- 3) 川本 進: 病原性出芽酵母 *Cryptococcus neoformans* 細胞周期制御機構の解明に向けて。Basic Science Joint Meeting, 千葉大学医学研究院, 千葉, 12月2日, 2011.
- 4) 川本 進: 病原性出芽酵母 *Cryptococcus neoformans* "細胞周期エンジン" の分子機能解析, 第181回酵母細胞研究会, 横浜, 12月2日, 2011.

## 学会発表

### 国際学会

- 1) Kawamoto S, Virtudazo EV, Ohkusu M, Tamura Y, Shimizu K, Yamaguchi M, Takeo K: Characterization of Cell Cycle Control Genes in *Cryptococcus neoformans*. 8th International Conference on Cryptococcus and Cryptococcosis (ICCC8), Charleston, South Carolina, USA, May 1-5, 2011.
- 2) Ohkusu M, Virtudazo EV, Sato T, Shimizu K, Toe A, Yamaguchi M, Kawamoto S: *Cryptococcus neoformans* Wee1 kinase has an important role in controlling G2-M checkpoint. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Sapporo Congress, Sapporo, September 6-10, 2011.
- 3) Kawamoto S, Virtudazo EV, Suganami A, Ohkusu M, Tamura Y: Towards understanding cell cycle control in *Cryptococcus neoformans*: Structure-function relationship of G1 and G1/S cyclins homologue CnCl1. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM 2012), Berlin, Germany, June 11-15, 2012.

### 国内学会

- 1) Kawamoto S, Virtudazo EV, Ohkusu M, Tamura Y, Moretti ML, Takeo K: Molecular and functional characterization of two key players (cyclin and cyclin-dependent kinase 1) of cell cycle control genes in pathogenic yeast, *Cryptococcus neoformans*. 第84回日本生化学会大会, 京都, 9月21～24日, 2011.
- 2) Kawamoto S, Virtudazo EV, Suganami A, Tamura M: Study on cell cycle control mechanism in pathogenic yeast, *Cryptococcus neoformans*: Structure-function relationship of G1 and G1/S cyclins homologue CnCl1. 第85回日本生化学会大会, 福岡, 12月21～24日, 2012.

### その他

- 1) 佐藤隆文 (指導教授: 川本 進): 「病原真菌 *Cryptococcus neoformans* における低酸素応答関連因子の探索とその機能解析」, 千葉大学大学院 医学薬学府 医学領域 医科学修士課程 修士論文 (2013年3月修士論文 発表予定).
- 2) 松本靖彦, 上野圭吾, 清水公德, 金城雄樹, 知花博治, 川本 進, 関水 and 久: カイコを用いた真菌感

染症研究. 第86回日本細菌学会総会ワークショップ「真菌症研究のニューフロンティア」, 千葉, 3月18～20日, 2013. (2013年3月 国内学会 招待講演 発表予定).

- 3) Kawamoto S, Virtudazo EV, Suganami A, Tamura M: Cell cycle regulation mechanism in pathogenic yeast, *Cryptococcus neoformans*: Structure-function relationship of G1 and G1/S cyclins homologue CnCl1. 2013 Annual Meeting of American Society for Biochemistry and Molecular Biology (Experimental Biology 2013), Boston, Massachusetts, USA, Apr. 20-24, 2013. (2013年4月 国際学会 発表予定)

## 課題番号 '11-02

### カンジダ・グラブラータ遺伝子組換えライブラリーと次世代シーケンサーを用いた病原因子のスクリーニング

知花博治 (千葉大学真菌医学研究センター)

青山俊弘 (鈴鹿工業高等専門学校)

長 環・永尾潤一 (福岡歯科大学)

### 研究成果

カンジダ属 (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* など) は, 表皮, 粘膜, 口腔, 食道, 腸, 肛門など人体の様々な部位に常在する真菌であり, 易感染状態の患者では, 腸管粘膜より侵襲し, 重篤な全身感染症を起す. 我々はこの感染成立過程に関与する遺伝子を解析することより感染現象を理解する道筋が得られると考えている. そこで, 病原性カンジダ属菌種の中で実験的な取扱いが最も容易なカンジダ・グラブラータを用いて, 体系的な遺伝子組換え体ライブラリー構築し, これを用いて病原性に関する遺伝子解析を進めた. カンジダの感染では, 感染に先立ち腸管粘膜への付着と増殖が必要であるが, 低糖状態である腸管粘膜上での栄養源が不明であった. そこで, 我々は遺伝子組換え体ライブラリーの中から乳酸と酢酸の代謝に関与する遺伝子について着目し, その欠損株についてマウスを用いた腸管定着実験を試みた. その結果, 乳酸の資化性に必須である Cyb2p (乳酸脱水素酵素) が, 腸管定着のために必要な因子である

