

9. 真菌部

部長 宮崎 義継

概要

真菌部は、真菌感染症に関する調査研究を主な任務としている。真菌症の疫学研究、ならびに、病原真菌の病原因子や宿主免疫制御機構の解明、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研究を推進している。

わが国の三大侵襲性真菌症は、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。平成26年度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、患者背景や予後等の疾病の一端が明らかになり高齢者では致命率が高いことなどが明らかになりつつある。また、世界規模でアウトブレイクをおこしている *Candida auris* はじめ薬剤耐性真菌の増加など真菌感染症が公衆衛生学的に益々重要となるなか、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29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、糸状菌感染症における病原因子や治療法に関する研究、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制御に関する研究

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、真菌症の疫学研究、真菌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た。侵襲性真菌症では国内最多の年間一万例以上発生するカンジダ症を対象とし、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アスペルギルス症やムーコル症等の糸状菌感染症に関しては、難治化因子や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、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、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、インフルエンザ等を対象として宿主因子や免疫機構の解明と、その制御に基づく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実施した。また、真菌検査業務のうち法的規制にかかる病原体とBSL3真菌の管理業務を担当した。

第4室は、放線菌や真菌の二次代謝産物等の探索と代謝経路の解明や、新規感染症薬の探索研究等を実施した。また、検査業務として、病原真菌検査の標準作業手順書の改訂、後発医薬品の収去検査を実施した。

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審査等を実

真菌部

施した。国際交流では、ベトナムNIHEを中心に、カンジダ症、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。

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) *Cryptococcus gattii* における莢膜多糖の生理学的意義に関する研究

本菌の有する莢膜多糖は、病原性因子として考えられているが、その生理学的意義は十分に理解されていない。昨年度は、培養上清から精製した莢膜多糖が莢膜欠損株に対して特異的に結合することを示し、その結合作用が食回避に寄与することを示した。平成29年度は、4種類の莢膜欠損株 CAP10Δ, CAP59Δ, CAP60Δ, CAP64Δについて酸化ストレス感受性を評価し、感性株と耐性株を見出した。このことは、莢膜合成に関わる一部の代謝が酸化ストレス応答と連動することを示している。

[上野圭吾、金城雄樹、大谷淑子・柳原 尚・清水公徳 (東京理科大 基礎工学部)、宮崎義継]

(2) マクロライド系薬による高病原性クリプトコックス症の病原性制御に関する研究

Clarithromycin (CAM)の*C. gattii*に対する病原性抑制効果について検討した。CAMと共培養した高病原性*C. gattii*では、H₂O₂やβ-defensinに対する感受性が亢進し、好中球殺菌に対する抵抗性も低下した。

CAM処理により*C. gattii*のMAPKシグナル伝達経路の一つであるHog1のリン酸化をwestern blotで確認したところ、CAM投与群で1/2酸化の抑制が認められた。一方、莢膜形成関連遺伝子の一つであるCAP59やメ

ラニン産生および細胞膜のintegrityに関与するLAC1/LAC2遺伝子の発現はCAM処理により減少傾向であり、CAMによる莢膜菲薄化と関連している可能性が示唆された。

[中村茂樹、壇辻百合香、金 蓮今、名木 稔、梅山隆、山越 智、宮崎義継]

2. アスペルギルス症に関する研究

(1) *Aspergillus fumigatus* 菌体外タンパク質に対する新規抗体の作製

これまでに、血液を対象とした新規アスペルギルス症診断薬の作成を目的として複数のサンドイッチELISA系を構築したが、臨床検体に対して感度において問題があった。作成した抗体が良くないことが原因と考えられたので、これまでの免疫方法とはまったく異なるDNA免疫法により抗体作製を試みた。エレクトロポレーション法により、何種類かの分泌タンパク質を発現する動物細胞発現ベクターをそれぞれ自己免疫誘導性マウス(BXSB/MpJms Slc-Yaa)の足筋肉細胞に導入し、抗体産生を惹起した。脾臓細胞を調製後、ハイブリドーマ細胞を得た。一次スクリーニングは、大腸菌由来組換え体あるいは*A. fumigatus*の臨床分離株Af293の培養上清を用いたELISA法により行った。最もスクリーニングが進んだB11cタンパク質の抗体作成は以下の状況である。約1200種類のハイブリドーマクローンから一次スクリーニング行い有望な12種類のクローンを選択した。さらに*Candida albicans*およびB11c遺伝子破壊株の培養上清に対して低反応性を示すクローンを検討した。その結果、大腸菌由来組換え体、Af293の培養上清に反応性が高く、*C. albicans*の培養上清、B11c遺伝子破壊株の培養上清に対して反応性が低い抗体を産生すると考えられる複数種類のハイブリドーマクローンを得ることができた。

[高塚翔吾、山越 智、犬飼達也、橋本ゆき、梅山隆、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継]

(2) *A. fumigatus* の分泌小胞に関する研究

真菌部

A. fumigatus の分泌小胞に含まれる RNA の次世代シーケンスによる網羅的解析をした。分泌小胞から RNA を抽出し、短鎖画分と長鎖画分に分け、それぞれを RNA シークエンスにて解析した。短鎖 RNA では、約 1 千万塩基のリード数で、登録されている snoRNA を初めとする各種 RNA を検出した。さらに、同定されていない RNA も多数検出した。長鎖 RNA では、約 70 億塩基のリード数で、mRNA も検出されたが、rRNA が非常に多いのが特徴的であった。

[山越 智、梅山 隆、片野 晴隆(感染病理部)、黒田 誠(病原体ゲノム解析研究センター)、橋本ゆき、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継]

