

## 9. 真菌部

部長 宮崎 義継

### 概要

真菌部は平成25年度に組織規則に定められた比較的新しい研究部であり、真菌感染症に関する調査研究を主な任務としている。病原真菌の病原因子や宿主免疫制御機構の解明、ならびに、感染症制御薬やワクチン等の基盤強化と応用を目標として調査研究を推進している。

侵襲性真菌症のうち、わが国で頻度の高い三大疾病は、カンジダ症、アスペルギルス症、ならびにクリプトコックス症である。このうちクリプトコックス症については、普通の生活を営む健康者に発症し重篤化する疾病であることや、新興感染症である*Cryptococcus gattii*感染症の国内発生報告があったこと等から日本感染症学会と日本医真菌学会からの要望があり、平成26年9月に播種性クリプトコックス症が五類全数把握疾患に規定された。真菌感染症の公衆衛生的重要性が増す中で、真菌部では真菌症の制圧を目標として以下の様な調査研究を実施した。

平成26年度は各種真菌に関する病原因子解明に関する基盤研究、クリプトコックス属やアスペルギルス属の分子疫学や治療法に関する研究、疫学や臨床介入研究、病原体診断に関する調査研究を行った。宿主因子制御に関しては、病原体の認識分子や自然免疫機構の役割、ワクチン応用に関する研究を実施した。感染症制御薬に関しては、新規薬剤シーズの探索や薬剤耐性機構の研究、細胞内シグナル制御の解明と応用に基づく感染症制御、既存薬の新規薬効の応用等に関する研究を行った。

今年度の主たる研究項目は下記のとおりである。

- I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と疫学研究
- II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究
- III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症治療薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明に基づく感染症制御に関する研究

真菌部各室が実施した主な業務は、それぞれ以下のとおりである。

第1室は、真菌の病原因子に関する研究と真菌検査業務、真菌レファレンス業務を担当している。病原体としては、深在性真菌症の原因として最多のカンジダ属を対象とし、薬剤耐性機構と病原因子の解明に関する研究を実施した。また、免疫不全宿主にみられる糸状菌感染症に多いアスペルギルス属などに関しては、病原因子探索に基づく診断・治療への応用に関する研究を行った。

第2室は、宿主および病原微生物の細胞内シグナル伝達系の解明とそれを応用した疾病制御に関する研究、真菌多糖の構造解析に基づく病原性の解析、新規あるいは既存薬の未知の薬物活性や薬物相互作用の探索を行った。また、検査業務のうち後発医薬品の収去検査を第4室と共同で実施した。

第3室は、クリプトコックス属や肺炎球菌等を対象として宿主因子や免疫機構の解明と、その制御に基づいた難治性感染症の病態研究やワクチンに関する基盤研究を行った。

第4室は、放線菌や真菌の二次代謝産物等の探索、およびその代謝経路の解明や新規感染症制御薬の研究、新興感染症の分子疫学に関する研究を行った。検査業務では、後発医薬品の収去検査について第2室と共に実施した。

全ての室が連携して、不明真菌の同定や診断困難例の確定診断に関する共同研究や行政検査、真菌検査の標準手順書作成等に対応した。

行政対応として、真菌に関する各種行政検査、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員、ベトナム国立衛生疫学研究能力強化計画プロジェクト等を実施した。

国際交流では、タイNIH、チェンマイ大学、ベトナムNIHEとヒストプラズマ症、クリプトコックス症に関する疫学研究

診断や分子疫学調査に関する研究を実施した。

[山越 智、橋本ゆき、梅山 隆、田辺公一、名木 稔、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

## 業績

### 調査・研究

#### I. 病原真菌の病原性解明と新しい診断・治療法開発と疫学研究

##### 1. 地域流行型真菌症の研究

###### (1) 高病原性クリプトコックス症に対する免疫応答に関する検討

高病原性 *C. gattii* に対する免疫応答を解析した。 *in vivo* において、高病原性株は通常株に比べて、病理学的に免疫細胞の集積が顕著に少なく、免疫応答に乏しいことが示唆された。一方、 *in vitro* において樹状細胞に対するサイトカイン産生誘導能を比較したところ、高病原性株はサイトカイン産生をほとんど誘導しなかった。さらに、高病原性株および通常株から細胞表層成分を精製し、その構造とサイトカイン産生誘導能との関係を明らかにした。

[浦井 誠、金城雄樹、上野圭吾、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

##### 2. アスペルギルス症に関する研究

###### (1) *Aspergillus fumigatus* Y1、B11 蛋白質の検出系の構築

前年度までに、大腸菌で合成した標準蛋白質で数十 pg/ml 程度の感度のサンドイッチ ELISA 系を構築したが、ヒト血清の影響によりバックグラウンドの上昇、感度の低下がみられ、それらは用いる緩衝液、ブロッキング試薬の種類、抗体の濃度等の条件検討では解決できなかった。そこで、根本的に系の再構築を行った。ヒト血清存在下において、Y1 蛋白質の抗体 4 種類、B11a 蛋白質の抗体 6 種類、B11a 蛋白質の抗体 9 種類を用い、すべての組み合わせでサンドイッチ ELISA の再検討をした。いずれの組み合わせでも血清の影響を受け ng/ml オーダーの感度であり診断薬への応用は難しいと判断した。今後、ヒト血清の影響の少ない新たな抗体の取得が必要と考えられた。

###### (2) *Aspergillus fumigatus* Y69 蛋白質の検出系の構築

分泌蛋白質 Y69 のサンドイッチ ELISA 系の構築を行った。大腸菌で作成した組換え体蛋白質を用いてマウスに免疫し、3 種類のハイブリドーマを樹立した。そのうち 1 つは IgM 産生株であり、低抗体価であったため残りの 2 株から産生される抗体を用いてサンドイッチ ELISA 系を構築した。大腸菌で合成した標準蛋白質を用いて数十 pg/ml 程度の感度を得たが、ヒト血清存在下では感度が低下した。今後、ヒト血清の影響の少ない新たな抗体の取得が必要と考えられた。