ことが見出され、カンジダグラブラータは腸管に定着するために乳酸を資化していることが示された。

今後は多数の組換え体を同時に解析する手法、すなわりハイスループット化を計る必要性がある。次世代シーケンサーのデータ解析技術の取得や、そのための予備実験として 100 種類の組換え体を混合し、ゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いスクリーニングすることによって組換え体の個体数比を算出する技術を開発中である。

## 研究業績

- 1) Ueno K, Matsumoto Y, Uno J, Sasamoto K, Sekimizu K, Kinjo Y, Chibana H: Intestinal resident yeast *Candida glabrata* requires Cyb2p-mediated lactate assimilation to adapt in mouse intestine. PLoS One. 6(9): e24759. 2011.

## (招待講演)

- 1) 知花博治, 笹本 要, 上野圭吾, 三谷宏樹, 青山俊弘, 大野道代, 中山浩伸, 宇野 潤: *Candida glabrata* の網羅的遺伝子破壊により得られた知見. 第 32 回関東医真菌懇話会 ランチョンセミナー. 東京. 5 月 21 日, 2011.

## 受賞

- 1) 第 55 回日本医真菌学会学術集会ポスター賞 (代表): 知花博治, 上野圭吾, 青山俊弘, 中山浩伸, 宇野 潤: 病原因子のデータベース構築をめざした *Candida glabrata* の体系的遺伝子組換え体ライブラリーの作製. 2011 年 10 月 22 日.

## 一般発表

- 1) 大野道代, 青山俊弘, 中山浩伸, 照屋盛実, 塚原正俊, 知花博治: 次世代シーケンサー SOLiD を用いたゲノム解析, 第 7 回真菌分子細胞研究会 要旨集 p.7, さぬき市, 11 月 13 ~ 14 日, 2011.
- 2) 中山浩伸, 青山俊弘, 上野圭吾, 知花博治: *Candida glabrata* 遺伝子の転写開始点の解析, 第 7 回真菌分子細胞研究会 要旨集 p.17, さぬき市, 11 月 13 ~ 14 日, 2011.

## 研究課題 '11-03

### カンジダ属のキャディン系抗真菌薬耐性化機構の研究

田辺公一 (国立感染症研究所・生物活性物質部)

知花博治 (千葉大学真菌医学研究センター)

## 研究成果

キャンディン系抗真菌薬ミカファンギン (MCFG) は 2002 年に国内で上市され、深在性真菌症治療の第一選択薬になりつつあるが、諸外国では既に耐性株の出現が報告されている。ミカファンギンの標的タンパクは  $\beta$ -1,3 グルカン合成酵素である。カンジダグラブラータの FksP をコードする遺伝子には *FKSI* と *FKS2* が存在し、両遺伝子のどちらか一方の単独欠損株を作製し感受性を調べたところ、ミカファンギンの感受性に変化は確認されなかった。一方、ミカファンギンに耐性化した臨床分離株について両遺伝子の DNA 塩基配列内を決定したところ、*FKSI* 内のホットスポット突然変異と *FKS2* の終止コドンに変異があることを見出した。これらの変異を付与した遺伝子を導入したところ、臨床分離株と同様に耐性化が確認された。

また、真菌医学研究センター保存菌株のうち、深部臓器への感染が疑われる *Candida glabrata* 18 株について薬剤感受性試験を行ったところ、2 株は耐性株 (MIC 4  $\mu$ g/ml 以上) であった。これらは、2009 年以降に分離されたものであり、*FKSI* にこれまでに報告されていない遺伝子変異が認められた。

## 研究業績

### 論文

- 1) Niimi K, Woods MA, Maki K, Nakayama H, Hatakenaka K, Chibana H, Ikeda F, Ueno K, Niimi M, Cannon RD, Monk BC: Reconstitution of high-level micafungin resistance detected in a clinical isolate of *Candida glabrata* identifies functional homozygosity in glucan synthase gene expression. J Antimicrob Chemother. 67(7). 1666-76, 2012.

### 学会発表

- 1) Tanabe K, Ohno H, Umeyama T, Yamagoe S, Chibana H, Miyazaki Y: Genetic analysis of echinocandin-

resistant *Candida glabrata* isolated in Japan. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM 2012), Berlin, Germany, June 11-15, 2012.

- 2) 田辺公一, 大野秀明, 梅山 隆, 山越 智, 知花博治, 宮崎義継: 病原性真菌キャンディン耐性 *Candida glabrata* 株の遺伝子解析. 真菌症フォーラム, 東京, 2月, 2012.