(3) *Aspergillus fumigatus* の血清応答機構の解析
临床上問題となる *Aspergillus fumigatus* は、他の *Aspergillus* 属とは異なり、血清存在下での増殖能が優れていることから宿主での増殖に有利な機構であると考えられる。そこで、本菌の血清存在下での生育メカニズムの解明を目的に、平成 28 年度までに血清存在下での菌糸生育が低下する B11b 遺伝子破壊株を用いたマイクロアレイ解析により、血清添加による遺伝子発現を B11b 遺伝子破壊株-親株間で比較し、血清存在下での生育に関与する 111 種類の候補遺伝子を選抜した。平成 29 年度は、親株において候補遺伝子の定量 RT-PCR を行い、血清添加による発現誘導が確認できた 23 種類それぞれの遺伝子破壊株を作製した。作製した遺伝子破壊株を用いて、血清存在下での生育能を評価し、3 種類の遺伝子破壊株が血清存在下での生育能に低下を示した。さらに、特定した 3 種類の遺伝子破壊株を用いて、マウス感染実験により病原性を評価したところ、すべての破壊株感染マウス群において、親株感染マウス群と比べて顕著な生存率の上昇が確認され、低病原性である結果を得た。以上より、特定した 3 つの遺伝子が血清存在下での菌糸生育を可能にし、感染宿主における増殖機構に関与することが示唆された。

[犬飼達也、梅山 隆、宇田晶彦(獣医科学部)、山越 智、中村茂樹、名木 稔、宮崎義継]

(4) Cas9/CRISPR ゲノム編集 CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術による *Aspergillus fumigatus* ポリコナゾール耐性変異の検証

肺アスペルギルス症におけるアゾール薬耐性が近年問題となっている。アゾール耐性の原因は、主に標的酵素である Cyp51A の遺伝子変異や過剰発現に起因している。慢性進行性肺アスペルギルス症と診断され、ポリコナゾールを長期投与されている 74 歳男性の喀痰から *A. fumigatus* が分離された。分離株は、ITCZ の MIC >8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、VRCZ の MIC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と非常に高い MIC 値を示した。耐性株および感受性株における Cyp51A 塩基配列の比較より、Gly138Ser および Asn248Lys の変異がアゾール耐性に関与する可能性が示された。どちらの変異が耐性に関与するかを確認するために、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて耐性株のそれぞれの変異を感受性株の配列に置換した。その結果、138 番目の Ser を Gly に置換した株でポリコナゾールの感受性が上昇した。以上の結果から、本症例のアゾール耐性分離株のポリコナゾール耐性化の一つの原因として、Cyp51A の 138 番目の Ser 残基が関与する可能性が高いことが明らかになった。

[梅山 隆、犬飼達也、山越 智、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継;林悠太、下坂寿希、小川賢二(国立病院機構東名古屋病院)]

(5) 呼吸器検体から検出された糸状菌の菌種同定および *Aspergillus fumigatus* の MLST 法を用いたジェノタイプング

環境に生息するアスペルギルス属は、遺伝子型に地域性が存在する可能性がある。また、病院においては侵襲性疾患が多発する際に、院内感染の可能性を検証する目的で原因真菌の遺伝子型を解析する場合がある。本研究では、アスペルギルス属の分子疫学が地域性の検討や感染源の特定に有益か否かを検証する目的で、単一施設で一定期間に分離された糸状菌の遺伝子学的解析を実施した。2015 年 5 月から 11 月の間に、42 名の患者の気道由来検体から分離された 52

真菌部

株のアスペルギルス属真菌を使用した。菌種の内訳は、*A. fumigatus* 33 株、*A. flavus* 2 株、*A. niger* 10 株、*A. tubingensis* 5 株、その他 2 株であった。*A. fumigatus* 33 株について MLST 解析を行ったところ、14 の ST(sequence type)が検出された。同一患者由来でも異なる ST の *A. fumigatus* が検出された例と、同一患者由来で同一の ST であった例があり、多様な ST の真菌が分離されていることが判った。今後、経時的な地域的な変化についても解析し、アスペルギルス属の MLST 分子疫学が感染源の推定に活用可能か否かを検証したい。

[梅山 隆、中村茂樹、中山靖子、壇辻百合香、宮崎義継; 林悠太、下坂寿希、小川賢二(国立病院機構東名古屋病院)]

3. カンジダ症に関する研究

(1) *C. glabrata* におけるマイトファジー必須遺伝子 *ATG32* の転写調節機構の解明

これまでの研究から、*C. glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジー(マイトファジー)は鉄欠乏条件下で強く誘導されること、ミトコンドリア外膜に局在する *Atg32* が必須であること、*ATG32* の遺伝子破壊株ではミトコンドリア機能の低下、鉄欠乏環境下での短命化、病原性の低下がおこることを明らかにした。*C. glabrata* と遺伝的に近縁な出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の場合、マイトファジー活性は *ATG32* の発現量によって調節されていると考えられている。平成 29 年度は、*C. glabrata* の鉄欠乏条件下におけるマイトファジー活性調節機構の解明を目的に、*ATG32* 発現調節機構について解析を行った。PCR により *ATG32* ORF の上流領域を様々な長さで作製し、ルシフェラーゼ遺伝子の 5'末端に付加したプラスミドを作製した。それらのプラスミドを *C. glabrata* に導入し、レポーターアッセイを行った結果、*ATG32* ORF 上流領域に転写抑制因子が結合すると考えられる配列を同定した。その配列を含む DIG ラベルプローブを作成し、ゲルシフトアッセイを行うと、鉄欠乏条件下で消失するバンドが確認され、

この配列に鉄依存的な転写抑制因子が結合していることが示唆された

[名木 稔、田辺公一(龍谷大・農学部)、山越 智、梅山 隆、中村茂樹、宮崎義継]

(2) *Candida* 属の粘膜定着が *Staphylococcus aureus* による菌血症発症機構に及ぼす影響に関する研究

カンジダ属はマイコバイオームを形成する主要な真菌である。一方、*S. aureus* は血流感染症の原因菌として 2 番目に多く、侵入門戸不明な症例も少なからず存在する。いずれの病原体も粘膜面に常在するが感染症発症においてどのような相互関係を有しているかは不明である。*C. albicans* 培養上清で前処理した Caco-2 細胞に *S. aureus* を接種した結果、Caco-2 細胞を通過する *S. aureus* 菌数は有意に増加した。さらに、Tight junction 構成タンパクである Occludin, Claudin, ZO-1 の発現量を免疫蛍光染色および定量 RT-PCR で解析した結果、カンジダ培養上清処理群で有意な低下が認められた。*C. albicans* 培養上清を DNase 処理したところ、Caco-2 細胞を通過する *S. aureus* 菌数は有意に低下し、一方 Caco-2 細胞を *C. albicans* より抽出した DNA で前処理することで *S. aureus* 菌数は有意に増加したことから、培養上清中に含まれる DNA 成分が Tight junction タンパクの発現に影響を及ぼしているものと考えられた。現在、さらに詳細なメカニズムの解析を進めている。

