

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：酵母様真菌感染症の病原性解明と疫学・診断法・制御法の研究
2. 研究開発代表者：宮崎 義継
3. 研究開発の成果

医療の高度化による易感染宿主の増加に伴い、深在性真菌症の罹患率は増加している。特にカンジダ、クリプトコックス、トリコスポロンなどの酵母様真菌は、本邦の血液・脳脊髄液から分離培養される病原体の上位を占め、予後不良であることが知られている。本研究班では多様化する酵母様真菌感染症に、迅速かつ柔軟に対応するため、臨床的・基礎的研究を統合した多角的アプローチを行い、画期的なイノベーション創出による酵母様真菌感染症の克服を目的とする。

臨床研究グループでは、疫学情報から酵母様真菌感染症の発症・重症化因子を同定することを目的とし、下記の研究を遂行した。

- ① 診療ガイドラインに基づく治療の有用性の前方視・後方視的検証：カンジダ血症治療についてガイドラインのkey項目をマネジメントバンドルとしてprospectiveに実施した。対象はカンジダ血症92例で、バンドル遵守（全項目達成）は治療成功を高める独立した因子（オッズ比 17.7, 95% CI 1.5-208.0）だった。
- ② 移植領域におけるカンジダ血症の情報収集と臨床的解析：肝移植後患者 279 例をレビューし、晩期発症の侵襲性真菌感染症（IFI）は7例（2.5%）、2例が酵母様真菌血症、5例が侵襲性肺アスペルギルス症であった。また、①術前のステロイド使用、②術後早期の血流感染、③術後早期の再手術が有意な晩期発症の侵襲性肺アスペルギルス症のリスク因子だった。
- ③ クリプトコックス症の疾患感受性遺伝子の同定解析：非 HIV 患者・クリプトコックス症患者 59 例について MBL 遺伝子の SNPs 解析が終了し、SNPs が無いことを証明した。その後、Dectin-1 と TLR2 遺伝子の SNPs 解析も行ったが、SNPs は認められなかった。
- ④ 播種性クリプトコックス症の発生動向調査：平成 26 年第 39 週～平成 27 年第 37 週の間に、感染症サーベイランスシステムに登録された播種性クリプトコックス症 123 例を解析した。解析結果は IASR 2015 年 10 月号に公表した。

基盤研究グループでは、酵母様真菌感染症の難治化に関連する宿主免疫応答や病原因子および薬剤耐性に関する研究を行った。

- ① *C. gattii* 等の病原酵母の莢膜・細胞壁構造と宿主免疫応答の解析：高病原性 *Cryptococcus gattii* の免疫原性について類縁種の *C. neoformans* と比較したところ、*C. gattii* はサイトカイン産生を誘導しにくく、その違いは莢膜多糖構造の差異に起因する可能性が示唆された。
- ② *C. gattii* の薬剤耐性機構の遺伝学的解析：*C. gattii* のアゾール感受性低下に薬剤排出系の関与が示唆され、3 種の耐性候補遺伝子を見出した。また、血液検体から分離された *Candida* 属菌より、アゾール系およびキャンディン系抗真菌薬耐性菌を見出した。
- ③ *C. glabrata* の薬剤耐性機構の解明：キャンディン耐性株に関する情報収集とキャンディン耐性臨床分離株の FKS 遺伝子の解析を行った。海外でも報告のあるキャンディン耐性化変異が国内のキャンディン耐性臨床分離株からも見出された。
- ④ 病原性酵母の病原因子、耐性化機構および分子疫学に関する研究：病原真菌 *Trichosporon* に対する抗真菌薬感受性試験を実施したところ、約 5% はアゾール薬に耐性を示した。標的部位に対する遺伝子 *ERG11* を解析したところ、耐性株ではアミノ酸変異を認めた。またバイオフィーム状態で特異に発現する遺伝子を見いだした。
- ⑤ 病理組織学的確定診断と宿主免疫反応の病理解析：主にカンジダ症として記録されていた二形性酵母血流感染症剖検例 59 例に対してカンジダ特異的プローブおよび新規開発したトリコスポロン特異的プローブを用いた ISH 検索を行った。23 の試料でいずれかのシグナルが検出され、その内 17.4% がトリコスポロン感染症であった。

結論

医療の進歩と易感染宿主の増加によって、酵母様真菌感染症の罹患率は増加している。さらに新興感染症である *C. gattii* 感染症や薬剤耐性菌の増加などによる難治化も深刻である。これまでの研究で、酵母様真菌の実態と重症化機序が明らかになりつつあり、今後は診療ガイドラインや行政施策策定への応用、革新的治療法・診断法の確立を目指し研究を推進する。