

9. 真菌部

部長 宮崎 義継

概要

真菌部は真菌感染症の調査研究を主な任務としている。真菌症の病原真菌の病原因子や宿主免疫機構の解明、疫学研究、ならびに、実用化をめざした診断薬・治療薬・ワクチンの基盤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が、最近では新興真菌症として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が公衆衛生的に重要となっており、これらの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30年度は各種真菌に関する病原因子解明と宿主反応に関する基盤研究、糸状菌感染症における治療法、病原体診断に関する研究を行った。宿主因子に関しては、病原体の認識分子や自然免疫機構の役割、ワクチン基盤に関する研究を実施した。感染症制御薬に関しては、新規薬剤シーズの抗真菌活性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。

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。

第一室は、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侵襲性真菌症であるカンジダ症を対象とし *C. glabrata* のマイトファジー、カンジダ眼内炎の病態、薬剤耐性機構、病原因子の解明に関する研究を実施した。

第二室は、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、アゾール系薬剤耐性機構、*A. fumigatus* の増殖機構、宿主因子に関する研究を行った。また、病原微生物の細胞内シグナル伝達分子の解析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四室と共同で実施した。

第三室は、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。

第四室は、真菌や放線菌の二次代謝産物等の探索と代謝経路の解明、バイオインフォマティクス研究等を実施した。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調査研究や検査技術研修を実施した。

人事面では、平成31年3月31日付で第二室長 深澤秀輔が定年退官した。

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

真菌部

と疫学研究

1. 地域流行型真菌症の研究

(1) 自然免疫回避機構における*Cryptococcus gattii*の莢膜多糖の生理作用

樹状細胞(DC)は、本菌の野生株を貪食できないが莢膜欠損株 (CAPΔ)は効率よく貪食する。DCによるCAPΔの認識機構や莢膜多糖が認識回避に及ぼす分子機構は不明であった。これまでに、我々は莢膜多糖が菌体の抗原を被覆しDCによる貪食を回避するモデルを提唱している。平成30年度は、DCがCAPΔを認識する際、DC内で活性化する各種リン酸化タンパク質を、ウェスタンブロットにより評価した。CAPΔで樹状細胞を刺激するとリン酸化P1, P2, P3の増加を認めたが、CAPΔを莢膜多糖で事前処理した場合は、それらの増加を認めなかった。またP1及びP2のリン酸化阻害剤は、DCによるCAPΔの貪食を阻害した。これらの結果は、DCによるCAPΔの初期認識及び貪食にP1-P2経路が必要であることを示しており、莢膜多糖による抗原の被覆は、P1-P2経路の活性化を阻害することを示している。

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

*C. gattii*に対するClarithromycin (CAM)の病原性抑制効果について*C. gattii* R265株以外の臨床分離株で検討した。*C. gattii*では、CAM用量依存的に莢膜多糖が減少し、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が低下した。その機構解析のため*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投与群でリン酸化の抑制を認めた。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処理により低下し、CAMによる莢膜菲薄化と関連する可能性が示唆された。以上をマクロライド系薬の効果の1つとして、海外学術雑誌上で公表した。

[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

深在性真菌感染症は致死率が高く早期に適切な治療が必要とされることから、正確な早期診断が求められている。現在、真菌感染症の血清学的検査では血清中の真菌由来の細胞壁の構成成分、および抗マンナン抗体を検出する診断法が用いられているが、検出感度・特異度の面でも十分な検出系とは言えず、より抗原への特異性が高い抗体を用いた新たな検出系の開発が求められている。このような背景から私たちは新規診断系の開発を目指した研究を行っており、Signal Sequence Trap (SST) 法を用いて選定された分泌型のアスペルギルスの抗原候補に対して抗体を作製する研究を行っている。真菌由来のタンパク質抗原は原核生物である大腸菌で作製するよりも真核生物の発現系を使用した方が翻訳後修飾や立体構造の点でより native な構造に近い抗原として宿主に認識させることができる。よって私たちは生体内で発現させた標的抗原を宿主に暴露することができる DNA 免疫法を用いた。この方法は *in vivo* エレクトロポレーション法により、抗原候補のタンパク質を発現する発現ベクターをマウス的大腿四頭筋細胞に導入し、筋細胞が作った標的抗原を宿主が認識し抗体産生応答を惹起させることができる。この方法により抗原候補の B11c を抗原として免疫したマウスからは大腸菌由来組換え体、および *A. fumigatus* Af293 の培養上清に反応性が高く、*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ハイブリドーマクローンを選択し 12 種類のモノクローナル抗体を産生するクローンを選択することができた。また 293T 細胞に発現させた B11c タンパク質を含む培養上清を抗原としてサンドイッチ ELISA の系を構築し、論文として報告した。現在 B11c に引き続き、B11b や Y69 などその他の抗原候補分子に対する抗体作製を行っている。