[中村茂樹、壇辻百合香、金 蓮今、名木 稔、梅山隆、山越 智、宮崎義継]

(3) カンジダ眼内炎の病態解析

カンジダ眼内炎はカンジダ血症の重大な合併症で、カンジダ血症の 10-15% に合併する。眼内炎の起炎真菌は、non-*albicans Candida* に比べて、*Candida albicans* の眼内炎が多いがその病態は明らかになっていない。マウスに *C. albicans* または non-*albicans Candida* (*C. glabrata*、*C. parapsilosis*) を感染させ、眼内の真菌数、炎症性細胞の集積、及び炎症性サイトカイン産生を

真菌部

解析した。Non-*albicans Candida* に比べて、*C. albicans* 感染マウスでは眼内の真菌数、及び炎症性細胞の集積が多く検出された。また、*C. albicans* 感染マウスでは眼内の炎症性サイトカイン及びケモカインの産生を認めるのに対し、non-*albicans Candida* 感染マウスではこれらの産生を認めなかった。構築したカンジダ眼内炎マウスモデルは病態の解析に有用と考えられる。[阿部雅広、金城雄樹、高塚翔吾、上野圭吾、定本聡太・篠崎 稔・澁谷和俊(東邦大学医学部)、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. *Cryptococcus gattii* に対する樹状細胞ワクチンとその感染防御効果

これまでの解析で、本菌に対する樹状細胞 (DC) ワクチンを開発し、このワクチンが誘導する新規メモリーT細胞が感染制御に有効であることを示した。平成29年度は、DCワクチンによる感染制御作用を調べる目的で、感染7日目の肺内白血球プロファイルをフローサイトメトリーにて解析し、感染14日目の肺については組織学的に解析した。その結果、ワクチン非投与群では、感染後の白血球の浸潤が乏しく感染14日目には肺腔内に多量の菌体増殖を認めた。一方、ワクチン投与群では、感染7日目に好中球・リンパ球・マクロファージを認め、感染14日目にはマクロファージが融合した多核巨細胞を認めた。IL-17A欠損マウスではDCワクチンを投与しているにも関わらず、感染後の好中球数が少なく、DCワクチンによる肺内菌数抑制効果が消失した。このことは、DCワクチン投与群で観察される感染後の好中球活性化が、本菌に対する感染制御作用に寄与することを示している。

[上野圭吾、金城雄樹、大谷淑子・柳原 尚・清水公德 (東京理科大 基礎工学部)、定本聡太・篠崎 稔・澁谷和俊(東邦大 医学部)、宮崎義継]

2. *C. gattii* に対する好中球の殺菌活性

上述のように、DCワクチンによる感染制御作用に好中球が関与する可能性が示されたため、骨髄由来好中球を材料に、*C. gattii* R265株(北米流行型高病原性株)に対する殺菌作用を*in vitro*で解析した。好中球は、新鮮血清存在下でのみ本菌を貪食し、共培養3時間で生菌数をおよそ半減させることが明らかになった。この殺菌活性は、アクチン重合阻害剤サイトカラシンDで完全に消失したことから、殺菌反応には貪食反応が必須であることが推察された。新鮮血清存在下では、本菌表面に補体C3や免疫グロブリンIgMが結合することから、好中球による本菌の殺菌には菌体のオプソニン化が必要であることが推察された。

[上野圭吾、金城雄樹、柳原 尚・大谷淑子・清水公德 (東京理科大 基礎工学部)、宮崎義継]

3. 好中球に発現するLMIR3の機能解析

LMIR3 (leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 3)は好中球の細胞表面に発現するがその機能は不明である。平成28年度までに、LMIR3欠損好中球において、殺菌活性が亢進することや一次顆粒関連蛋白質の発現が一部増加することを示した。平成29年度は、一次顆粒の生理学的性状を解析した。活性酸素種 (ROS)の定量を行ったところ、LMIR3欠損好中球では一部のROSが有意に増加することが明らかになった。またROS産生阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤が共存する条件では、LMIR3欠損好中球の殺菌活性が減弱し、野生型とほぼ同等の殺菌活性を示した。一方で、好中球の一次顆粒を透過型電子顕微鏡で観察しその数を計測したところ、LMIR3欠損好中球では一次顆粒の顕著な増加は認めなかった。これらの結果は、LMIR3が一次顆粒関連蛋白質の発現量を部分的に制御すること、LMIR3がROS産生に関わる酵素や抗菌蛋白質の活性を制御することを示唆している。

[上野圭吾、金城雄樹、北浦次郎・伊沢久未 (順天堂大 医学部)、柳原 尚・大谷淑子・清水公德 (東京理科大 基礎工学部)、片岡紀代 (感染病理部)、宮

崎義継]

4. 肺炎を予防する新規ワクチンの開発研究

本研究では肺炎及び髄膜炎の主な起炎菌である肺炎球菌に対する新規のワクチン開発を目指した基礎的検討を行っている。これまでに肺炎球菌蛋白・糖脂質経鼻ワクチンを接種したマウスでは、血中に抗原特異的 IgG 抗体価の上昇を認め、現行ワクチンに含まれない非ワクチン血清型の菌株に対しても感染防御効果を認めること、濾胞性ヘルパーNKT細胞という特殊な細胞集団が誘導されることを明らかにした。今年度は、濾胞性ヘルパーNKT細胞が高親和性 IgG 抗体産生細胞への分化をもたらす胚中心 B 細胞の誘導に重要な IL-4 及び IL-21 を産生することを明らかにした。また、本ワクチンでは、他のアジュバントを用いた場合と比較して、長期生存型形質細胞の誘導が優れていることを示唆する結果を得た。濾胞性ヘルパーNKT細胞が肺炎球菌感染防御に重要な抗体の産生誘導に重要な役割を担う可能性が示唆された。