## 研究課題 '11-04

### 真菌感染防御における IL-17 産生機構に関する研究

岩倉洋一郎

(東京大学医科学研究所・システム疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野)

西城 忍 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究成果

IL-17A は主に活性化 CD4<sup>+</sup>T 細胞から産生され, 細胞外寄生菌に対する感染防御や自己免疫疾患の発症において中心的な役割を担っている. この IL-17 産生性 CD4<sup>+</sup>T 細胞は, 新しい T 細胞サブセットとして Th17 と名付けられた. In vitro では, TGF- $\beta$  と IL-6 によって Th17 の分化誘導が可能であることが知られていたが, 申請者らは, マウス骨髄由来樹状細胞 (BMDC) を *Candida albicans* (*C. albicans*) で刺激し, その培養上清が naïve T 細胞を Th17 細胞に分化させることを見出した. 一方, IL-17A ノックアウトマウスに *C. albicans* を感染させると野生型 (WT) マウスと比較し生存率が有意に低下することを明らかにした. しかし最近, CD4<sup>+</sup>細胞以外にも IL-17 を産生する細胞が見出され, Th17 と他の IL-17 産生細胞との機能の違いが注目されている.

そこで, マウスに *C. albicans* を感染させ IL-17 の産生細胞等を解析したところ, *C. albicans* の感染に伴い, CD4<sup>+</sup>T 細胞からの IL-17 産生が増加するとともに, CD4<sup>+</sup>T 細胞以外の細胞でも IL-17 産生が増加することが確認された. 今後は, ノックアウトマウスやノックインマウスと細胞移植の系などを組み合わせ, どの細胞種が感染防御に重要な役割を担っているのかを明らかにする予定

である.

## 研究発表

### 論文

- 1) Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S: Functional Specialization of Interleukin-17 family members. *Immunity* 34: 149-162. 2011.

## 研究課題 '11-05

### 真菌性肺炎の発症機序の解明

中江 進

(東京大学医科学研究所・システム疾患モデル研究センター・システムズバイオロジー研究分野)

新江 賢 (杏林大学保健学部・免疫学教室)

西城 忍 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究成果

気道や腸管上皮, また, 皮膚表皮では, 細胞と細胞の間が様々な接着分子を介して連結され (tight junction), 外来抗原の侵入を防いでいる. その tight junction の破壊に, 外来および内在性の protease が関与していることが示されつつある. したがって, 真菌 *Aspergillus* による肺炎は, *Aspergillus* 自体の感染による免疫応答だけでなく, *Aspergillus* が産生する protease による宿主の気道上皮の破壊が発症及び症状の重症化に関わっている可能性が強く示唆される. 実際に, マウスに *Aspergillus* 由来の protease を吸入させると, 組織破壊と好中球の浸潤を伴う強い気道炎症が認められた. さらに, 各種欠損マウスを用いた結果, *Aspergillus* protease による好中球性気道炎症は, T 細胞, B 細胞, NKT 細胞, マスト細胞非依存的であることが明らかになった. また, この *Aspergillus* protease による好中球性気道炎症は IL-6 および TNF 欠損マウスでも野生型マウスと同レベルで観察され, IL-6, TNF 以外に好中球の浸潤を誘導するサイトカインなどの関与が示唆された.

## 研究課題 '11-06

### 接合菌症の簡易診断法開発に向けた抗原検索の研究

宮崎義継・大野秀明・山越 智

(国立感染症研究所)

掛屋 弘 (長崎大学大学院感染免疫学講座)

亀井克彦 (千葉大学真菌医学研究センター)

#### 成果概要

背景. 接合菌症は診断法・治療法が事実上ないに等しい状況である. そこで, 接合菌症として頻度が高いものの一つであるリゾプス属の簡易診断法構築を目的として, 当該真菌の細胞表面に存在する, あるいは, 真菌細胞外に分泌されるペプチドを検出した. 本研究では, 発現量の多かったペプチドに関して機能の解析と, これを検出することによる診断応用の可能性を検証した.

成果. 23kDa 蛋白と 46kDa 蛋白質をコードする遺伝子をクローン化し, tag によるペプチドの精製を可能とした. ペプチドの機能は一次構造からは推定不可能であったが, 二つの蛋白質が, ①他の *Rhizopus oryzae* 株も当該遺伝子を保有していることを臨床分離株で確認した. ②当該遺伝子を *Saccharomyces cerevisiae* に導入し, 当該蛋白質は両蛋白質とともに培養上清中に分泌されることを, 抗 tag 抗体により確認した. ③接合菌における遺伝子のノックダウンやノックアウトの実験系は未確立であり, 病原性の検討はできていない.

今後の予定. 作成した当該蛋白質のモノクローナル抗体を用いて, 実験マウスの血清や尿から抗原が検出可能か否かを検証する. 検体から検出できれば, 高感度の系を作成しヒト検体で検証する.