真菌部

[高塚翔吾、犬飼達也、山越智、伊達琴恵、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

A. fumigatus の分泌小胞に含まれるタンパク質を解析するために、超遠心法での分泌小胞の回収率と純度を上げる検討をした。完全合成培地では、電子顕微鏡観察で分泌小胞と共にはほぼ同じ大きさの結晶と考えられる棒状物質が大量に共沈殿すること、さらに糖と考えられる大量の共雑物もゲル状に共沈殿し、分泌小胞の回収率に影響を与えた。培養条件等の様々な検討した結果、培地中のタンパク質の混入が問題であるが糸状菌の一般的な半合成培地を用いることとした。また、ゲルろ過法による解析で超遠心法により調製した分泌小胞が不安定であることが明らかとなった。これは、動物細胞に使われるエクソソーム安定化剤により改善した。現在、昨年同定された分泌小胞中の RNA をターゲットとする RT-PCR 系の構築を行っている。

[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、犬飼達也、高塚翔吾、中村茂樹、宮崎義継]

(3) *Aspergillus fumigatus* の血清応答機構の解析

臨床上問題となる *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 29 年度までに、*A. fumigatus* の分泌蛋白質をコードする B11b 遺伝子の破壊株が、病態モデルマウスを用いた感染実験で低病原性であることを見出し、さらに B11b 遺伝子破壊株は、血清存在下で菌糸伸長阻害が起こることを発見している。平成 30 年度は、B11b 遺伝子破壊株の増殖を阻害する血清中の成分を特定することを目的とした。血清をクロロホルム/メタノール混液で分画・精製を行い、各画分を適宜添加した DMEM 培地で B11b 遺伝子破壊株を培養した。B11b 遺伝子破壊株に対する菌糸伸長阻害は、血清を有機溶媒で分画した水

層画分に確認された。これまでの結果から、本菌の血清存在下での増殖機構には、本菌の B11b 依存的に血清中の特定の水性物質と相互作用することが示唆された。

[犬飼達也、梅山隆、星野泰隆、山越智、中村茂樹、宮崎義継]

(4) 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 歳男性の喀痰からアゾール耐性 *A. fumigatus* が分離された。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、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。逆に、感受性株 Afs35 において、138 番目の Gly を Ser に置換したところ、アゾール感受性が低下した。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) non-Cyp51A 型アゾール耐性 HMGI 変異の *Aspergillus fumigatus* における CRISPR/Cas9 ゲノム編集による直接検証

臨床、環境を含めて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になっている。アゾール耐性の主な原因は、アゾールの標的酵素である Cyp51A の遺伝子変異やプロモータ領域のタンデムリピート化に

よる過剰発現に起因していると推測されている。一方、*Cyp51A* に変異が確認できない *non-Cyp51A* 型のアゾール耐性株が数多く分離されているが、それらの株の耐性機序は不明である場合がほとんどである。慢性肺アスペルギルス症の患者から分離されたアゾール耐性株において *non-Cyp51A* 型の変異(*HMG1* S269F 変異)が報告された(*Emerg. Infect. Dis.* 2018, 24(10), p1889)。この *HMG1* 変異がアゾール耐性に関与するかどうかを、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を導入して検討した。*HMG1* は hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 還元酵素をコードしており、エルゴステロール生合成経路の律速酵素である。変異が確認された 269 番目のセリン残基は、ステロール感知ドメインに位置し、このアミノ酸残基の変異がアゾール耐性に影響を与えている可能性が示唆されていた。感受性株である AfS35 株の *HMG1* の 269 番目のセリン(S)をフェニルアラニン(F)に置換したところ、複数のアゾール薬に対して低感受性が観察された。以上より、同一の患者から経時的に分離されたアゾール耐性臨床分離株のゲノム解析により発見された、*Cyp51A* 以外の新しいアゾール耐性変異が、アゾール感受性に寄与することを検証出来た。新しいアゾール耐性機構を提唱できると期待される。

[梅山隆、犬飼達也、新居鉄平・渡辺哲・亀井克彦(千葉大学真菌医学研究センター)、宮崎義継]

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 30 年

度は、*C. glabrata* の鉄欠乏条件におけるマイトファジー活性調節機構の解明を目的に、転写因子結合部位予測プログラム(YEASTRACT)を用い、*ATG32* ORF 上流領域における転写因子結合部位予測を行った。予測プログラムから13種類の転写因子の結合が予想されたため、それぞれの転写因子について遺伝子破壊株、致死遺伝子に関してはテトラサイクリン応答型プロモーター(Tet-p)を用いた発現抑制株を作製し、鉄欠乏条件における *ATG32* 発現解析を行った。各遺伝子破壊株と発現抑制株を鉄の有無で培養し *ATG32* の発現量を野生株と比較したところ、2つの転写因子破壊株において、鉄欠乏時の発現増加が減弱することが明らかになった。