[高塚翔吾、金城雄樹、川久保俊、阿部雅広、上野圭吾、小野寺大志・高橋宜聖(免疫部)、朴 貞玉(阪大微生物研究会)、明田幸宏(大阪大学微生物病研究所)、大石和徳(感染症疫学センター)、宮崎義継]

5. 金属キレーターによる抗微生物活性の評価と新規薬剤の創薬に関する研究

環境または生体内に含まれる Fe や Zn などの微量金属元素は病原微生物の生存に必須であるが、詳細は明らかにされていない。我々は多剤耐性緑膿菌や難治性真菌株 (アスペルギルス属やムーコルなど) に対する金属キレーターの抗菌・抗真菌活性の評価とそのメカニズムの解析を進めている。

[中村茂樹、壇辻百合香、金 蓮今、名木 稔、梅山 隆、山越 智、和田 章 (理化学研究所)、宮崎義継]

6. 新規抗真菌薬 T-2307 によるカンジダ眼内炎への有効性の検討

カンジダ眼内炎は治療を誤れば失明することもあるカンジダ血症の重篤な合併症の一つであるが、有効な治療薬は限られている。酵母様真菌に対する優れた抗真菌活性が報告されている新規抗真菌薬 T-2307 のカンジダ眼内炎に対する有効性についてマウスモデルを用いて検討した。その結果、既存薬の殺真菌的に作用するポリエン系薬と同等の有効性を確認することができた。

[阿部雅広、中村茂樹、壇辻百合香、金 蓮今、名木 稔、梅山 隆、山越 智、満山順一(富山化学工業)、宮崎義継]

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) *Trichophyton mentagrophytes* の詳細ゲノム解析
白癬の主要な原因菌のひとつである *T. mentagrophytes* ゲノムの詳細解析を行った。ドラフトゲノム配列のオーソログ解析、コア遺伝子解析 (BUSCO)、全ゲノム類似度解析 (ANI) などから、*T. mentagrophytes* は *T. tonsurans* ならびに *T. equinum* と最も近縁であり、多数の分泌型プロテアーゼが組織への侵襲に寄与しているであろうことが明らかとなった。

[石川 淳、星野泰隆、関塚剛史・黒田 誠 (病原体ゲノム解析研究センター)、Mohamed Mahdi Alshahni・楨村浩一 (帝京大)]

(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

真菌部

めのウェブツール (2ndFind, <http://biosyn.nih.gov.jp/2ndfind/>) を前年度に引き続き運用した。年度内に国内外から 33,955 回の利用があり、前年度より 66%増加した。

[石川 淳]

(3) ノカルジア属放線菌の蛍光タンパクの利用
宿主細胞や微生物同士の相互作用の解析に利用するために、*Nocardia* で利用可能な蛍光タンパクの発現系の構築を試みた。7 種類の蛍光タンパクを発現するベクターを構築し、*Nocardia* に導入した結果、いくつかの蛍光タンパクの発現および顕微鏡下での観察は可能となったが、相互作用の解析に利用するには、蛍光強度、各クローンにおける発現量のばらつきなどの改善点が明らかになり、更なる改良の必要性が示唆された。

[星野泰隆、石川 淳]

2. 薬剤耐性機構に関する研究

(1) *Aspergillus* のアゾール耐性メカニズムの解明

Aspergillus 属の主なアゾール耐性の原因は CYP51 の変異であるが、この変異がないアゾール耐性株が臨床から分離されている。そこで、CYP51 変異以外のアゾール耐性メカニズムを明らかにするために、CYP51 に耐性変異がない耐性分離株におけるアゾールの不活性化を、LC/MS を用いて解析した。その結果、添加したアゾールの濃度および代謝物のプロファイルに変化が観察されなかったことから、薬剤の不活化は関与していないことが判明した。

[星野泰隆]

(2) カンジダ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

Candida glabrata の細胞外ステロール取り込みは、嫌気条件や鉄欠乏条件などステロール生合成が阻害される条件において活性化するが、通常の好気条件

では強く抑制されることが報告されている。ところが一部の臨床分離株では、好気条件においてもステロール取り込みが恒常的に活性化していることが明らかとなった。好気条件ではステロールを取り込まない臨床分離株 (L999 株) と同一患者から経時的に分離された好気条件でもステロールを取り込む臨床分離株 (73246 株) を用い、薬剤耐性におけるステロール取り込みの役割を調べた。コレステロール添加培地におけるフルコナゾールおよびアムホテリシン B の感受性を比較したところ、L999 株では両薬剤共にコレステロール添加の影響はなかったが、73246 株では両薬剤ともコレステロール添加によって感受性が顕著に低下し、ステロール取り込みが抗真菌薬耐性化に関与していることが示唆された。

また、様々な構造のステロールを取り込ませた条件でアムホテリシン B 感受性試験を行ったところ、73246 株では添加するステロールの構造によって感受性が大きく変化することがわかった。

[名木 稔、田辺公一 (龍谷大・農学部)、中山浩伸 (鈴鹿医療科学大・薬学部)、山越 智、梅山 隆、中村茂樹、宮崎義継]

(3) *Candida auris* の薬剤耐性メカニズムに関連する研究

Candida auris は、多剤耐性化しやすく院内伝播をするこれまでのカンジダ属真菌とは異なる特徴を有し、世界的にその蔓延が懸念されている。本邦で分離された世界で初めて分離された *C. auris* 株は抗真菌薬に対し感受性であるが、低濃度の AMPH-B やキャンディン系薬に暴露することで耐性株を誘導することができた。今後、すでに報告されている薬剤耐性遺伝子の発の確認と、WGS を行い抗真菌耐性に関連する新規遺伝子群の有無について評価する予定である。

[中村茂樹、壇辻百合香、金 蓮今、名木 稔、梅山隆、山越 智、槇村浩一 (帝京大学)、宮崎義継]

