

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：真菌感染症の病態解明及び検査・治療法の確立とサーベイランスに関する研究

2. 研究開発代表者： 河野 茂（長崎大学）

3. 研究開発の成果

(1) ガイドラインに関して：

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」を発行した。

トランスランス感染症対策のために患者向けガイドライン及び医科向けガイドラインの発刊・改定を行った。

(2) サーベイランスに関して：

輸入真菌症の発生動向調査を行い、発生動向の解析・検討を行った。ヒストプラズマ症では国内感染を強く疑う症例や、medical tourism で来日中に診断された症例が確認された。

環境真菌による施設内感染が存在することが明らかになり、環境整備の重要性が示唆された。

造血幹細胞移植領域における侵襲性真菌感染症のサーベイランスを行った。*Candida* による真菌血症のサーベイランスを行い、その臨床像を検討した。

東邦大学医療センター大森病院病理診断科のホームページを開設し、他施設症例に関する真菌症病理診断支援システムを運用し、46 件の病理組織学的診断支援を行った。

金沢医大皮膚科でも、他施設から分離菌株の同定のサービスを行った（2014 年の同定件数は 194 件）。

皮膚真菌症の診療に携わる皮膚科医の診療能力の向上と教育の効率化を図るため、全国医育機関の皮膚科教授 117 名に対するアンケート調査を行った。その結果、真菌同定、診療の情報、講習会に対するニーズが高いことが判明した。

(3) 真菌感染症の診断法に関して：

T. tonsurans 株の形態的迅速同定法として、硬膜孢子様構造物の確認が有用であることを明らかにした。

TOF-MS を用いた *Malassezia* 同定のためのデータベースを開発し、その臨床的有用性を論文発表した。

ムーコル症の原因真菌からシグナルシークエンスストラップ法にて得られた未知の候補抗原 A を検出する ELISA キットの測定条件の最適化後、動物実験モデル感染血清中の抗原 A を測定した。その結果、非感染マウスと比較して感染マウス血清中には抗原 A の抗原価が高い傾向が認められた。

ヒストプラズマ症の新規診断法として、新規遺伝子をターゲットにした (nested) real-time PCR 法の開発を行い、基礎研究及び臨床検体を用いた検証実験に成功した。

A. fumigatus 感染症において、菌体外蛋白質 Y69 をターゲットとする新しい診断系構築を目的としてサンドイッチ ELISA 系の構築を行った。また、侵襲性肺アスペルギルス症マウスモデルを用いて Y69 蛋白質が病原性に関与することを見出した。

Aspergillus 属、*Scedosporium* 属、および接合菌の補助診断法として各菌株に特異的な新規プローブを用いた ISH 法を開発した。

(4) 病態の解明：

クリプトコックスの主要なタンパク抗原である Mannoprotein 98 (MP98) に特異的な T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子を高発現するトランスジェニック (Tg) マウス (CnT-II) の作製に世界に先駆けて成功した。卵白アルブミン (OVA) 遺伝子を導入したクリプトコックス株を作製し、OVA に特異的な TCR を高発現した Tg マウス (OT-II) を用いることでクリプトコックス感染に対する免疫応答機構の解析を実施した。独自に開発した 2 つのモデルを用いることで、クリプトコックス症の免疫病態の解析を進めることができた。

C. glabrata において多剤耐性を獲得する新たな遺伝子変異を同定し、どのような細胞内情報伝達経路を介してその表現型を呈するのか、分子生物学的なメカニズムを解明した。*C. glabrata* に特有の小胞体ストレス応答機序を発見し、それが薬剤耐性や病原性に関与していることを明らかにした。

(5) 新規抗真菌薬の開発に関して：

創薬研究を進めるための基盤を作り、シーズ開発へ向けたスハイスルーブットスクリーニングによって、カンジダなどの病原真菌に活性を示す候補化合物を複数同定した。

4. その他