[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
これまでの研究から、*C. albicans* の定常増殖期に培養上清中に分泌される DNA 成分が、腸上皮細胞のバリア機能を低下させることが明らかとなっている。定常増殖期の菌体を電子顕微鏡で確認すると、無数の菌体外小胞を分泌していることが分かった。菌体外小胞を SYTO-61 で反応させたところ核酸染色陽性であり、DNase 処理により陰性化したことから、菌体外小胞内に DNA 成分が含まれていることが分かった。さらに超遠心で抽出した菌体外小胞で処理した腸上皮細胞のバリア機能が低下することも確認した。今後は腸上皮細胞内に取り込まれた菌体外小胞がバリア機能低下をきたすに至る細胞内シグナル伝達経路および小胞内に含まれる DNA 成分の役割について明らかにする。

[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

真菌部

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(好中球・炎症性単球)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。また、病理学的解析では、*C. albicans* 感染マウスでは網膜・硝子体への真菌浸潤像・炎症細胞集簇像を認めるのに対して、*non-albicans Candida* 感染マウスではこれらの炎症所見を認めなかった。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) ワクチンが、肺常在性記憶型 Th17 細胞 (Lung TRM17) を誘導すること、Lung TRM17 が好中球や多核巨細胞の活性化を介して高病原性クリプトコックス症の病態を改善することを示した。平成 30 年度は、Lung TRM17 の肺内局在を免疫組織化学的手法で解析した。その結果、細気管支と血管が隣接する間質に Lung TRM17 が局在することが分かった。また Lung TRM17 は、抗原非存在下でも IL-17A と IL-17RA を恒常的に発現することが明らかになり、IL-17A 欠損マウスでは、DC ワクチンで誘導される Lung TRM17 が減少し、Lung TRM17 を長期間維持できなかった。このこ

とは、Lung TRM17 の分化や維持に IL-17A が必要であることを示唆している。

[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)、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 ワクチンは、好中球の活性化を介して、本菌の増殖を抑制する。これまでに、新鮮血清存在下で、好中球が *C. gattii* R265 を貪食し殺菌することを示した。平成 30 年度は、殺菌機構を調べる目的で各種阻害剤を供し、殺菌活性に与える影響を調べた。その結果、セリンプロテアーゼ阻害剤で処理した好中球は *C. gattii* や *C. neoformans* に対する殺菌活性が低下した。一方、NADPH オキシダーゼ阻害剤で処理した場合は、*C. neoformans* に対する殺菌活性のみ低下した。両菌の酸化・窒素化ストレス感受性を評価したところ、*C. neoformans* に比べて *C. gattii* は、酸化ストレスや窒素化ストレスに対して耐性であった。これらの結果は、好中球が、セリンプロテアーゼを利用して *C. gattii* を殺菌するモデルを示唆している。

[上野圭吾、柳原尚・大谷淑子・清水公徳(東京理科大 基礎工学部)、金城雄樹、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った。これまでに LMIR3 欠損好中球において一次顆粒成分が増加すること、それに伴って病原性真菌や細菌に対する殺菌活性が亢進することを示した。一次顆粒は、好中球の前駆細胞で生産されることから、平成 30 年度は、LMIR3 の好中球前駆細胞での発現レベルをフローサイトメトリー及びウェスタンブロットで解析した。その結果は、LMIR3 は骨髓球以降、成熟に伴って発現が増加し、細胞表面に露出することが明らかになった。ヒト前骨髓球細胞 HL-60 も定常状態では LMIR3 の発現を認めなかったが、DMSO による分化誘導後には細胞表面に LMIR3 が発現した。一方、好中球を病原体で刺激すると細胞表面の LMIR3

真菌部

の発現は、更に増加するが、ウェスタンブロットで解析した場合、発現総量は刺激前後で同等であった。これらの結果は、細胞内に蓄積されている LMIR3 が、好中球の成熟や活性化に伴って細胞表面に露出するモデルを示唆している。

[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・清水公徳 (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

肺炎は日本人の主な死因の一つであり、肺炎球菌はその起炎菌として最も多くの割合を占める。本研究では肺炎球菌に対する新規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 抗体価の上昇及び長期にわたる抗体価の持続が認められ、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、NKT 細胞において特異的に *Bcl6* 遺伝子を欠損したマウスを用いて、コントロールマウスでは検出される濾胞性ヘルパー NKT 細胞が、NKT 細胞特異的 *Bcl6* 遺伝子欠損マウスでは誘導されないことを明らかにした。またこの欠損マウスではワクチン接種後に胚中心も形成されないことから、*Bcl6* 遺伝子が濾胞性ヘルパー NKT 細胞の分化誘導における責任遺伝子であること、さらにこの濾胞性ヘルパー NKT 細胞が胚中心の形成に直接関与することが示唆された。以上のより、新規肺炎球菌ワクチンによって誘導される濾胞性ヘルパー NKT 細胞が肺炎球菌感染防御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、林崎浩史、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 (富山県衛生研究所)、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。これまでに理化学研究所から提供を受けたキレーターライブラリーの中で数種類について、抗アスペルギルスおよびムーコル活性を有していることが分かった。今後は感染動物実験を立ち上げ、その *in vivo* における有効性を評価していく。