## 研究課題 '11-07

### 新規レクチンによる抗病原真菌機能の解明と抗真菌剤の開発

館野浩章

(独立行政法人産業技術総合研究所・幹細胞工学研究センター)

五ノ井 透・大荒田素子・酒井香奈江

(千葉大学真菌医学研究センター)

#### 研究成果

各種病原真菌に対する生体防御分子の有力候補として糖鎖結合タンパク質・レクチンが挙げられる. 例えば, Dectin-1, MBL, DC-SIGN など C タイプレクチンが抗真菌機能を担っていることが明らかにされている. しかしそのレパートリーは完全ではなく, これら以外にも抗真菌機能を有するレクチンは多数存在していると考えられる. これまでにヒトでは約 100 種類のレクチンが同定されており, 構造的に 10 種類以上のファミリーに分類されているが, 我々がバイオインフォマティクスを援用してデータマイニングを行った結果, それをはるかに上回る数 (~500 種類) のレクチン候補遺伝子の存在が浮かび上がった. 申請者らが開発した糖鎖複合体アレイを用いて 78 種類のヒトレクチン候補分子のスクリーニングを行った結果, 高密度マンノースに結合特異性を示す新規レクチン ZG16 を発見した. 更に本レクチンが高密度マンノースに被覆されたカンジダやマラセチアなど各種ヒト病原真菌に強く結合することを明らかにした. 組織分布を調べてみると, 上部から下部の消化器系の外分泌性の細胞に局在していることが分かった. 糖鎖結合特異性と組織分布から, 本レクチンは真菌に対する防御分子として働いていると考えられた. しかし小腸上皮細胞への接着阻害や真菌の増殖抑制などの機能は見られなかった. 本レクチンの特異性や局在から考えると消化器系上皮のムチン層に局在している他の抗真菌分子と協調的に働き, 真菌の感染を阻害している可能性は高い. 本共同研究により構築した関係を足がかりに, 引き続き更なる機能解析を実施して, 抗真菌機能を明らかにしていく.

## 研究発表

### 論文発表

- 1) Tateno H, Yabe R, Sato T, Shibazaki A, Shikanai T, Gonoi T, Narimatsu H, Hirabayashi J. Human ZG16p recognizes pathogenic fungi through non-self polyvalent mannose in the digestive system. *Glycobiology* 22 (2): 210-220, 2012.
- 2) Shibazaki A, Tateno H, Akikazu A, Hirabayashi J, Gonoi T. Profiling the cell surface glycome of live fungi using lectin microarray. *Journal of Carbohydrate Chemistry* 30 (3): 147-164, 2012.

## 研究課題 '11-08

### 病原性放線菌 *Nocardia* 属細菌のゲノム解析による遺伝子情報の整備

藤田信之・山崎秀司・山副敦司・細山 哲  
黄地祥子・市川夏子・小牧久幸・田村朋彦  
浜田盛之

(製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンター)

五ノ井 透 (千葉大学真菌医学研究センター)

### 研究成果

ノカルジア症の適切な抗菌薬を選択するために、正確な起炎菌の同定を行うことが重要である。このため、*Nocardia* 属の種に特異的な遺伝子を指標とした分子生物学的手法による同定法の開発が望まれている。さらに、同属は多様な生理活性物質の生産菌であることも知られているため、二次代謝産物の生合成に関わる遺伝子情報の整備が求められている。

そこで、*Nocardia* 属研究の基盤となるゲノム情報を収集するために、下記のテーマに沿って研究を実施した。

- 1) *Nocardia* 属のハウスキーピング遺伝子を指標とした新規系統分類手法の開発

本研究で新たにドラフトゲノム解析を実施した4株を含めた計 26 株の *Nocardia* 属基準株について比較ゲノム解析を実施し、26 株すべてに存在する 438 個のハウスキーピング遺伝子を特定した。26 菌種間で遺伝子ごとに配列の類似性を計算し、近隣結合法により系統樹を

作製した。その結果、従来の指標である 16S rRNA 遺伝子を用いた解析に比べ、より解像度の高い系統樹が得られた。さらに指標遺伝子の絞り込みを行い、以下 12 種 (*atpD*, *dnaJ*, *groL1*, *groL2*, *gyrB*, *recA*, *rpoA*, *secA*, *secY*, *sodA*, *trpB*, *ycbF*) の遺伝子のうち、5 種の遺伝子を使用することで、ゲノム全体を反映した系統樹を作製できることが示唆された。