レファレンス業務

真菌部

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 29 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 54 件(菌株数:28 件、臨床検体数:45 件、パラフィン検体数:10 件、抗真菌薬感受性試験依頼数:12 件)、ならびに行政検査 9 件の対応にあたった。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* は 1 件、感染症法 5 類全数把握疾患の対象となる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 3 件、*Cryptococcus gattii* を検出したのは 0 件であった。

[中村茂樹、中山靖子、名木 稔、星野泰隆、山越智、橋本ゆき、壇辻百合香、梅山 隆、高塚翔吾、上野圭吾、金城雄樹、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
平成 29 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 34 ロット(タゾパクタム・ピペラシリンナトリウム静注用 2.25g 瓶 11 ロット、4.5g 瓶 11 ロット、2.25g キット 4 ロット、4.5g キット 5 ロット、及びセフィキシム水和物細粒 3 ロット)について力価試験を担当し、日本薬局方及び日本薬局方外医薬品規格の各条収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力価を測定した。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、福山まり、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(NIHE)ならびに

Vietnam military medical university (VMMU)とヒストプラズマ症、クリプトコックス症およびカンジダ症の診断法と疫学調査に関する技術協力を実施した。NIHE の研究員および Vietnam Military medical university の研究者を 1 名ずつ招へいし、真菌同定および抗真菌薬感受性試験に関する研修会を行った。また、VMMU においても抗真菌薬感受性試験に関する研修会を行った。

[名木 稔、宮崎義継]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, Ohno H, Miyazaki Y, Abe M, Yuasa M, Kaji D, Kageyama K, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Clinical and microbiological characteristics of breakthrough candidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in a Japanese hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 24;61(4):. e01791-16. 2017
- 2) Kakeya, H., Yamada, K., Kaneko, Y., Yanagihara, K., Tateda, K., Maesaki, S., Takesue, Y., Tomono, K., Kadota, J., Kaku, M., Miyazaki, Y., Kamei, K., Shibuya, K., Niki, Y., Yoshida, M., Sei, Y.. National trends in the distribution of candida species causing candidemia in Japan from 2003 to 2014: A report by the epidemiological investigation committee for human mycoses in Japan. *Med Mycol J* 59(1):19-22 2018
- 3) Nishikawa H, Fukuda Y, Mitsuyama J, Tashiro M, Tanaka A, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H,

- Kohno S, Izumikawa K. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine, against *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen. *J Antimicrob Chemother.* 72(6):1709-1713, 2017.
- 4) Toyoki M, Hase M, Hirasawa Y, Umeyama T, Miyazaki Y, Kano R, Sugita T, Hiruma M, Kodama Y, Ikeda S. A Giant Dermatophyte Abscess Caused by *Trichophyton rubrum* in an Immunocompromised Patient. *Med Mycol J.* 58(2):E63-E66, 2017.
- 5) Kasuga K, Sasaki A, Matsuo T, Yamamoto C, Minato Y, Kuwahara N, Fujii C, Kobayashi M, Agematu H, Tamura T, Komatsu M, Ishikawa J, Ikeda H, Kojima I. Heterologous production of kasugamycin, an aminoglycoside antibiotic from *Streptomyces kasugaensis*, in *Streptomyces lividans* and *Rhodococcus erythropolis* L-88 by constitutive expression of the biosynthetic gene cluster. *Appl Microbiol Biotechnol.* 101(10):4259-4268, 2017.
- 6) Tanabe K, Nagi M. Monitoring of Iron Depletion-Induced Mitophagy in Pathogenic Yeast. *Methods Mol Biol.* 1759:161-172, 2018.
- 7) Izawa K, Maehara A, Isobe M, Yasuda Y, Urai M, Hoshino Y, Ueno K, Matsukawa T, Takahashi M, Kaitani A, Shiba E, Takamori A, Uchida S, Uchida K, Maeda K, Nakano N, Yamanishi Y, Oki T, Voehringer D, Roers A, Nakae S, Ishikawa J, Kinjo Y, Shimizu T, Ogawa H, Okumura K, Kitamura T, Kitaura J. Disrupting ceramide-CD300f interaction prevents septic peritonitis by stimulating neutrophil recruitment. *Sci Rep.* 7(1):4298, 2017.
- 8) Ueno K, Urai M, Takatsuka S, Abe M, Miyazaki Y, Kinjo Y. Immunization with Antigen-Pulsed Dendritic Cells Against Highly Virulent *Cryptococcus gattii* Infection: Analysis of Cytokine-Producing T Cells. *Methods Mol Biol.* 1625:327-339, 2017.
- 9) Nagayoshi Y, Miyazaki T, Shimamura S, Nakayama H, Minematsu A, Yamauchi S, Takazono T, Nakamura S, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H, Izumikawa K. Unexpected effects of azole transporter inhibitors on antifungal susceptibility in *Candida glabrata* and other pathogenic *Candida* species. *PLoS One.* 12(7):e0180990, 2017.
- 10) Nakamura S, Miyazaki T, Izumikawa K, Kakeya H, Saisho Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Efficacy and Safety of Intravenous Peramivir Compared With Oseltamivir in High-Risk Patients Infected With Influenza A and B Viruses: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jun 19;4(3):ofx129.
- 11) Ota H, Yamamoto H, Kimura M, Araoka H, Fujii T, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y, Kaji D, Taya Y, Nishida A, Ishiwata K, Tsuji M, Takagi S, Asano-Mori Y, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Successful Treatment of Pulmonary Mucormycosis Caused by *Cunninghamella bertholletiae* with High-Dose Liposomal Amphotericin B (10 with High-Dose followed by a Lobectomy in Cord Blood Transplant Recipients. *Mycopathologia.iacopatholients.omy* 2017.
- 12) Higashi Y, Nakamura S, Niimi H, Ueno T, Matsumoto K, Kawago K, Sakamaki I, Kitajima I, Yamamoto Y. Spondylodiscitis due to *Parvimonas micra* diagnosed by the melting temperature mapping method: a case report. *BMC Infect Dis.* 17(1):584, 2017.
- 13) Sato K, Oinuma KI, Niki M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Asai K, Yamada K, Hirata K,