[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 (アゾール系・ポリエン系) 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) *Streptomyces rochei* の詳細ゲノム解析

ポリケチド系抗生物質であるランカサイジンおよびランカマイシンを生産する *S. rochei* ゲノムの詳細解析を行った。完全ゲノム配列の解析により、35 種の二次代謝産物生合成遺伝子群候補を見出し、それらのいくつかを人為的に発現させることにより、アゾキシアルケ

真菌部

ン化合物、ペンタマイシンおよびシトレオジオールの生産を証明した。この結果は、放線菌のゲノムマイニングが、新たな治療薬候補の発見に有用であることを示した。

[石川淳、関塚剛史・黒田誠(病原体ゲノム解析研究センター)、荒川賢治(広島大)]

(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めのウェブツール(2ndFind, <http://biosyn.nih.go.jp/2ndfind/>)を前年度に引き続き運用した。年度内に国内外から 51,678 回の利用があり、前年度より 52%増加した。

[石川淳]

2. 薬剤耐性機構に関する研究

(1) *Aspergillus fumigatus* におけるアゾール耐性メカニズムの解析

A. fumigatus におけるアゾール系抗真菌薬の耐性は、主にその標的タンパクである CYP51 の変異によって付与されているが、この変異がないアゾール耐性株が臨床から分離され問題となってきた。この CYP51 変異以外の耐性に関与するメカニズムを明らかにするために、CYP51 に耐性の変異がないアゾール耐性の臨床分離株を用いて解析を行った結果、耐性に関与すると予想されるゲノム上の領域を得た。感受性株を親株として、この領域を導入した株では、アゾールに対する感受性が親株と比較して上昇したことから、得られた領域は、アゾールに対する耐性化に関与していることが明らかになった。

[星野泰隆、石川淳]

(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、両株の塩基配列比較を行い、ステロールを取り込みに関わる因子の探索を行った。エルゴステロール合成酵素に複数の変異が見つかり、そこからステロール取り込み因子の特定を試みている。

[名木稔、田辺公一(龍谷大・農学部)、山越智、梅山隆、中村茂樹、石川淳、宮崎義継]

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

1. 細菌型チロシンキナーゼに関する研究

黄色ブドウ球菌チロシンキナーゼの触媒サブユニットと調節サブユニットに蛍光タンパクタグを付加し、ヒト培養細胞に発現させて、局在やチロシンキナーゼ活性を調べた。単独で発現させると、触媒サブユニットは細胞質に、調節サブユニットは細胞膜に局在した。共発現させると両者の相互作用が観察され、チロシンキナーゼ活性が上昇した。種々変異体を作製し、キナーゼ活性や相互作用に必要な領域をいくつか特定した。

[深澤秀輔、福山まり、宮崎義継]

真菌部

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 30 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 63 件(菌株数:35 件、臨床検体数:48 件、パラフィン検体数:17 件、抗真菌薬感受性試験依頼数:17 件、行政検査 5 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 0 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 4 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 30 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 64 ロット(アジスロマイシン水和物カプセル 4 ロット、アジスロマイシン水和物散 7 ロット、アジスロマイシン水和物錠 21 ロット、クリンダマイシンリン酸エステル注射液 14 ロット、注射用セフトリアキソンナトリウム 18 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。その結果、アジスロマイシン水和物錠 2 製品が規格を満たさず、「不適合」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]

検定・検査教育講習会への協力

検定検査教育小委員会による講習会の開催に協力

し、平成30年度第2回 継続者向け検定・検査教育講習会を企画、同講習会の講師を務め、外部精度管理事業について説明した。

[宮崎義継、梅山隆、深澤秀輔]

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共同研究を実施した。今年度は、NIHE を介して臨床サンプル(喀痰、VATS、BALF 等)を収集し、クリプトコックス属菌およびカンジダ属菌の分離、収集を行った。それらの分離菌を用い、菌種同定および MLST 解析を行った。また、カンジダ属菌に関しては菌種同定を行った後、抗真菌薬感受性試験を行い、ベトナム国内におけるカンジダ属菌の菌種傾向および耐性発生状況の解明を試みた。また、NIHE の研究員および VMMU 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。[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, Nakamura S, Nagi M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Ogura S, Mitsuki T, Yuasa M, Kaji D, Kageyama K, Nishida A, Taya Y, Shimazu H, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto G, Asano-Mori Y, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. Mica-fungin breakthrough fungemia in patients with hematological disorders. *Antimicrob Agents Chemother.* 62(5). pii:e02183-17, 2018.
- 2) Ikeda-Dantsuji Y, Nakamura S, Ohno H, Inukai T, Nagi M, Ueno K, Umeyama T, Kinjo Y, Yamagoe S, Shibuya K, Miyazaki Y. Intraspecies variation in the efficacy of adjunctive recombinant interferon- γ therapy against crypto-