- 2) *Nocardia* 属のゲノム情報を利用した二次代謝産物の生合成遺伝子の比較解析

*N. otitidiscaviarum* IFM 10847, *N. asteroides* NBRC 15531<sup>T</sup>, *N. brasiliensis* IFM 11049, *N. brasiliensis* NBRC 14402<sup>T</sup> のゲノム配列から、代表的な二次代謝産物の生合成遺伝子である type-I polyketide synthases (PKS-Is) と nonribosomal peptide synthetases (NRPSs) を特定した。その結果、それぞれの菌株から 17 個 (IFM 10847), 22 個 (NBRC 15531), 30 個 (IFM 11049), 27 個 (NBRC 14402) の PKS-I と NRPS 遺伝子クラスターが確認された。このことから、*Nocardia* 属が創薬のための探索源として産業上有用であることがゲノム情報からも示唆された。

今後は、本共同研究により構築した関係を維持しつつ、本成果を足がかりに他の種にも解析対象を広げ、引き続き *Nocardia* 属の遺伝子基盤情報の整備を行う予定である。

## 研究発表

### 論文発表

- 1) Tamura T, Matsuzawa T, Oji S, Ichikawa N, Hosoyama A, Katsumata H, Yamazoe A, Hamada M, Suzuki K, Gonoi T, Fujita N: A genome sequence-based approach to taxonomy of the genus *Nocardia*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 102 (3): 481-91, 2012.

### 学会発表

- 1) Tamura T, Matsuzawa T, Ohji S, Katsusmata H, Ichikawa N, Hamada M, Suzuki K, Gonoi T and Fujita N: Taxonomic approach based on genome sequencing of the genus *Nocardia*, 国際放線菌学会 16th International Symposium on the Biology of Actinomycetes Mexico Dec. 2011.
- 2) Komaki H, Ichikawa N, Hosoyama A, Takahashi A, Matsuzawa T, Suzuki K, Fijita N and Gonoi T: A Genome-wide Analysis of Type-I Polyketide Synthase and Nonribosomal Peptide Synthase Gene Clusters in

the genus *Nocardia*, 国際放線菌学会 16th International Symposium on the Biology of Actinomycetes Mexico Dec. 2011.

- 3) 小牧久幸, 市川夏子, 細山 哲, 関根光雄, 田村朋彦, 山崎秀司, 高橋 梓, 松澤哲宏, 五ノ井 透, 鈴木健一郎, 藤田信之: Intrageneric diversity of type-I polyketide synthase genes in the genus *Nocardia* (*Nocardia* 属における I 型ポリケタイド合成酵素遺伝子の多様性, 2011 年度 (第 26 回) 日本放線菌学会大会 札幌 2011 年 9 月.

## 研究課題 '11-09

### 病原性担子菌酵母の細胞表層糖鎖の構造解析

大橋貴生・藤山和仁

(大阪大学生物工学国際交流センター)

五ノ井 透 (千葉大学真菌医学研究センター)

#### 研究成果

病原性真菌類は他のモデル真菌類と同様に細胞表層は糖鎖からなる細胞壁で覆われており, 細胞の物理的強度, 宿主細胞への接着・侵入, 宿主の免疫応答などの感染メカニズムに深く関与していると考えられている. これらの病原性真菌類では糖鎖生合成不全変異により病原性の低下が報告されているが, 病原性担子菌酵母である *C. neoformans*, *M. furfur* および *R. mucilaginosa* においては, *C. neoformans* の夾膜多糖を除いて, ほとんど糖鎖構造解析された例がない. そこで本研究では上述の 3 種の病原性担子菌酵母より細胞表層糖鎖構造の基礎的な知見を得るために, 詳細な細胞表層糖鎖の構造解析を試みた.

各病原性担子菌酵母を培養後, ヒドラジン分解-ピリジルアミノ化法を用いて, ピリジルアミノ化糖鎖を調製後, サイズ分画 HPLC によるピリジルアミノ化糖鎖の分画, 次いで LC-MS/MS による質量分析を行った. サイズ分画 HPLC 解析により, O-結合型糖鎖に関しては各酵母とも Hex<sub>1-4</sub>-PA の糖鎖の存在が明らかとなった. さらなる LC-MS/MS 解析により, *C. neoformans* においてモデル酵母では見られない特異的な糖鎖として, Hex-(Pent)-Hex-PA の糖鎖が検出された. N-結合

型糖鎖に関しては各酵母ともサイズ分画 HPLC 上にて Hex<sub>5-11</sub>GlcNAc<sub>2</sub>-PA の糖鎖が検出された. この結果より本病原性担子菌酵母ではモデル子囊菌酵母で見られるハイパーマンノシレーション糖鎖が付加しない事が示唆された. これらの情報を元に将来的には糖鎖生合成関連酵素遺伝子の同定, 本酵素の阻害剤の探索の効率化が達成され, 効果的な抗真菌剤の開発へと発展することが期待される.