[山越 智、橋本ゆき、薛漢兵 (免疫部)、大西和夫 (免疫部)、梅山 隆、田辺公一、名木 稔、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

###### (3) *A. fumigatus* の増殖制御とバイオフィルムの研究

一次配列からプロテインキナーゼと予測された *Aspergillus fumigatus* の *AUK4* が菌糸生育やバイオフィルム形成に及ぼす影響を検討した。ハイグロマイシン耐性マーカーを含むカセット DNA を *A. fumigatus* AfS35 株に形質転換し、*AUK4* 遺伝子破壊株を作製した。さらに、遺伝子を戻し、相補株を作製した。これらの株を用いて、生育および分生子形成の観察を行った。遺伝子破壊株のコロニーの生育速度は親株と比べて約 75% に低下し、分生子形成効率は大幅に低下した。親株では血清添加によってバイオフィルム形成量が増加するが、破壊株ではその増加は観察できなかったことから、*AUK4* がバイオフィルム形成に関与することが示唆された。

[大飼達也、梅山 隆、山越 智、田辺公一、名木 稔、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

###### (4) アズール耐性 *Aspergillus* 属のゲノム解析

近年、アスペルギルス症の治療薬として重要な位置を占めているアズール系抗真菌薬に低感受性を示す菌種や臨床分離株が問題となっている。真菌部において保有しているアズール耐性 *A. fumigatus* 1 株、*A. fumigatus* 近縁種である

*A. lentulus* 2 株、*A. viridinutans* 1 株の合計 4 株について、ゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析を行った。その結果、*Aspergillus* 属のアゾール耐性の原因となっている、アゾール薬標的の CYP51A には変異を確認できず、それ以外の遺伝子変異が耐性に寄与することが示唆された。

[梅山 隆、石川 淳、壇辻百合香、中山靖子、山越 智、田辺公一、名木 稔、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

### 3. カンジダ症に関する研究

#### (1) *Candida* 属臨床分離株の疫学解析

国内の主要医療機関において侵襲性感染を引き起こした *Candida* 属、特に分離頻度の高い *C. albicans* を収集し、遺伝子型解析結果と感染症発生动向および薬剤感受性との関連を検討した。今年度分与いただいた 96 株中 57 株 (59.4%) が *C. albicans* であり、前年度より分離される頻度の低下が認められた。また、カンディン系抗真菌薬に低感受性である *C. parapsilosis* の分離頻度が前年度 0.63% から 8.3% に増加していた。この結果は、カンディン系抗真菌薬が第一選択薬になりつつある臨床背景によって、相対的に *C. parapsilosis* の分離頻度が増加した可能性を示唆している。

[田辺公一、中山靖子、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

#### (2) 薬剤耐性メカニズムとしてのステロール合成・代謝に関連する研究

*C. glabrata* の細胞外ステロール取り込みは感染時の臓器定着とアゾール感受性に関連すると考えられる。遺伝的に近縁種である *S. cerevisiae* ではマンノプロテインをコードする *DANI* 遺伝子がステロール取り込みに必須であるとされている。*C. glabrata* において *DANI* と同源性の高い遺伝子の遺伝子破壊株を作製し、ステロール取り込み活性を調べた結果、*TIR3* 遺伝子を破壊するとステロール取り込みが消失することを見出した。一方、*TIR3* 遺伝子破壊株に *DANI* 遺伝子を発現させてもステロール取り込み活性は回復しなかった。以上の結果より、ステロール取り込みに必須であるタンパク質は *C. glabrata* と *S. cerevisiae* との間で類似性

はあるが異なる機能を有することが示唆された。

[田辺公一、中山浩伸 (鈴鹿医療科学大・薬学部)、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

#### (3) キャンディン耐性に関わる *FKS* 遺伝子の変異解析

多くのキャンディン耐性 *C. glabrata* において、標的酵素をコードする *FKS* 遺伝子 (*FKS1* または *FKS2*) の特定の領域に点変異が観察される。キャンディン耐性 *C. glabrata* の *FKS* 遺伝子を感性的実験室株に導入し、キャンディン感受性に及ぼす影響を調べた。国内で分離されたキャンディン耐性 *C. glabrata* 株由来の *FKS1* 遺伝子を導入した株は感性的から耐性に变化したことから、*FKS1* 遺伝子上の変異が耐性を引き起こしたと考えられた。

[田辺公一、皿谷 健 (杏林大・医学部附属病院)、荒木光二 (杏林大・医学部附属病院)、米谷正太 (杏林大・医学部附属病院)、名木 稔、山越 智、梅山 隆、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

#### (4) *C. glabrata* におけるミトコンドリア選択的オートファジーと病原性との関連

マウス感染実験を行い、感染臓器内における *C. glabrata* の遺伝子発現解析を行ったところ、合成培地中で生育している場合と比べ、感染臓器内ではミトコンドリア選択的オートファジー (マイトファジー) 関連遺伝子 *ATG32* の発現量が著明に増加していることを見出した。また、鉄欠乏条件でも *ATG32* の発現量が増加することがわかった。ミトコンドリア局在型 DHFR-GFP の大量発現株を作製し、western blotting によってミトコンドリアの分解活性を測定する実験系を確立した。この実験系を用い、鉄欠乏条件ではマイトファジーが活性化すること、*ATG32* が *C. glabrata* の鉄欠乏条件におけるマイトファジーに必須であることを明らかにした。また、マウス動物実験を行った結果、*ATG32* 破壊株では野生株と比較し、腎臓と脾臓における生菌数が著明に低下することがわかった。以上の結果から、*C. glabrata* のマイトファジーは感染臓器において活性化しており、病原性に関与していることが示唆された。