真菌部

- Kaneko Y, Kakeya H. Identification of a Novel Rhizopus-specific Antigen by Screening with a Signal Sequence Trap and Evaluation as a Possible Diagnostic Marker of Mucormycosis. *Med Mycol.* 55(7):713-719, 2017.
- 14) Okumura A, Saito T, Tobiume M, Hashimoto Y, Sato Y, Umeiyama T, Nagi M, Tanabe K, Unoki-Kubota H, Kaburagi Y, Hasegawa H, Miyazaki Y, Yamagoe S. Alleviation of lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury in leukocyte cell-derived chemotaxin 2 deficient mice. *Biochem Biophys Rep.* 12:166-171, 2017.
- 15) Sunagawa K, Sakagami M, Sakagami H, Furuchi M, Kusumi Y, Nakamura S, Miyazaki Y, Sugitani M. A pneumonectomized case of *Cunninghamella bertholletiae* infection detected by the polymerase chain reaction. *Int J Clin Exp Pathol.* 10(2):2219-2223, 2017.
- 16) Sunagawa K, Uchino Y, Ishimoto S, Nakamura S, Honma T, Nakanishi Y, Hatta Y, Miyazaki Y, Sakurai H, Hao H, Sugitani M. Mycotic pseudoaneurysm of a pulmonary artery branch caused by *Cladosporium*. *Pathol Int.* 68(1):47-52, 2018.
- 17) Higashi Y, Nakamura S, Tsuji Y, Ogami C, Matsumoto K, Kawago K, Tokui K, Hayashi R, Sakamaki I, Yamamoto Y. Daptomycin-induced Eosinophilic Pneumonia and a Review of the Published Literature. *Intern Med.* 57(2):253-258, 2018.
- 18) Higashi Y, Nakamura S, Kidani K, Matsumoto K, Kawago K, Isobe J, Kanatani J, Kawagishi Y, Sakamaki I, Yamamoto Y. Mycobacterium bovis-induced Aneurysm after Intravesical Bacillus Calmette-Guérin after Intravesical Bacimed/29093394" agishi *Intern Med.* 57(3):429-435, 2018.
- 19) Hirayama T, Takazono T, Iwata K, Senju H, Shimazaki T, Tashiro M, Saijo T, Tanaka T, Nakamura S, Imamura Y, Kojiro M, Miyazaki T, Tsukamoto M, Furumoto A, Morimoto K, Muraosa Y, Matsubara Y, Yanagihara K, Mukae H, Kamei K, Kohno S, Izumikawa K. A case series of histoplasmosis patients with elevated serum soluble interleukin-2 receptor levels. *J Infect Chemother.* 23(9):642-647, 2017.
- ## 2. 和文発表
- 1) 中村茂樹、宮崎義継. 肺クリプトコックス症. 呼吸器疾患: CRPアプローチ. pp77-80, 2017.
- 2) 中村茂樹. 二次性肺炎球菌性肺炎-重症化予防におけるマクロライド系薬の有効性. 感染と抗菌薬. 20(4):288-294, 2017.
- 3) 宮崎義継、中村茂樹、金城雄樹. クリプトコックス症の診断と治療. 日本医師会雑誌. 146(3):495-498, 2017.
- 4) 宮崎義継、中村茂樹、梅山隆、上野圭吾、金城雄樹. 肺クリプトコックス症. 呼吸器感染症 診断と治療の ABC, pp176-182, 2017.
- 5) 中村茂樹、宮崎義継. クリプトコックス症の診断と治療. 化学療法の領域. 34:172-179, 2018.
- 6) 金城雄樹、上野圭吾、宮崎義継. 真菌感染に対する防御免疫機構: Th1 細胞及び Th17 細胞の役割. 化学療法の領域. 34:30-36, 2018.
- ## II. 学会発表
- ### 1. 国際学会
- 1) Ogura R, Miyatake H, Nakayama H, Inoue Y, Kano S, Kanzawa N, Piao Z, Koizumi Y, Tanaka Y, Ono D, Ueda N, Akeda Y, Kinjo Y, Oishi K,

真菌部

- Ikuta K. Development of recombinant pneumococcal surface protein A (PspA)-based vaccine against *Streptococcus pneumoniae*. The 16th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Hyogo, Japan, 2017.
- 2) Umevama T, Hayashi Y, Shimosaka H, Inukai T, Yamagoe S, Nagi M, Nakamura S, Ogawa K, Miyazaki Y. Mutations in the *cyp51A* gene of an azole resistant clinical isolate of *Aspergillus fumigatus*: direct proof using Cas9/CRISPR genome editing. 8th Advanecs Against Aspergillosis, Lisbon, Portugal, 2018.
2. 国内学会等
- 1) 名木 稔、田辺公一、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継. 鉄欠乏条件において誘導される *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジー（マイトファジー）が病原性に及ぼす影響. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会、4月15-16日、2016年、仙台.
- 2) 金城雄樹、酒井 純、浦井 誠、上野圭吾、金子幸弘、朴 貞玉、明田幸宏、前崎繁文、二木芳人、川上和義、大石和徳、宮崎義継. 肺炎球菌蛋白・糖脂質経鼻ワクチンによる感染防御効果の免疫学的解析. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会、4月15-16日、2016年、仙台.
- 3) 上野圭吾、金城雄樹、浦井 誠、金子幸弘、亀井克彦、大野秀明、二木芳人、澁谷和俊、宮崎義継. 肺クリプトコックス症に対する樹状細胞ワクチン: 感染制御効果の持続性に関する検討-. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会、4月15-16日、2016年、仙台.
- 4) 中村茂樹. 感染免疫から考える呼吸器感染症の発症・重症化のメカニズムとその制御—肺炎球菌感染症を中心に—. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会、4月15-16日、2016年、仙台.
- 5) 中村茂樹. マクロライド療法の今後の展開. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会、4月15-16日、2016年、仙台.
- 6) 中村茂樹、名木 稔、梅山 隆、山越 智、砂川富正、大野秀明、大石和徳、宮崎義継. 播種性クリプトコックス症の発生動向調査. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会、4月15-16日、2016年、仙台.
- 7) 中村茂樹. 深在性真菌症診断の実際と菌種同定の重要性. 第22回真菌症フォーラム、5月21日、2016年、東京.
- 8) 名木 稔、田辺公一、犬飼達也、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継. *Candida glabrata* の細胞外ステロール取り込みが抗真菌薬感受性、病原性に及ぼす影響. 第64回日本化学療法学会総会、6月9-11日、2016年、神戸.
- 9) 犬飼達也、梅山 隆、山越 智、中村茂樹、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* のバイオフィーム形成と抗真菌薬感受性に関する真菌側因子の制御に向けた検討. 第64回日本化学療法学会総会、6月9-11日、2016年、神戸.
- 10) 金子幸弘、梅山 隆、田辺公一、大野秀明、宮崎義継. シクロオキシゲナーゼ阻害剤との併用による *Candida albicans* のアゾール感受性低下メカニズムに関する検討. 第64回日本化学療法学会総会、6月9-11日、2016年、神戸.
- 11) 梅山 隆、石川 淳、壇辻百合香、犬飼達也、中村茂樹、山越 智、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継. 次世代シーケンサーを用いた *Aspergillus fumigatus* 近縁種の網羅的ゲノム解析による抗真菌薬耐性の原因解明. 第64回日本化学療法学会総会、6月9-11日、2016年、神戸.