#### 研究業績

##### 学会発表

- 1) 大橋貴生, 酒井香奈江, 五ノ井 透, 藤山和仁: 病原性担子菌酵母 *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*, *Rhodotorula mucilaginosa* の糖鎖構造解析. 日本農芸化学会 2012 年度大会. 3 月 22 ~ 26 日, 2012.

## 研究課題 '11-10

### 日和見真菌症原因菌 *Aspergillus* section *Nigri* の感染性とマイコトキシン産生性

横山耕治 (真菌医学研究センター)

久米田裕子・坂田淳子 (大阪府公衆衛生研究所)

浅野勝佳・陰地義樹

(奈良県保健環境研究センター)

田端節子・千葉隆司

(東京都健康安全研究センター)

川上裕司・橋本一浩

((株) エフシージー総合研究所)

中川博之 (農研機構食品総合研究所)

渡辺麻衣子・高橋治男 (国立医薬品衛生研究所)

橋本ルイコ (千葉県衛生研究所)

#### 研究成果

実用黒麹菌 (10 株) を含めた *Aspergillus niger* ならびにその近縁菌, 40 株について, マイコトキシンであるフモニシンとオクラトキシン産生と遺伝子型の類別を検討した. まず, 培地としては, 製麹を想定した白米培地での産生性をみたところ, IFO 保存株を含めた約 20% の株にフモニシン B2 の産生がみられた. 遺伝子解析の結果は, いずれの産生株も, 特定の遺伝子型 (D5-1) に属し,



また、オクラトキシン産生能を有した株群も全く同一の遺伝子型に属することを示した。

コメ培地で、オクラトキシン産生も認められることから、両マイコトキシンの産生能を有する株では、コメ培地中に、いずれのマイコトキシンも産生される可能性があるかと推定された。

一方、実際に醸造などに用いられている実用麹菌も、特定の遺伝子型（D9-1 など）に集中したが、これまでの結果では、明らかにマイコトキシンを産生する菌群とは遺伝子型が異なることを示した。

また、フモニシンの生合成に欠かせない遺伝子とされる Fum8 遺伝子検出を試みたところ、フモニシン産生の認められた遺伝子型に属した株では、明らかに陽性反応が認められ、概ねフモニシン産生との相関性も認められた。

*A. niger* の中で、オクラトキシン、フモニシンを産生する株の病原性を調べたところ、マウス肺感染モデルにおいて、感染性のあることが確認された。しかし、トキシンの産生性とのかわりに関しては、今後の課題として残された。

以上の結果から、実用麹菌は、*Aspergillus niger* と系統的に異なり、マイコトキシン産生性をも有しない可能性も示唆した。

また、今年度は、沖縄などにおける黒麹菌の収集を行っている（株）トロピカルテクノセンター（TTC）共同研究契約（資料添付）を結び、黒麹菌の安全性確立のための研究を推進する体制を整えた。

## 研究発表

### 学会発表

1) Yokoyama K, Liu Y, Wang L, Kumeda Y, Hashimoto R, Takahashi H.: DNA typing and SEM observation of conidial wall of black-koji molds *Aspergillus section Nigri*. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress, September 9, 2011, Sapporo

(Poster Presentation).

- 2) Takahashi H, Hashimoto R., Onji Y, Asano K, Takino M, Tabata S, Yokoyama K.: Mycotoxin production and DNA typing of *Aspergillus niger* and related species including black-koji molds. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress, September 9, 2011, Sapporo (Poster Presentation).
- 3) 陰地義樹, 橋本ルイコ, 浅野勝佳, 滝埜昌彦, 各務清美, 田端節子, 久米田裕子, 横山耕治, 高橋治男: *Aspergillus niger* および亜その近接種のフモニシン産生. 日本マイコトキシン学会第 69 回学術講演会, 2011 年 1 月 7 日, タワーホール船堀.
- 4) 横山耕治: 黒麹菌の遺伝子分類とマイコトキシン産生. 第 27 回焼酎研究会, 6 月 22 日, 2012. 浅野勝佳, 渡嘉敷唯章, 廣瀬 (安元) 美奈, 高良 亮, 豊里哲也, 吉野 敦, 池端真美, 陰地義樹, 橋本ルイコ, 劉 瑩, 横山耕治, 高橋治男: 黒麹菌のマイコトキシン産生について. 日本マイコトキシン学会第 70 回学術講演会, タワーホール船堀, 1 月 6 日, 2012.
- 5) 川上裕司, 橋本一浩, 橋本ルイコ, 浅野勝佳, 陰地義樹, 横山耕治, 高橋治男: 沖縄県泡盛醸造工場内における section *Nigri* の調査と mycotoxin 産生能. 日本マイコトキシン学会第 71 回学術講演会. 沖縄県市町村自治会館ホール, 7 月 6 日, 2012.
- 6) 中川博之, 佐合由紀, 橋本ルイコ, 清水公德, 小西良子, 高橋治男, 横山耕治: 国産ワインにおける *Aspergillus niger* 産生マイコトキシンの分析. 日本マイコトキシン学会第 71 回学術講演会. 沖縄県市町村自治会館ホール, 7 月 6 日, 2012.
- 7) 橋本ルイコ, 陰地義樹, 浅野勝佳, 中川博之, 横山耕治, 高橋治男: ベトナム産コーヒー豆から分離された Section *Nigri* とそのカビ毒産生性. 日本マイコトキシン学会第 71 回学術講演会. 沖縄県市町村自治会館ホール, 7 月 6 日, 2012.