[名木 稔、田辺公一、山越 智、梅山 隆、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

#### 4. 侵襲性真菌症に関する多施設臨床研究

##### (1) 発熱性好中球減少症に対するイトラコナゾールとアムホテリシン B リポソーム製剤の多施設無作為化臨床試験

平成 23 年 3 月 31 日から平成 27 年 2 月 17 日までに合計 103 例の症例を集積し、試験終了となった。これまでに得られたデータを用いて集計・解析を行っている。

[浦井 誠、金城雄樹、田辺公一、梅山 隆、山越 智、吉田 功 (四国がんセンター)、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

## II. 宿主因子と免疫制御の解明による難治性感染症の制圧に関する研究

### 1. 樹状細胞ワクチンを使った *Cryptococcus gattii* に対する免疫応答の解析

北米流行型の *Cryptococcus gattii* は感染時に目立った免疫応答を誘導しないため、菌体排除に必要な免疫応答に関する手掛かりが得られにくい。これまでに、感染制御に有効な樹状細胞 (DC) ワクチンを開発し、免疫応答の解析に有用であることを示したが、DC ワクチンで活性化される免疫応答については不明であった。今回、ワクチン投与群と非投与群の免疫応答を比較したところ、DC ワクチン投与群では対照群に比べて、IFN $\gamma$ 、IL-17A、TNF $\alpha$  産生性 T 細胞が有意に増加し、感染 14 日目の肺でもこれらのサイトカインは有意に増加していた。病理解析の結果、DC ワクチン投与群の肺では、成熟した多核巨細胞が菌体を取り囲むように多数集積していることも明らかになった。DC ワクチンが誘導する IFN $\gamma$  応答が感染制御効果に与える影響を評価するために、IFN $\gamma$  欠損マウスに DC ワクチンを投与し感染実験を行った。その結果、野生型マウスに比べると IFN $\gamma$  欠損マウスでは DC ワクチンの効果が部分的に減弱するものの、DC ワクチンによる肺内菌数の減少が観察され、IFN $\gamma$  欠損マウスにおいても DC ワクチンの効果は消失しなかった。これらの結果から、DC ワクチンは Th1/Th17 応答を増強し、*C. gattii* 感染後の肉芽腫形成を誘導することで、菌体増殖を抑制するものと考えられた。

[上野圭吾、金城雄樹、浦井 誠、清水公徳 (東京理科大

基礎工学部)、大久保陽一郎・澁谷和俊 (東邦大学 医学部)、宮崎義継]

### 2. 感染免疫における LMIR3 の役割

LMIR3 (leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 3) は、細胞内ドメインに抑制型モチーフ ITIM を有する抑制型受容体である。この受容体は、(1) 好中球の細胞表面に発現する、(2) 各種病原体または TLR リガンドで好中球が刺激されると発現量が有意に増加する、上記 2 点はこれまでの解析で明らかにしたところであるが、発現調節に関わる因子は未同定のままであった。今回、TLR4 欠損マウスや MyD88 欠損マウス由来の好中球を使用して、緑膿菌や LPS による LMIR3 の発現誘導を検証したところ、野生型マウスに比べて LMIR3 の発現上昇は有意に抑制された。この発現増加はポリミキシン B や NF $\kappa$ B 阻害剤の共存下でも同様に抑制されることから、好中球における LMIR3 の発現制御に TLR4-MyD88-NF $\kappa$ B 経路が関与していることが明らかになった。現在、この発現調節機構が好中球の機能に与える影響を解析している。

[上野圭吾、金城雄樹、北浦次郎・伊沢久未 (順天堂大学大学院医学研究科)、宮崎義継]

### 3. 糖脂質アジュバントを用いた新規ワクチンの感染防御効果解析

肺炎球菌は日本人の死因第三位である肺炎の起炎菌として頻度が高く、小児の侵襲性感染症の起炎菌としても重要である。本研究では新規の肺炎球菌ワクチン開発を目指した基礎的検討を行っている。マウスに肺炎球菌蛋白抗原と糖脂質の併用ワクチンを接種することにより、血中に抗原特異的 IgG 抗体価の上昇を認め、感染防御効果をもたらすことを明らかにした。今回、本ワクチン免疫マウスの血漿を無処置マウスに移入し、肺炎球菌を感染させたところ、免疫血漿移入マウスは全例生存し、対照群と比較して生存率が有意に高いことが明らかになり、抗体による感染防御効果が示された。また、免疫血漿中の IgG 抗体が複数の肺炎球菌株に結合することが示された。以上の結果より、糖脂質アジュバントは肺炎球菌蛋白ワクチンの効果の誘導に有用であることが示唆された。

[金城雄樹、水口裕紀、井澤由衣奈、仲原真貴子、北野尚樹、上野圭吾、浦井 誠、小野寺大志、高橋宜聖 (免疫部)、朴 貞玉・明田幸宏 (大阪大学微生物病研究所)、川上和義 (東北大学大学院医学系研究科)、大石和徳 (感染症疫学センター)、宮崎義継]

#### 4. 呼吸器感染症の防御における C 型レクチン受容体の役割の解析

Dectin-2 は C 型レクチン受容体の 1 種であり、一部の真菌や細菌の糖鎖を認識することが報告されている。本研究では、肺炎球菌多糖抗原の認識及び肺炎球菌感染防御における Dectin-2 の役割を解析している。Dectin-2 欠損マウスの樹状細胞では、肺炎球菌培養上清刺激における IL-12p40 産生の障害を認めた。また、そのサイトカイン産生誘導成分は ConA-sepharose 結合物質であることが明らかとなり、肺炎球菌の多糖成分の認識に Dectin-2 が重要な役割を担うことが示唆された。さらに、Dectin-2 欠損マウスでは、肺炎球菌感染後の生存率及び菌体排除の低下を認めた。その結果、肺炎球菌の多糖成分の認識及び感染防御における Dectin-2 の重要性が示唆された。

[金城雄樹、宮崎義継、川上和義 (東北大学大学院医学系研究科)]