- coccal meningoencephalitis in mice. *Med Mycol.* 56(3):382-386, 2018.
- 3) Kinjo Y, Takatsuka S, Kitano N, Kawakubo S, Abe M, Ueno K, and Miyazaki Y. Functions of CD1d-Restricted Invariant Natural Killer T Cells in Antimicrobial Immunity and Potential Applications for Infection Control. *Front Immunol.* 6:9:1266, 2018.
 - 4) Sunagawa K, Yagoshi M, Suzuki A, Seki T, Nakamura S, Miyazaki Y, Nakayama T, Hashimoto S, Sugitani M. Cytological and molecular detection of *Scedosporium apiospermum* in a patient treated for a *Mycobacterium avium* complex infection. *Diagn Cytopathol.* 46(7):642-644, 2018.
 - 5) Takatsuka S, Yamada H, Haniuda K, Saruwatari H, Ichihashi M, Renauld JC, and Kitamura D. IL-9 receptor signaling in memory B cells regulates humoral recall responses. *Nat Immunol.* 19(9):1025-1034, 2018.
 - 6) Alshahni MM, Yamada T, Yo A, Murayama SY, Kuroda M, Hoshino Y, Ishikawa J, Watanabe S, Makimura K. Insight into the draft whole-genome sequence of the dermatophyte *Arthroderma vanbreuseghemii*. *Sci Rep.* 11;8(1):15127, 2018.
 - 7) Abe M, Kinjo Y, Ueno K, Takatsuka S, Nakamura S, Ogura S, Kimura M, Araoka H, Sadamoto S, Shinozaki M, Shibuya K, Yoneyama A, Kaku M, Miyazaki Y. Differences in ocular complications between *Candida albicans* and non-*albicans Candida* Infection analyzed by epidemiology and a mouse ocular candidiasis model. *Front Microbiol.* 9:1266, 2018.
 - 8) Ueno K, Urai M, Sadamoto S, Shinozaki M, Takatsuka S, Abe M, Otani Y, Yanagihara N, Shimizu K, Iwakura Y, Shibuya K, Miyazaki Y, Kinjo Y. A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis. *Mucosal Immunol.* 12(1):265-276, 2018.
 - 9) Ueno K, Urai M, Izawa K, Otani Y, Yanagihara N, Kataoka M, Takatsuka S, Abe M, Hasegawa H, Shimizu K, Kitamura T, Kitaura J, Miyazaki Y, Kinjo Y. Mouse LIMR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils. *Sci Rep.* 8(1):17406, 2018.
 - 10) Tanabe K, Bonus M, Tomiyama S, Miyoshi K, Nagi M, Niimi K, Chindamporn A, Gohlke H, Schmitt L, Cannon RD, Niimi M, Lamping E. FK506 resistance of *Saccharomyces cerevisiae* Pdr5 and *Candida albicans* Cdr1 involves mutations in the transmembrane domains and extracellular loops. *Antimicrob Agents Chemother.* 63(1). pii:e01146-18, 2018.
 - 11) Shirasago Y, Fukazawa H, Aizaki H, Suzuki T, Suzuki T, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Abe R, Fukasawa M. Thermostable hepatitis C virus JFH1-derived variant isolated by adaptation to Huh7.5.1 cells. *J Gen Virol.* 99(10):1407-1417, 2018.
 - 12) Koike H, Ashizawa K, Hayashi H, Sakamoto I, Nakamura S, Nishino A, Hayashi T, Uetani M. Takayasu Arteritis Presenting as Unexplained Pulmonary Consolidation: A Case Report. *Vasc Endovascular Surg.* 52(7):579-582, 2018.
 - 13) Mitsuki T, Kimura M, Araoka H, Kageyama K, Takagi S, Yamamoto G, Nakamura S, Miyazaki Y, Uchida N, Yoneyama A, Taniguchi S. Cryptococcal meningitis following umbilical cord blood transplantation, association between the occurrence of cryptococcal infection and tacrolimus discontinuation among allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *J Infect Chemother.* 25(4):289-292, 2018.