## 2011年度 共同利用研究報告書 研究成果集計累計

発表年	2011年	2012年	2013年
原著論文	3	3	0
学会発表	9	7	2
総説	1	0	0

# 第 26 回千葉大学真菌医学研究センター講習会

担当: 矢口貴志, 田中玲子

病原真菌講習会は、病原真菌・放線菌の基本的取り扱いの知識と技術を習得するために、本センターが実習を中心にして実施している講習会で、年 1 回定員 12 名で開催している。本年度は第 26 回目で、累積受講生は 300 名余になる。本年も定員大きく超える応募があり、講習は好評の内に終了した。

期日: 平成 24 年 7 月 10 日 (火) ~ 7 月 13 日 (金)

会場: 千葉大学真菌医学研究センター講習会室

内容 (実習・講義): 病原性酵母 病原性アスペルギルス 皮膚科領域真菌症原因菌 病原性接合菌 輸入および新興真菌症原因菌 病原性放線菌 薬剤感受性試験法 菌株保存法

職種内訳: 臨床検査関係 (病院他)	7 名
医師	3 名
研究者	2 名

地域別受講者数: 東京	2 名
関東	5 名
東海	1 名
九州	4 名

プログラム:

(講師: 亀井克彦, 五ノ井 透, 川本 進, 山口正視, 横山耕治, 矢口貴志, 渡邊 哲, 田口英昭, 田中玲子, 鎗田響子, 伊藤純子, 矢澤勝清, 高橋容子)

7 月 10 日 (火)	オリエンテーション (矢口) 真菌感染症概論, バイオハザード (亀井) 基本手技 (田中) 補助診断法 (亀井, 田口) 臨床材料の取り扱い (渡邊) 薬剤感受性試験法 (渡邊・鎗田)
7 月 11 日 (水)	病原性酵母 (田中) 菌株保存法 (横山) 病原性アスペルギルス (矢口)
7 月 12 日 (木)	感染症法 (川本) 皮膚科領域真菌症原因菌 (矢口, 高橋) 薬剤感受性試験の測定と判定 (渡邊・鎗田) 病原性放線菌 (五ノ井・矢澤)
7 月 13 日 (金)	病原性接合菌・新興真菌症原因菌 (矢口) 基本手技の結果の解析 (田中) 真菌細胞概論 (山口)

## 2012年 講演会（第122回～第124回）

第122回 5月23日

場所：センター講堂

James Bernard Konopka 教授（Department of Molecular Genetics and Microbiology, Stony Brook University, USA）

Regulation of hyphal morphogenesis and virulence gene expression in *Candida albicans*

（担当：川本 進）

第124回 12月18日

場所：センター講堂

Yeva Rosana 博士（University of Indonesia, Department of microbiology）

Molecular mechanism of azole resistance in *Candida albicans* isolates from Indonesia HIV Patients