#### 5. 侵襲性感染症起炎菌の蛋白抗原の解析

肺炎球菌は日本人の死因第三位である肺炎の主な起炎菌であり、肺炎球菌による肺炎や侵襲性感染症の病態を明らかにするうえで細菌学的解析は重要と考えられる。本研究では、全ての肺炎球菌に認められ、病原性因子としても重要な pneumococcal surface protein A (PspA) 蛋白に着目して解析を行った。侵襲性肺炎球菌感染症症例から分離した 153 株の PspA 蛋白の clade を決定した。小児用肺炎球菌ワクチンの定期接種により、成人においても血清型置換が明らかになっている。血清型置換に伴い、PspA 蛋白の clade も変化していることを示唆する結果を得た。今後さらに菌株の解析を継続して、clade の変化について明らかにしたい。

[金城雄樹、常 彬・大西 真 (細菌第一部)、大石和徳 (感染症疫学センター)]

### III. 微生物の有用遺伝子探索による感染症薬開発と薬剤耐性機構に関する研究

#### 1. 感染症治療薬開発に関する研究

(1) 次世代シーケンサーを用いた放線菌および真菌からの生物活性物質生合成遺伝子の探索

種々の放線菌や真菌が持つ生物活性物質生合成遺伝子を見出すために、次世代シーケンサーを用いて 5 株の放線菌のゲノムシーケンシングを行い、生物活性物質生合成遺伝子の同定ならびに生合成メカニズムの解明に寄与した。

[石川 淳、関塚剛史・黒田 誠 (病原体ゲノム解析研究センター)]

#### (2) 生物活性物質生合成遺伝子探索ツールの開発

感染症治療薬のシードとなる生物活性物質の生合成に与るタンパクに頻繁に見出されるドメインを指標として、放線菌ゲノムに含まれる生物活性物質生合成遺伝子クラスターを効率的に見出すためのウェブツール(2ndFind, <http://biosyn.nih.gov/2ndfind/>)を Pfam 27.0 に対応させた。また、年度内に国内外から 13,327 回の利用があった。

[石川 淳]

#### (3) キャンディン系抗真菌化合物の生合成遺伝子

糸状菌の生産するキャンディン系抗真菌化合物の生合成を明らかにするために、これまでに次世代シーケンサーを用いたゲノム解析・ゲノム情報を用いた生合成遺伝子の探索や遺伝子破壊株を用いた解析を行ってきた。本年度は、生合成遺伝子クラスター内に存在する複数の酸化還元酵素を発現させ *in vitro* で酵素反応を行った結果、それらのうち一つの酵素は、プロリンを水酸化し、キャンディン系抗真菌化合物の構成アミノ酸であるヒドロキシプロリンに変換することが明らかになり、破壊株の解析と併せて、この酵素がキャンディン系抗真菌化合物の生産に関与していることを明らかにした。

[星野泰隆、荒井裕太郎、石川 淳]

## 真菌部

(4) ノカルジア属放線菌の生産するシデロフォアの探索  
シデロフォアは、外界（鉄濃度の低い環境：生体内等）から鉄を獲得するために生産されており、病原菌においては病原因子とも言われている。また、病原性放線菌ノカルジアのゲノム情報から、シデロフォア生合成に関与すると予想される遺伝子クラスターの存在が明らかになっている。そこで、シデロフォアを生産を予測し、解析を行った。その結果、*N. asteroides*、*N. brasiliensis* および *N. cyriacigeorgica* にシデロフォアを生産を確認し、単離・精製・構造決定を行った。

[星野泰隆、大槻 崇（国立医薬品食品衛生研究所）、石川 淳]

### (5) 糸状菌におけるランダム変異導入系の確立

糸状菌の二次代謝産物の生合成遺伝子の機能解析や薬剤耐性の解析などを行うためのツールとして、アグロバクテリアを用いて糸状菌のゲノム中にランダムに変異を導入する系の開発を行った。ベクターの大きさの縮小と、変異導入箇所を複数の方法で解析可能になるように改良した。実際に、いくつかの得られた変異株の解析を行い、変異導入箇所を特定した。

[星野泰隆、清野優花、石川 淳]

## IV. 新しい薬物活性評価系の研究、ならびに、細胞内シグナル伝達制御の解明と応用に関する研究

### 1. プロテインキナーゼ阻害物質の活性評価

文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動において、プロテインキナーゼ阻害の検定 (II) を担当した。前年度に引き続き、NRK 細胞を PDGF で刺激し、活性化される PDGF レセプターチロシンキナーゼおよび主要な細胞内シグナル伝達経路に対する阻害効果をウエスタンブロットにより検出する系 (アッセイ系 1)、HEK293T 細胞に 4 種のチロシンキナーゼ (ALK、IGF-1R、RET、TRKA) を一過性に発現させて、cell-based ELISA により細胞内ホスホチロシンレベルを測定する系 (アッセイ系 2) を使い、支援班より依頼されたサンプルの化合物評価を行った。今年度依頼された 165 サンプルのうち、アッセイ系 1 において何らかの阻害活性が

あると判定されたものは 32 サンプルあったが、活性はそれほど強くなく、二次評価の必要はないと判断した。アッセイ系 2 では陽性サンプルはなかった。

[福山まり、且 慎吾・矢守隆夫 (癌研)、深澤秀輔]

### 2. *Candida albicans* に対する併用療法に関する検討

シクロオキシゲナーゼ阻害剤およびプロトンポンプ阻害剤をフルコナゾールと併用した際に、フルコナゾールの作用を弱めることを明らかにし、この拮抗メカニズムについて、遺伝子発現解析と遺伝子欠損株を用いた検討を行って、薬剤排出ポンプとの関連性を明らかにした。さらに複数の *C. albicans* 株で同様の傾向を認めた。