真菌部

- 14) Yamairi K, Ido K, Nakamura S, Niki M, Imoto W, Shibata W, Namikawa H, Fujimoto H, Yamada K, Nakamae H, Hino M, Kaneko Y, Miyazaki Y, Kakeya H. Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis caused by *Aspergillus felis*, a cryptic species within the *Aspergillus* section *Fumigati*: A case report. *J Infect Chemother*. 25(4):307-310, 2018.
 - 15) Ueno K, Yanagihara N, Otani Y, Shimizu K, Kinjo Y, Miyazaki Y. Neutrophil-mediated antifungal activity against highly virulent *Cryptococcus gattii* strain R265. *Med Mycol*. doi: 10.1093/mmy/myy153, 2019.
 - 16) Tsuboi M, Nishijima T, Nagi M, Miyazaki Y, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Case Report: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Caused by Disseminated Histoplasmosis in a Venezuelan Patient with HIV and Epstein-Barr Virus Reactivation Who Traveled to Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 100(2):365-367, 2019.
 - 17) Takatsuka S, Yamada H, Haniuda K, Ichihashi M, Chiba J, Kitamura D. DNA Immunization Using in vivo Electroporation for Generating Monoclonal Antibodies Against Mouse IL-9R. *Bio-protocols*. 9(4), 2019.
 - 18) Nakamura S, Iwanaga N, Hara S, Shimada S, Kashima Y, Hayasaka D, Abe K, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Morita K, Kohno S, Mukae H. Viral load and inflammatory cytokine dynamics associated with the prognosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection: An autopsy case. *J Infect Chemother*. 25(6):480-484, 2019.
 - 19) Fukazawa H, Fukuyama M, Miyazaki Y. Expression of Active *Staphylococcus aureus* Tyrosine Kinases in a Human Cell Line. *Bio Pharm Bull*. 2(3):411-416, 2019.
2. 和文発表
 - 1) 宮崎義継 侵襲性真菌症治療の新しい試み。 *Neuroinfection*. 23(1):21-22, 2018.
 - 2) 中村茂樹、宮崎義継 抗菌化学療法入門。感染性疾患の病理。36:59-75, 2018.
 - 3) 梅山隆、宮崎義継 関係法令と策定の手続き。感染性疾患の病理。36:19-22, 2018.
 - 4) 下坂寿希、林悠太、梅山隆、泉敦、木下均、中村茂樹、中山靖子、壇辻百合香、宮崎義継、小川賢二 当院の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* の分子疫学解析。 *日本臨床微生物学雑誌*. 28(3):183-191, 2018.
 - 5) 中村茂樹 肺炎研究の新しい展開。 *臨床と微生物*. 45(4):345-351, 2018.
- ## II. 学会発表
1. 国際学会
 - 1) Otani Y. Synthetic dextrose medium induces *Cryptococcus species* to expose dectin-1 ligands. The 7th Global Network Forum on Infection and Immunity. Chiba, Japan, 2018
 - 2) Ueno K. A dendritic cell based systemic vaccine induces long lived lung resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary cryptococcosis. The 7th Global Network Forum on Infection and Immunity. Chiba, Japan, 2018
 - 3) Takatsuka S, Hayashizaki K, Ueno K, Kubo M, Kinjo Y. The critical role of IL-21+ NKT cells in the formation of germinal center B cells by a protein-based pneumococcal vaccine. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Fukuoka, Japan, 2018
 2. 国内学会等
 - 1) 須原宏造、伊藤達哉、狭川玲、鎌倉栄作、高崎寛司、大場岳彦、原悠、河本涼介、笠原一郎、伊藤栄作、中村茂樹、宮崎義継、磯貝進 器質