（担当：五ノ井 透）

第123回 10月19日

場所：センター講堂

Ken Haynes 教授（Fungal Biology University of Exeter, UK）

Glycosylation & Virulence in *Candida glabrata*

（担当：知花博治）

# 2012年 真菌医学研究センター全体セミナー

会場: B棟1階 講堂

1月17日 PI外部評価委員会

- ・川本 進
- ・知花博治
- ・米山光俊
- ・西城 忍
- ・亀井克彦
- ・五ノ井 透
- ・横山耕治

第1回 1月24日 病原機能分野

- ・清水公徳
- ・東江昭夫

第2回 3月17日

バイオリソース管理室

- ・矢口貴志

微生物資源分野

- ・高橋 梓

アスペルギルスプロジェクト

- ・高橋 梓

第3回 4月24日 微生物資源分野

- ・高橋弘喜

第4回 5月14日 ブラジルSATREPSプロジェクト

- ・亀井克彦
- ・松澤哲宏
- ・Plinio Trabasso

第5回 6月26日 病原機能分野

- ・萩原大祐
- ・大楠美佐子

第6回 7月31日 臨床感染症分野

- ・王 丹霓
- ・村長保憲
- ・田口英昭

第7回 9月18日 微生物資源分野

- ・酒井香奈江
- ・大荒田素子

第8回 10月23日 感染免疫分野

- ・横山清司

第9回 11月29日 長崎共同利用研究

- ・五ノ井 透

## 真菌医学研究センター 2012年 若手ベスト論文賞

真菌センターでは、2007年度より、「ベスト論文賞」を設け、その年に優れた論文を発表した研究者個人を顕彰し、表彰して来ましたが、その発展版として、研究活動の更なる活性化並びに発展を目指して、2011年度、新たに『若手ベスト論文賞』を創設しました。この賞は、以下の条件を満たす候補論文のなかから、最も優秀な研究論文の第一著者に与えられるものです。(1) センター内で行われた研究論文の第一著者、(2) センターの助教、ポスドク及び大学院生などとし、当該年末において年齢が40歳未満の者、(3) 当該年の千葉大学真菌医学研究センター報告に掲載される論文、(4) センターを卒業、離任するなどしてから、1年以内に（電子的な発行も含め）発行された雑誌に掲載された論文。

今回、野本明男センター長よりの指示により、川本進、亀井克彦両教授が2012年に発表された論文についてその候補者選考に当たり、その推薦者について、センター長が検討し決定することにより行いました。そして、2013年1月21日に受賞者を発表するとともに、1月30日に「2012年 若手ベスト論文賞」の授与式を行いました。

受賞した豊留孝仁博士らの論文は、*Aspergillus fumigatus* のバイオフィーム形成に血清糖タンパク質 fetuin A が重要な役割を果たしていることを明らかとした研究です。病原真菌 *A. fumigatus* は宿主の免疫状態などに応じて様々な病態を示します。その病態の一つ、慢性肺アスペルギルス症ではしばしば発育した菌糸を中心として形

成される「菌球」が見られます。近年、この菌球がバイオフィームの一種であると認識されてきており、注目を浴びています。豊留博士らは *A. fumigatus* を血清添加培地で培養することによってバイオフィーム形成が促進されることを発見しました。さらにバイオフィーム形成能を指標として血清成分を分画し、血清中の fetuin A をバイオフィーム形成促進因子として同定しました。加えて、論文では慢性肺アスペルギルス症において形成された菌球中に fetuin A が局在していることを示していますが、これは実際の感染例におけるバイオフィーム（菌球）でもその形成に fetuin A が深く関与していることを強く示唆しています。このように豊留博士らは本論文において菌球の成立する機構やその性質の一端を明らかとしました。また、これらの成果は外科的切除以外では治療が難しい慢性肺アスペルギルス症、特に菌球を対象として、有効な薬物を評価・開発する上でも応用が可能と考えられ、今後の研究のさらなる発展が期待されます。

若手研究者の益々の活躍を一層、期待したいと思いません。

受賞者: 豊留孝仁

論文: Toyotome T, Yamaguchi M, Iwasaki A, Watanabe A, Taguchi H, Qin L, Watanabe H, Kamei K: Fetuin A, a serum component, promotes growth and biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*. Int J Med Microbiol 302: 108-116, 2012.

————— 編 集 委 員 会 —————

米 山 光 俊 (委員長)

山 口 正 視 (ワーキンググループ長)

知 花 博 治

田 口 英 昭

矢 口 貴 志

平成 25 年 3 月発行

編集発行者

千葉大学真菌医学研究センター

〒 260-8673

千葉市中央区亥鼻 1 丁目 8 番 1 号

電話 043 (222) 7171 (代)

印刷社 株式会社 正文社

〒 260-0001

千葉市中央区都町 1-10-6

電話 043 (233) 2235 (代)

POST CARD

〒260-8673 千葉市中央区亥鼻1丁目8番1号

千葉大学真菌医学研究センター 御中

Medical Mycology Research Center (MMRC),  
Chiba University

1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8673  
Japan

郵便はがき

2608673



No. \_\_\_\_\_

千葉大学真菌医学研究センター報告 第16巻 受領書  
Annual Report of Medical Mycology Research Center (MMRC),  
Chiba University, No. 16 (2012)

日付 Date: \_\_\_\_\_

機 関 名

Institution: \_\_\_\_\_

所 在 地 (〒 - )

Address : \_\_\_\_\_

1. この刊行物を今後も必要とします  
Further issues of this publication are wanted.
2. この刊行物を必要としません  
This publication is no more wanted.

署 名

Signature: \_\_\_\_\_



**CHIBA UNIVERSITY**  
**2012**