[浦井 誠、深澤秀輔、梅山 隆、田辺公一、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

## レファレンス業務

医療機関や研究機関、自治体、他省庁などからの要請にもとづき、真菌感染症の診断、真菌に関する調査、真菌症に関する相談業務などを行った。平成 26 年度は、真菌症疑いならびに診断困難例等の臨床検体からの真菌検出、血清診断、培養真菌の同定不能例における菌種同定依頼など計 61 件 (菌株 40 株、臨床検体 77 検体)、ならびに行政検査 3 件 (菌株 3 株) の対応にあたった。これらの検査の結果、感染症法 4 類疾患の対象となるコクシジオイデス症の病原体 *Coccidioides immitis* を検出したのは 1 件、本年度 9 月から新たに感染症法の対象となった播種性クリプトコックス症の病原体 *Cryptococcus neoformans* を検出したのは 8 件 (9 月以降) であった。

[梅山 隆、中山靖子、壇辻百合香、田辺公一、山越 智、名木 稔、星野泰隆、上野圭吾、浦井 誠、金城雄樹、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

## 品質管理に関する業務

収去検査による抗生物質医薬品の力価試験

今年度の医薬品等一斉監視指導・収去検査 (後発医薬品品質確保対策) においては、抗生物質医薬品 2 品目 20 ロッ

ト (注射用セファゾリンナトリウム 17 ロット、リファンピシンカプセル 3 ロット) について力価試験を担当し、日局各条記載の液体クロマトグラフィー法に準拠した定量法により行った。いずれの収去品も含有量は規格範囲内にあり、すべて「適合」と判定された。

[深澤秀輔、石川淳、星野泰隆、山越智、浦井誠、宮崎義継]

## 国際協力関係業務

ベトナム国立衛生疫学研究所ならびにチェンマイ大学とヒストプラズマ症やクリプトコックス症の診断法と疫学調査に関する技術協力を実施した。

[田辺公一、名木 稔、大野秀明 (埼玉医大)、宮崎義継]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Ikeda I, Ohno T, Ohno H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Fukushima S, Makino T, Ihn H. A case of *Fusarium paronychia* successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream. *J Dermatol.* 41(4):340-2, 2014.
- 2) Aoyama T, Nakayama H, Ueno K, Inukai T, Tanabe K, Nagi M, Bard M, Chibana H. A genome-wide survey of transcriptional initiation in the pathogenic fungus, *Candida glabrata*. *Genes Cells.* 19(6):478-503, 2014.
- 3) Awakawa T, Zhang L, Wakimoto T, Hoshino S, Mori T, Ito T, Ishikawa J, Tanner M, Abe I. A methyltransferase initiates terpene cyclization in teleocidin B biosynthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 136:9910-9913, 2014.
- 4) Saraya T, Tanabe K, Araki K, Yonetani S, Makino H, Watanabe T, Tsujimoto N, Takata S, Kurai D, Ishii H, Miyazaki Y, Takizawa H, Goto H. Breakthrough invasive *Candida glabrata* in patients on micafungin: a novel *FKS* gene conversion correlated with sequential elevation of MIC. *Journal of Clinical Microbiology.* 52(7):2709-2712, 2014.
- 5) Shimizu K, Sato Y, Shinga J, Watanabe T, Endo T, Asakura M, Yamasaki S, Kawahara K, Kinjo Y, Kitamura H, Watarai H, Ishii Y, Tsuji M, Taniguchi M, Ohara O, Fujii S. KLRG+ invariant natural killer T cells are long-lived effectors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111(34):12474-9, 2014.
- 6) Kitagawa W, Hata M, Sekizuka T, Kuroda M, Ishikawa J. Draft genome sequence of *Rhodococcus erythropolis* JCM 6824, an aurachin RE antibiotic producer. *Genome Announc.* 2:e01026-14, 2014.
- 7) Urai M, Kaneko Y, Niki M, Inoue M, Tanabe K, Umeiyama T, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Potent drugs that attenuate anti-*Candida albicans* activity of fluconazole and their possible mechanisms of action. *J Infect Chemother.* 20(10):612-615, 2014.
- 8) Inukai T, Nagi M, Morita A, Tanabe K, Aoyama T, Miyazaki Y, Bard M, Nakayama H. The mannoprotein TIR3 (CAGL0C03872g) is required for sterol uptake in *Candida glabrata*. *Biochim Biophys Acta.* 1851(2):141-51, 2015.
- 9) Hamamoto H, Urai M, Ishii K, Yasukawa J, Paudel A, Murai M, Kaji T, Kuranaga T, Hamase K, Katsu T, Su J, Adachi T, Uchida R, Tomoda H, Yamada M, Souma M, Kurihara H, Inoue M, and Sekimizu K. Lysocin E is a new antibiotic that targets menaquinone in the bacterial membrane. *Nature Chemical Biology.* 11(2): 127-133, 2015.
- 10) Noike M, Matsui T, Ooya K, Sasaki I, Ohtaki S, Hamano Y, Maruyama C, Ishikawa J, Satoh Y, Ito H, Morita H, Dairi T. A peptide ligase and the ribosome cooperate to synthesize the peptide pheganomycin. *Nature Chemical Biology.* 11:71-76, 2015.
- 11) Kimura M, Maenishi O, Enoki E, Chikugo T, Umeiyama T, Ohno H, Miyazaki Y. *Aspergillus* fungal ball in central cavity of a pulmonary cryptococcal nodal lesion. *Pathol Int.* doi: 10.1111/pin.12266, 2015.
- 12) Kohno S, Kakeya H, Izumikawa K, Miyazaki T,

Yamamoto Y, Yanagihara K, Mitsutake K, Miyazaki Y, Maesaki S, Yasuoka A, Tashiro T, Mine M, Uetani M, Ashizawa K. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. J Infect Chemother. 21:23-30., 2015.