真菌部

- 化肺炎を合併した肺ムーコル症の一例。第 229 回日本呼吸器学会関東地方会、2018 年 5 月 26 日、東京
- 2) 青田宏人、高橋秀徳、小田智三、清水誠一郎、中村茂樹、宮崎義継、岩崎吉伸 *Microascus expansus* によるアレルギー性気管支肺真菌症の一例。第 229 回日本呼吸器学会関東地方会、2018 年 5 月 26 日、東京
- 3) 阿部雅広、金城雄樹、上野圭吾、高塚翔吾、賀来満夫、宮崎義継 マウスモデルを用いた *Candida* 眼内炎 (ocular candidiasis) における菌種毎の差異に関する解析。第 24 回真菌症フォーラム、2018 年 5 月 12 日、東京
- 4) 森田 薫、木村俊一、齋藤桐子、早川仁、赤星佑、亀田和明、山本千裕、藤原慎一郎、越智真一、鈴木貫之、山田茂樹、田中亨、大城久、宮崎義継、澁谷和俊、神田善伸 急性白血病に対する同種造血幹細胞移植前後に肺ムーコル症を合併した 4 症例。第 24 回真菌症フォーラム、2018 年 5 月 12 日、東京
- 5) 川久保俊、酒井純、異島優、阿部雅広、高塚翔吾、上野圭吾、名木稔、中村茂樹、榎村浩一、竹山春子、丸山徹、前崎繁文、金城雄樹、宮崎義継 カンジダ属真菌に対する S-ニトロソ化蛋白抗真菌活性の解析。第 24 回真菌症フォーラム、2018 年 5 月 12 日、東京
- 6) 梅山隆、林悠太、下坂寿希、犬飼達也、山越智、名木稔、中村茂樹、小川賢二、宮崎義継 臨床分離されるアゾール耐性アスペルギルス属に対する新しい分子機構検証技術の導入。第 24 回真菌症フォーラム、2018 年 5 月 12 日、東京
- 7) 犬飼達也、梅山隆、山越智、名木稔、中村茂樹、壇辻百合香、宮崎義継 *Aspergillus fumigatus* CrkA が分生子形成に及ぼす影響。第 24 回真菌症フォーラム、2018 年 5 月 12 日、東京
- 8) 中村茂樹 MRSA 感染症について一循環器領域を中心に。C 型肝炎/感染症インターネット講演会、2018 年 5 月 18 日
- 9) 阿部雅広、中村茂樹、満山順一、金城雄樹、賀来満夫、宮崎義継 マウスモデルを用いた *Candida albicans* 播種性感染・眼内炎合併症に対する新規抗真菌薬 T-2307 の有効性評価。第 92 回日本感染症学会総会 第 66 回日本化学療法学会学術集合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 10) 井口成一、水島遼、鎌田啓佑、板倉泰明、吉田敦、鶴沢豊、榎村浩一、宮崎義継、菊池賢 本邦における臨床検体からの *Candida auris* 分離状況。第 92 回日本感染症学会総会 第 66 回日本化学療法学会学術集合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 11) 上野圭吾、金城雄樹、宮崎義継 病原性真菌 *Cryptococcus gattii* の自然免疫回避機構: 莢膜多糖による抗原被覆作用について。第 92 回日本感染症学会総会・第 66 回日本化学療法学会総会合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 12) 梅山隆、犬飼達也、山越智、名木稔、中村茂樹、小川賢二、宮崎義継 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。第 92 回日本感染症学会総会 第 66 回日本化学療法学会学術集合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 13) 木村宗芳、荒岡秀樹、小倉翔、宮崎義継、米山彰子 *Scedosporium aurantiacum* による副鼻腔真菌症の 1 例。第 92 回日本感染症学会総会 第 66 回日本化学療法学会学術集合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 14) 金城雄樹、阿部雅広、上野圭吾、朴貞玉、明田幸宏、賀来満夫、大石和徳、宮崎義継 蛋白ワクチンによる肺炎球菌感染防御効果及び抗体産生誘導機構の解析。第 92 回日本感染症学会総会 第 66 回日本化学療法学会学術集合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 15) 名木稔、田辺公一、上野圭吾、犬飼達也、梅山隆、山越智、中村茂樹、宮崎義継 病原真菌 *Candida glabrata* は細胞外からステロールを取り

真菌部

- 込むことで抗真菌薬耐性となる。第 92 回日本感染症学会総会 第 66 回日本化学療法学会学術集会合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 16) 宮崎義継 多職種による診療が必要な侵襲性真菌症。第 92 回日本感染症学会総会 第 66 回日本化学療法学会学術集会合同学会、2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日、岡山
- 17) 上野圭吾、浦井誠、定本聡太、篠崎稔、大谷淑子、柳原尚、高塚翔吾、阿部雅広、林崎浩史、清水公德、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 (肺常在性記憶型 Th17 細胞による感染制御機構について)。第 29 回日本生体防御学会総会、2018 年 6 月 27-29 日、京都
- 18) 高塚翔吾、川久保俊、仲原真貴子、浦井誠、上野圭吾、林崎浩史、竹山春子、大石和徳、宮崎義継、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 と免疫応答メカニズムの解析。第 29 回日本生体防御学会総会、2018 年 6 月 27-29 日、京都
- 19) 阿部雅広、金城雄樹、上野圭吾、高塚翔吾、定本聡太、篠崎稔、澁谷和俊、賀来満夫、宮崎義継 マウスモデルを用いた *Candida* 眼内炎における菌種毎の発症頻度の差異に関する解析。第 39 回関東医真菌懇話会、2018 年 6 月 16 日、東京
- 20) 中村茂樹、中山靖子、壇辻百合香、犬飼達也、名木稔、梅山隆、山越智、宮崎義継 アスペルギルス症の検査・診断。第 39 回関東医真菌懇話会、2018 年 6 月 16 日、東京
- 21) 中村茂樹 MRSA 感染症の治療—肺炎と菌血症を中心に—。Infection control forum in Shizuoka、2018 年 6 月 26 日、静岡
- 22) 高塚翔吾、山田紘之、羽生田圭、猿渡博、市橋満里奈、金城雄樹、宮崎義継、北村大介 IL-9 は記憶 B 細胞に発現する IL-9R を介して抗体産生を促進する。第 83 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、2018 年 7 月 26-27 日
- 23) 中村茂樹 院内感染の最近の話題～CDI・MRSA・カンジダの話題を含めて～。広島赤十字・原爆病院平成 30 年度第 1 回感染管理研修会、2018 年 8 月 24 日、広島
- 24) 阿部雅広、中村茂樹、満山順一、金城雄樹、賀来満夫、宮崎義継 カンジダ眼内炎マウスモデルでの *Candida albicans* 播種性感染・眼内炎に対する抗真菌薬 T-2307 の有効性の検討。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 25) 上野圭吾、大谷淑子、柳原尚、清水公德、定本聡太、篠崎稔、澁谷和俊、金城雄樹、宮崎義継 *Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症～基礎研究における最新の話～。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 26) 上野圭吾、定本聡太、篠崎稔、大谷淑子、柳原尚、阿部雅広、清水公德、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ワクチンとその感染制御作用、第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 27) 大谷淑子、上野圭吾、柳原尚、清水公德、宮崎義継、金城雄樹 病原性真菌 *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖による抗原被覆作用。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 28) 名木稔、田辺公一、上野圭吾、犬飼達也、山越智、梅山隆、中村茂樹、宮崎義継 病原真菌 *Candida glabrata* は細胞外のステロールを取り込むことで抗真菌薬耐性となる。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 29) 星野泰隆、宮崎義継 アスペルギルス・フミガタスのアゾール系抗真菌薬耐性株の解析。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 30) 柳原尚、上野圭吾、大谷淑子、清水公德、宮崎義継、金城雄樹 好中球による高病原性真菌 *Cryptococcus gattii* に対する殺菌機構。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 31) 森田薫、木村俊一、齋藤桐子、早川仁、赤星佑、亀田和明、山本千裕、藤原慎一郎、越智真一、鈴木貴之、山田茂樹、田中亨、大城久、宮崎義