真菌部

- 12) 中村茂樹、宮崎泰可、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、迎 寛、河野 茂. インフルエンザウイルス感染症ハイリスク群におけるペラムビルおよびオセルタミビルの臨床効果～多施設共同無作為化比較試験～. 第 64 回日本化学療法学会総会、6 月 9-11 日、2016 年、神戸.
- 13) 中村茂樹. MRSA 感染症の現状と課題. 第 64 回日本化学療法学会総会、6 月 9-11 日、2016 年、神戸.
- 14) 浦井 誠、金子幸弘、上野圭吾、大久保陽一郎、相澤朋子、深澤秀輔、杉田 隆、大野秀明、澁谷和俊、金城雄樹、宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は莢膜多糖構造を変化させ宿主免疫応答を回避する. 第 37 回関東医真菌懇話会、6 月 18 日、2016 年、東京.
- 15) 上野圭吾、浦井 誠、栃木直文、篠崎 稔、高塚翔吾、澁谷和俊、宮崎義継、金城雄樹. 病原性真菌 *Cryptococcus gattii* に対する樹状細胞ワクチン-ワクチンが誘導する肺常在性 CD4+記憶型 T 細胞は感染制御に寄与するか?-. 第 27 回 日本生体防御学会総会、7 月 7-9 日、2016 年、福岡.
- 16) 仲原真貴子、大河内香代、高塚翔吾、水口裕紀、酒井 純、浦井 誠、井澤由衣奈、上野圭吾、相内 章、鈴木忠樹、川上和義、竹山春子、長谷川秀樹、宮崎義継、大石和徳、金城雄樹. 肺炎球菌蛋白・糖脂質経鼻ワクチンによる感染防御効果の解析～インフルエンザ続発性肺炎球菌感染に対する防御効果も含めて～. 第 27 回 日本生体防御学会総会、7 月 7-9 日、2016 年、福岡.
- 17) 中村茂樹、壇辻百合香、名木 稔、梅山 隆、山越 智、宮崎義継. クラリスロマイシンによる高病原性 *Cryptococcus gattii* の莢膜形成抑制作用. 第 23 回マクロライド新作用研究会、7 月 29 日、2016 年、東京.
- 18) 金子幸弘、浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹、大久保陽一郎、澁谷和俊、杉田 隆、大野秀明、宮崎義継. *Cryptococcus gattii* の免疫からの回避に関する分子機構. 第 3 回日本医真菌学会関西支部深在性真菌症研究会、9 月 10 日、2016 年、大阪.
- 19) 梅山 隆、林 悠太、中村茂樹、中山靖子、壇辻百合香、下坂寿希、犬飼達也、名木 稔、山越 智、小川賢二、宮崎義継. 1 施設から短期間に分離されたアスペルギルス属 52 株の分子疫学的解析、9 月 3 日、2016 年、東京.
- 20) 中村茂樹. 深在性真菌症の最近の話題. 第 28 回水戸呼吸器真菌症懇談会、9 月 29 日、2016 年、水戸.
- 21) 梅山 隆、犬飼達也、山越 智、名木 稔、中村茂樹、宮崎義継. 今話題のアスペルギルス基礎研究は? 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京.
- 22) 犬飼達也、梅山 隆、山越 智、青山俊弘、中山浩伸、名木 稔、田辺公一、中村茂樹、宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下における菌糸生育に関連する因子の同定. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京.
- 23) 浦井 誠、上野圭吾、金子幸弘、大久保陽一郎、杉田 隆、大野秀明、澁谷和俊、金城雄樹、宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は免疫誘導性の低い莢膜多糖をもつ. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京.
- 24) 名木 稔、田辺公一、中山浩伸、上野圭吾、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジー (マイトファジー) が病原性に及ぼす影響. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京.