2. 和文発表

- 1) 宮崎義継. 特集 感染症動向 2015 播種性クリプトコックス症. メディカル朝日. 1: 16-17, 2015 年,
- 2) 栗栖 太, 金谷 築, 浦井 誠, 春日 郁朗, 古米 弘明. 微生物再増殖に利用される下水再生水中有機物の Orbitrap 型質量分析計を用いた評価. 土木学会論文集 G(環境). 70(7): 185-192, 2014 年.
- 3) 金城雄樹. 自然リンパ球 iNKT 細胞. 医学のあゆみ. 251(6):486-489, 2014 年.
- 4) 樽本憲人, 金城雄樹, 北野尚樹, 渋谷和俊, 前崎繁文, 宮崎義継. 全身性カンジダ感染増悪における iNKT 細胞の関与. Med Mycol J. 55J:J115-J122, 2014.
- 5) 河原隆二, 青柳哲史, 高橋弘毅, 武田博明, 田邊嘉也, 笠原 敬, 西順一郎, 藤田次郎, 丸山貴也, 山崎一美, 横山彰仁, 渡邊浩, 牧野友彦, 高橋琢理, 大日康史, 松井珠乃, 砂川富正, 石岡大成, 奥野英雄, 佐藤 弘, 新井 智, 木村博一, 多屋馨子, 大石和徳, 常 彬, 大西 真, 金城雄樹. 2013 年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布—成人における血清型置換(serotype replacement)について—, IASR. 35:179-181, 2014.
- 6) 金城雄樹. インバリアント NKT 細胞による糖脂質抗原認識と細菌感染防御の関連. Surgery Frontier 21 (3):46-51, 2014.
- 7) 宮崎義継, 金子幸弘, 樽本憲人. V. 感染症検査・真菌. パーフェクトガイド検査値事典[第2版]. 477-481, 2014 年.
- 8) 梅山 隆, 宮崎義継. 侵襲性カンジダ症の診断～血清診断～遺伝子診断. 侵襲性カンジダ症. 115-117, 2014 年.

- 9) 金子幸弘, 浦井 誠, 宮崎義継. III 診断・治療法から見た大切な真菌症、4 治療薬の選択と投与. 目で見える真菌と真菌症. 192-202, 2014 年,
- 10) 大野秀明, 金子幸弘, 田辺公一. *Cryptococcus neoformans* 感染の各種病態: 免疫不全において. 感染症内科. 2(6):567-574, 2014 年.
- 11) 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. 真菌症—よく目にする真菌症から今後注意すべき真菌症まで—Aspergillus: 病態と抗原価の関連. 感染症内科. 2(6):575-580, 2014 年.
- 12) 河野 茂, 亀井克彦, 二木芳人, 宮崎義継. 座談会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドラインを読み解く. 呼吸. 33(5):435-43, 2014 年.
- 13) J.フレーザー. 新興真菌症の恐怖. 大野秀明監修. 千葉啓恵訳. 日経サイエンス. 44(5):68-77, 2014 年.
- 14) 大野秀明, 宮崎義継. 日本にも現れたクリプトコックス・ガッティ. 日経サイエンス. 44(5):76, 2014 年.
- 15) 田辺公一, 宮崎義継. 耐性病原体 up-to-date～耐性メカニズムから治療戦略まで～, I 抗微生物薬に対する耐性メカニズム, 2 抗真菌薬耐性. 化学療法の領域. 30(S-1):20-5, 2014 年.
- 16) 宮崎義継, 砂川富正, 大石和徳. ミニ特集: 病原体サーベイランス体制とその利用, 国立感染症研究所の立場から. 小児科. 55(4):403-6, 2014 年.
- 17) 宮崎 義継, 金子幸弘, 名木 稔, 梅山 隆, 山越 智, 田辺 公一. *Candida* 属. 感染症道場. 4(1):23-6, 2015 年.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会
  - 1) Awakawa T, Mori T, Zhang L, Wakimoto T, Hoshino S, Ito T, Ishikawa J, Tanner ME, Abe I. A methyltransferase initiates terpen cyclization in teleocidin B biosynthesis. Natural Product Discovery and Development in the Post Genomic Era. January11-14, 2015, San Diego, United States.
  - 2) Hoshino Y, Ishikawa J. Investigation of siderophore biosynthesis genes in *Nocardia*. 17th International



Symposium on the Biology of Actinomycetes.  
October 8-12, 2014, Kusadasi, Turkey.

- 3) Ishikawa J, Hoshino Y. 2ndFind: a web-based support tool to find secondary metabolite biosynthetic gene cluster. 17th International Symposium on the Biology of Actinomycetes. October 8-12, 2014, Kusadasi, Turkey.

2. 国内学会

- 1) 宮崎義継. 真菌感染症について：薬剤耐性真菌. 第3回日本微生物学連盟市民公開フォーラム＜薬が効かない感染症の話-薬剤耐性感染症の現状とその対策＞. 4月26日, 2014年.
- 2) 金城雄樹. ヒト感染症の動物実験モデル マウスモデルを用いた真菌感染増悪機構の解析～遺伝子改変マウスを含む解析～(シンポジウム). 第61回日本実験動物学会. 5月15-17日, 2014年, 札幌.
- 3) 福山まり, 深澤秀輔. 化学療法基盤支援活動におけるプロテインキナーゼ阻害活性の評価(II) - 細胞を使ったキナーゼ阻害活性評価. 文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動第3回シンポジウム「アカデミアからの抗がん剤創薬へ向けて～天然物の有効利用」. 5月12日, 2014年, 名護.
- 4) 梅山 隆, 大野秀明, 田辺公一, 山越 智, 名木稔, 宮崎義継. 症例から学ぶ感染症セミナー－コル症の真菌同定検査. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
- 5) 石川 淳. 放線菌ゲノム解析と二次代謝産物生合成遺伝子情報の効果的利用. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」生合成マシナリー：生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御第7回公開シンポジウム. 6月21-22日, 2014年, 東京.
- 6) 新倉春香, 丸山千登勢, 関塚剛史, 黒田 誠, 石川 淳, 濱野吉十. 抗生物質BD-12生合成遺伝子の機能解析. 2014年, つくば市.
- 7) 友常久実子, 春日 和, 小林正之, 志村洋一郎, 石川

淳, 池田治生, 小嶋郁夫. *Streptomyces thermocarboxydus* C42のセルラーゼ遺伝子群の発現解析と発現タンパク質によるセルロース分解. 2014年, つくば市.