真菌部

- 継、澁谷和俊、神田善伸 急性白血病に対する同種造血幹細胞移植前後に肺ムーコル症を合併した4症例。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 32) 犬飼達也、梅山隆、宇田晶彦、青山俊弘、中山浩伸、栃木直文、篠崎稔、渋谷和俊、星野泰隆、高塚翔吾、阿部雅広、山越智、名木稔、中村茂樹、宮崎義継 *Aspergillus fumigatus* の血清存在下の生育に關与する因子の探索と病原性への影響。第 62 回日本医真菌学会総会、2018 年 9 月 8-9 日、東京
- 33) Yosi Nindita、稲田晋宣、Amirudin Akhmad Fauzi、手島愛子、見崎裕也、Rukman Muslimin、石川淳、木梨陽康、荒川賢治 *Streptomyces rochei* 7434AN4 株の線状ゲノムの全塩基配列決定。第 33 回日本放線菌学会大会、2018 年 9 月 11-12 日、東京
- 34) 犬飼達也、梅山隆、山越智、宇田晶彦、星野泰隆、高塚翔吾、阿部雅広、栃木直文、篠崎稔、渋谷和俊、名木稔、壇辻百合香、中村茂樹、宮崎義継 *Aspergillus fumigatus* の血清存在下の生育に必須な因子の同定と病原性解析。第 12 回アスペルギルス研究会、2018 年 9 月 22 日、東京
- 35) 中村茂樹 侵襲性カンジダ症診断の現状と今後の展望。第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2018 年 10 月 24-26 日、東京
- 36) 宮崎義継 侵襲性真菌症の基礎知識。第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2018 年 10 月 24 日-26 日、東京
- 37) 壇辻百合香、中村茂樹、東祥嗣、阿部雅広、上野圭吾、梅山隆、山越智、宮崎義継 パラフィン包埋試料を用いた真菌 DNA 検出状況に関する検討。第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2018 年 10 月 24 日-26 日、東京
- 38) 平野龍一、三橋達郎、中村茂樹、宮崎義継、大西基喜、北澤淳一 関節リウマチを基礎疾患に有し、COPD の増悪下に発症した *Rhodotorula mucilaginosa* による真菌血症の一例。第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2018 年 10 月 24 日-26 日、東京
- 39) 酒井純、山本慧、西田裕介、中村茂樹、植松和嗣、宮崎義継、大野秀明 多発空洞を呈し、L-AMB で軽快した肺ムーコル症の一例。第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2018 年 10 月 24 日-26 日、東京
- 40) 阿部雅広、金城雄樹、上野圭吾、高塚翔吾、定本聡太、篠崎稔、澁谷和俊、賀来満夫、宮崎義継 *Candida albicans* 眼内炎マウスモデルの構築及び同モデルを用いた眼内炎発症機序に関する解析。第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、2018 年 10 月 24 日-26 日、東京
- 41) 壇辻百合香、中村茂樹、中山靖子、橋本ゆき、東祥嗣、犬飼達也、阿部雅広、名木稔、高塚翔吾、上野圭吾、星野泰隆、梅山隆、山越智、宮崎義継 真菌検査における最近 3 年間の糸状菌の菌種同定状況。第 30 回日本臨床微生物学会総会、2019 年 2 月 1-3 日、東京
- 42) 中村茂樹 咽頭炎の原因菌。第 30 回日本臨床微生物学会総会、2019 年 2 月 1-3 日、東京
- 43) 深澤秀輔 ヒト培養細胞株を用いた黄色ブドウ菌チロシンキナーゼの解析。日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月 20-23 日、千葉

真菌部