真菌部

- 25) 名木 稔、田辺公一、中山浩伸、上野圭吾、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジーと病原性. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京.
- 26) 上野圭吾、金城雄樹、浦井 誠、栃木直文、篠崎 稔、清水公德、亀井克彦、大野秀明、二木 芳人、澁谷和俊、宮崎義継. 肺常在性記憶型 T 細胞は高病原性クリプトコックス症の感染制御に寄与するか?. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京.
- 27) 壇辻百合香、中村茂樹、大野秀明、犬飼達也、梅山 隆、上野圭吾、名木 稔、山越智、金城雄樹、澁谷和俊、宮崎義継. *Cryptococcus neoformans* および *Cryptococcus gattii* 脳髄膜炎に対する IFN- γ の有効性解析. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、10 月 1-2 日、2016 年、東京.
- 28) 中村茂樹. 真菌検査の実際と課題. 第 240 回 ICD 講習会、10 月 2 日、2016 年、東京.
- 29) 宮田順之、宮島真希子、坂本洋平、天野雄一郎、吉村幸浩、立川夏夫、宮崎義継、梅山 隆. 長期 CV ポート留置下で *Fusarium fujikuroi* species complex による菌血症をきたした一例. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟.
- 30) 犬飼達也、梅山 隆、山越 智、中村茂樹、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下でのバイオフィルム形成に関与する真菌側因子の制御に向けた検討. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟.
- 31) 梅山 隆、壇辻百合香、犬飼達也、中村茂樹、山越 智、名木 稔、田辺公一、大野秀明、宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* 隠蔽種の NGS 解析による抗真菌薬耐性の原因解明. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟.
- 32) 上野圭吾、金城雄樹、二木芳人、宮崎義継. 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は、長寿命の肺常在性記憶型 T 細胞を誘導する. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟.
- 33) 中村茂樹、壇辻百合香、犬飼達也、名木 稔、梅山 隆、山越 智、宮崎義継. マクロライド系薬による真菌感染症制御の可能性～高病原性 *Cryptococcus gattii* の莢膜形成抑制作用に関する検討～. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟.
- 34) 中村茂樹. 肺炎球菌感染症の病態から考える新規治療戦略. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟.
- 35) 中村茂樹. 新規の抗真菌薬. 第 65 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会、10 月 26-28 日、2016 年、新潟.
- 36) 中山大輝、宮武 浩、朴 貞玉、西川隆顕、井上雄嗣、小倉隆太郎、明田幸宏、金城雄樹、大石和徳、生田和良. PspA を標的としたユニバーサル肺炎球菌ワクチンの開発. 第 69 回日本細菌学会中国・四国支部総会、10 月 15-16 日、2016 年、香川.
- 37) 浦井 誠、上野圭吾、相澤朋子、金城雄樹、

真菌部

- 宮崎義継. *Cryptococcus gattii* の宿主免疫回避機構の解析. 第 15 回微生物研究会、1 月 5 日、2016 年、藤沢.
- 38) 金子幸弘、浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹、大久保陽一郎、澁谷和俊、杉田 隆、大野秀明、宮崎義継. *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖の構造と免疫原性に関する検討. 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、11 月 24-26 日、2016 年、沖縄.
- 39) 金城雄樹、酒井 純、阿部雅広、上野圭吾、浦井 誠、朴 貞玉、明田幸宏、二木芳人、川上和義、賀来満夫、前崎繁文、大石和徳、宮崎義継. PspA を標的としたユニバーサル肺炎球菌ワクチンの開発. 第 86 回 日本感染症学会西日本地方会学術集会、11 月 24-26 日、2016 年、沖縄.
- 40) Nakahara M, Takatsuka S, Ueno K, Onodera T, Takahashi Y, Kawakami K, Kubo M, Kinjo Y. Follicular helper NKT cells induce protective effect of a protein-based pneumococcal vaccine through stimulation of IgG production by B cells. 第 45 回 日本免疫学会総会、12 月 5-7 日、2016 年、沖縄.
- 41) Ueno K, Takatsuka S, Kinjo Y. Dendritic cell-based systemic vaccination induces lung resident memory Th17 that contributes to long-term protection against pulmonary fungal infection. 第 45 回 日本免疫学会総会、12 月 5-7 日、2016 年、沖縄.
- 42) 壇辻百合香、星野泰隆、梅山 隆、中村茂樹、名木 稔、山越 智、浦井 誠、阿部雅弘、高塚翔吾、上野圭吾、金城雄樹、片野晴隆、宮崎義継. パラフィン包埋組織からの DNA 抽出と遺伝子検査による病原真菌の同定. 第 28 回日本臨床微生物学会総会、1 月 20-22 日、2017 年、長崎.
- 43) 金城雄樹. 糖脂質による NKT 細胞活性化を介した抗体産生誘導と感染防御. Glyco-Immunology 2017、1 月 25-26 日、2017 年、東京.
- 44) 中村茂樹、大島一浩、宮崎泰可、西尾壽乗、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、河野 茂、迎 寛. メロペネム耐性緑膿菌に対する高用量メロペネム(6g/日)投与の有効性. 第 51 回 緑膿菌感染症研究会、2 月 10-11 日、2017 年、大分.
- 45) 中村茂樹、岩永直樹、宮崎泰可、西尾壽乗、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、河野 茂、迎 寛. 緑膿菌感染防御における腸内細菌叢の恒常性維持の重要性. 第 51 回 緑膿菌感染症研究会、2 月 10-11 日、2017 年、大分.
- 46) 名木 稔、田辺公一、中山浩伸、上野圭吾、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジーと病原性. 第 90 回日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 47) 小倉隆太郎、宮武 浩、朴 貞玉、西川隆顕、井上雄嗣、中山大輝、明田幸宏、金城雄樹、大石和徳、生田和良. PspA を標的とした肺炎球菌のユニバーサルワクチンの開発. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 48) 金城雄樹、仲原真貴子、高塚翔吾、阿部雅弘、上野圭吾、Chang B、Piao Z、明田幸宏、川上和義、大石和徳. NKTfH cells induce the protective effect of protein and glycolipid vaccine against pneumococcal infection. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 49) 大谷淑子、上野圭吾、浦井 誠、清水公德、片岡紀代、齋藤典子、宮崎義継、金城雄樹. 高病原性真菌 *Cryptococcus gattii* の環境適応と免疫回避における莢膜合成の生理的意義. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.

真菌部

- 50) 上野圭吾、浦井 誠、高塚翔吾、阿部雅広、大谷淑子、清水公德、宮崎義継、金城雄樹. 樹状細胞ワクチンによる肺常在性記憶型 Th17 細胞の誘導: 高病原性クリプトコックス症をモデルとして. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.
- 51) 上野圭吾、浦井 誠、大谷淑子、阿部雅広、高塚翔吾、清水公德、片岡紀代、齋藤典子、宮崎義継、金城雄樹. 病原性真菌クリプトコックスの病原性の解析とその応用: ワクチン開発から新規記憶型 T 細胞の同定まで. 第 90 回 日本細菌学会総会、3 月 19-21 日、2017 年、仙台.