- 8) 石川 淳, 星野泰隆. 2ndFind: 二次代謝産物生合成遺伝子クラスター発見ウェブツール. 2014年度(第29回)日本放線菌学会大会. 6月19日-20日, 2014年, つくば市.
- 9) 星野泰隆, 石川 淳. *Nocardia cyriacigeorgica*の生産するシデロフォア. 2014年度(第29回)日本放線菌学会大会. 6月19日-20日, 2014年, つくば市.
- 10) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公一, 名木稔, 金子幸弘, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 病原糸状菌 *Aspergillus fumigatus* の Polo-like キナーゼ遺伝子破壊株の菌糸成長・分生子形成・抗真菌薬感受性への影響. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
- 11) 金城雄樹, 金子幸弘, 梅山 隆, 川上和義, 大石和徳, 宮崎義継. マウスモデルでの肺炎球菌蛋白・糖脂質併用ワクチンの感染防御効果の解析. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18日-20日, 2014年, 福岡.
- 12) 浦井 誠, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田 隆, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* 由来荚膜多糖の免疫細胞に及ぼす影響. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 福岡.
- 13) 田辺公一, 大野秀明, 名木 稔, 浦井 誠, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬感受性の変貌. 第88回日本感染症学会学術講演会第62回日本化学療法学会総会合同学会. 6月18-20日, 2014年, 福岡.
- 14) 浦井 誠, 金子幸弘, 稲垣浩司, 狩谷哲芳, 政本大二郎, 水谷 真, 名木 稔, 上野圭吾, 山越 智, 田辺公一, 梅山 隆, 大川原明子, 金城雄樹, 大野秀明, 宮崎義継. 腹膜透析中に発症した *Cryptococcus*

## 真菌部

- laurentii*による腹膜炎の一例. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
- 15) 田辺公一, 大野秀明, 名木 稔, 浦井 誠, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 荒木光二, 皿谷 健, 宮崎義継. ミカファンギン耐性 *Candida glabrata* 株の in vitro 性状解析. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
- 16) 田辺公一, 大野秀明, 名木 稔, 浦井 誠, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 宮崎義継. カンジダ属の抗真菌薬耐性. 第35回関東医真菌懇話会. 6月7日, 2014年, 東京.
- 17) 金城雄樹. 「生体防御の基礎研究と臨床との接点」カンジダ感染症における NKT 細胞の関与 (シンポジウム). 第25回日本生体防御学会学術総会. 7月9-11日, 2014年, 仙台.
- 18) 水口裕紀, 井澤由衣奈, 北野尚樹, 上野圭吾, 浦井 誠, 金子幸弘, 朴 貞玉, 明田幸宏, 川上和義, 竹山春子, 川原一芳, 大石和徳, 金城雄樹. NKT 細胞の活性化を介する肺炎球菌ワクチンの感染防御効果解析. 第25回日本生体防御学会学術総会. 7月9-11日, 2014年, 仙台.
- 19) 上野 圭吾, 大久保陽一郎, 清水公徳, 金子幸弘, 浦井 誠, 水口裕紀, 奈良拓也, 川本 進, 大野秀明, 澁谷和俊, 宮崎義継, 金城雄樹. 高病原性クリプトコックス症に対する樹状細胞ワクチンの効果. 第25回日本生体防御学会学術総会. 7月9-11日, 2014年, 仙台.
- 20) 新倉春香, 丸山千登勢, 石川 淳, 濱野吉十. 抗生物質 BD-12 生合成遺伝子の機能解析. 第66回日本生物工学会大会. 9月9-11日, 2014年, 札幌.
- 21) 多田明子, 山本剛伸, 藤本亘, 河口 豊, 浦井 誠, 梅山 隆, 宮崎義継. 黒色菌糸症の1例. 第263回日本皮膚科学会岡山地方会. 9月21日, 2014年, 岡山.
- 22) 田辺公一, 宮崎義継. カンジダ症における薬剤耐性 (シンポジウム). 第97回日本細菌学会関東支部総会. 10月30-31日, 2014年, 東京.
- 23) 名木 稔, 田辺公一, 石野敬子, 梅山 隆, 山越 智, 大野秀明, 宮崎義継. 真菌の薬剤耐性の現状と課題 (シンポジウム). 第63回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 10月29-31日, 2014年, 東京.
- 24) 森 貴裕, 淡川孝義, 張驪驛, 星野翔太郎, 脇本敏幸, 森田洋行, 伊藤卓也, 石川 淳, 阿部郁朗. Teleocidin 類の生合成機構の解明. 第56回天然有機化合物討論会. 10月15-17日, 2014年, 高知.
- 25) 野池基義, 松井 崇, 雄谷洗一, 佐々木郁雄, 丸山千登勢, 濱野吉十, 石川 淳, 佐藤康治, 伊藤 肇, 森田洋行, 大利 徹. リボソームと新規ペプチドドライゲースによる協同的ペプチド生成機構. 第56回天然有機化合物討論会. 10月15-17日, 2014年, 高知.
- 26) 本川奈々, 福田雄一, 今村圭文, 宮崎泰可, 泉川公一, 大野秀明, 柳原克紀, 宮崎義継, 早田 宏, 田代隆良, 河野 茂. 肺アスペルギローマとの鑑別が困難であった *Pseudallescheria boydii* による肺菌球症の1例. 第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術集会合同開催. 10月23日-25日, 2014年, 岡山.
- 27) 水口裕紀, 上野圭吾, 金子幸弘, 朴 貞玉, 明田幸宏, 川原一芳, 大石和徳, 金城雄樹. NKT 細胞の活性化を介した肺炎球菌蛋白ワクチンの効果. 第97回日本細菌学会関東支部総会. 10月30-31日, 2014年, 東京.
- 28) 浦井 誠, 金子幸弘, 上野圭吾, 田辺公一, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 大野秀明, 杉田 隆, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* の荚膜多糖成分が免疫細胞に及ぼす影響. 第58回日本医真菌学会総会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.
- 29) 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 清水公徳, 金子幸弘, 浦井 誠, 川本 進, 亀井克彦, 大野秀明, 澁谷和俊, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* の感染防御に寄与する樹状細胞ワクチンの作用. 第58回日本医真菌学会総会. 11月1-2日, 2014年, 横浜.
- 30) 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 浦井 誠, 金子幸弘, 大野秀明, 亀井克彦, 澁谷和俊, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* の感染防御に寄与する

## 真菌部

- 樹状細胞ワクチン. 第 63 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 10 月 29-31 日, 2014 年, 東京.
- 31) 壇辻百合香, 大野秀明, 梅山 隆, 上野圭吾, 大久保陽一郎, 田辺公二, 名木 稔, 山越 智, 金城雄樹, 杉田 隆, 澁谷和利, 宮崎義継. マクロファージの貪食を指標とした *Cryptococcus gattii* 感染病態の評価. 第 58 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 1-2 日, 2014 年, 横浜.
- 32) 梅山 隆, 山越 智, 田辺公二, 名木 稔, 大野秀明, 宮崎義継. アスペルギルスの抗真菌薬耐性. 第 58 回日本医真菌学会総会・学術集会. 11 月 1-2 日, 2014 年, 横浜.
- 33) 金城雄樹. クリプトコックス・ガッティに対する免疫応答 (シンポジウム). 輸入真菌感染症フォーラム. 11 月 21 日, 2014 年, 仙台.
- 34) 金城雄樹, 上野圭吾, 浦井 誠, 金子幸弘, 大久保陽一郎, 清水公德, 大野秀明, 亀井克彦, 川本 進, 澁谷和俊, 宮崎義継. 病原性真菌の感染成立機構 クリプトコックスの莢膜多糖による免疫回避機構の解析及びその制御法の開発 (シンポジウム). 第 58 回日本医真菌学会総会. 11 月 1-2 日, 2014 年, 横浜.
- 35) Ueno K, Kinjo Y. Efficacy of dendritic cell-mediated immunization for the pulmonary infection with highly virulent fungus *Cryptococcus gattii*. 第 43 回 日本免疫学会総会. 12 月 10-12 日, 2014 年, 京都.
- 36) 福住宗久, 常彬, 牧野友彦, 西順一郎, 丸山貴也, 渡邊浩, 金城雄樹, 高橋琢理, 松井珠乃, 砂川富正, 大西真, 大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の臨床像と原因菌血清型分布に関する記述疫学 (2013 年). 第 18 回日本ワクチン学会学術集会. 12 月 6-7 日, 2014 年, 福岡.
- 37) Izawa Y, Ueno K, Kawakami K, Kinjo Y. The protective effect of immunization with protein and glycolipid against pneumococcal infection. 第 43 回 日本免疫学会総会. 12 月 10-12 日, 2014 年, 京都.
- 38) 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 浦井 誠, 安藝恭子, 金子幸弘, 清水公德, 大野秀明, 川本 進, 二木芳人, 亀井克彦, 澁谷和俊, 宮崎義継. 樹状細胞ワクチンが誘導するサイトカイン応答と *Cryptococcus gattii* 北米流行株に対する感染制御効果. 第 16 回 真菌症フォーラム. 2 月 14 日, 2015 年, 東京.
- 39) 深澤秀輔, 益見厚子. 細菌型チロシンキナーゼ阻害剤探索系の開発. 日本薬学会第 135 年会. 3 月 25-28 日, 2015 年, 神戸.
- 40) 水口裕紀, 上野圭吾, 金子幸弘, 朴 貞玉, 明田幸宏, 川原一芳, 大石和徳, 金城 雄樹. 蛋白・糖脂質併用ワクチンによる肺炎球菌感染防御. 第 88 回 日本細菌学会総会. 3 月 26-28 日, 2015 年, 岐阜.
- 41) 春日 和, 千田優香, 興野峻一郎, 友常久実子, 牟田口祐太, 志村洋一郎, 石川 淳, 池田治生, 小嶋郁夫. *Streptomyces* 属放線菌 C42 由来のセルロース分解遺伝子カセットの構築とセルロース分解能の異種発現. 日本農芸化学会 2015 年度大会. 3 月 26-29 日, 2015 年, 岡山.
- 42) 稲田晋宣, 曹 志生, ニンディタ ヨシ, 張 奕ブン, 田上道平, レジャヴァ アレキサンダー, 志波 優, 吉川博文, 石川 淳, 木梨陽康, 荒川賢治. *Streptomyces rochei* 7434AN4 株の線状ゲノムの塩基配列解析. 日本農芸化学会 2015 年度大会. 3 月 26-29 日, 2015 年, 岡山.
- 43) 新倉春香, 丸山千登勢, 泉川美穂, 石川 淳, 池田治生, 新家一男, 濱野吉十. 抗生物質 BD-12 生合成遺伝子の機能解析. 日本農芸化学会 2015 年度大会. 3 月 26-29 日, 2015 年, 岡山.
- 44) 上野圭吾, 清水公德, 川本 進, 金城雄樹. *Cryptococcus gattii* に対する樹状細胞ワクチンはエフェクター T 細胞と多核巨細胞を誘導し感染を制御する. 第 88 回 日本細菌学会総会. 3 月 26-28 日, 2015 年, 岐阜.
- 45) 石川 淳, 星野泰隆. 2ndFind: a Web-Based Support Tool to Find Secondary Metabolite Biosynthetic Gene Cluster. 第 9 回日本ゲノム微生物学会年会. 3 月 6-8 日, 2015 年, 神戸.