

(様式 10)

【16fk0108310j0003】

平成 29 年 5 月 31 日

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名：(日本語) 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
(英 語) Development research in novel diagnostics and management for invasive yeast infections

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 真菌部 部長 宮崎 義継
所属 役職 氏名：(英 語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Chemotherapy and Mycoses, Department director, Yoshitsugu Miyazaki

実 施 期 間：平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名：(日本語)
(英 語)

補助事業分担者
所属 役職 氏名：(英 語)

成果の概要 (総括研究報告)

- ① **播種性クリプトコックス症の実態解明:** 2014 年 10 月～2016 年 9 月に届け出のあった全国の播種性クリプトコックス症 248 例について解析を行った。罹患率、死亡率ともに 60 歳以上の高齢者で高く、明らかな免疫不全を有さない播種性クリプトコックス症患者は 70 例 (28.2%) に認められた (2015 年 9 月までの解析結果は病原微生物検出情報 2015 年 10 月号で公表)。
- ② **カンジダ診療ガイドラインの検証:** カンジダ血症に対するマネジメントの中で特に重要な項目を選択したバンドルを prospective に使用した場合の有用性を検討した。カンジダ血症 98 例中、早期死亡 6 例を除く 92 例を対象とした。治療成功は 93.5%、28 日死亡は 8.7%、バンドルの遵守率は 59.8% であり、多変量解析の結果、「バンドルの遵守」は治療成功を高める独立した因子 (98.2% vs 86.5%, オッズ比 (OR) 17.7, 95% CI 1.5-208.0) だったが、28 日目死亡では有意な差は認められなかった (5.5% vs 13.5%, p=0.260)。
- ③ **移植領域における難治性カンジダ症の原因解析:** 肝移植症例 269 例中 15 例 (5.6%) に侵襲性真菌感染症の合併が認められた。その発症リスク因子として、術前からの免疫抑制、術後の長期腹腔内ドレン留置、複数回のステロイドパルス療法、再開腹術の実施、菌血症発症の既往が挙げられた。またカンジダ血症 9 例中 5 例は抗真菌薬予防投与下に発症していた。
- ④ **クリプトコックス症の疾患感受性遺伝子の探索:** 非 HIV クリプトコックス症患者 59 例 (一部、遺伝

- 子については35例)についてMBL、TLR9、TLR2、Dectin-1、Dectin-2遺伝子のSNPs解析を行ったが、特異的なSNPsの同定には至らなかった。また47例についてIFNGR2遺伝子のSNPs解析を行ったところ、1症例にrs2834213およびrs1059293の2領域にSNPを認める症例を認めた。
- ⑤ **酵母様真菌感染症の新規迅速診断法の開発と精度向上**: 先行研究で*C. albicans*と*Trichosporon*spp.特異的PNAプローブを開発した。既存の二形性酵母血流感染症剖検パラフィン包埋組織73例のうち、30例(約40.8%)に特異的シグナルを検出した。さらにIn Situ Hybridization (ISH)法によるトリコスプロン症の発生頻度を検討し、30例中8例が*Trichosporon*spp.による感染症であった。
- ⑥ **酵母様真菌感染症の重症化に関わる新規病原因子と病態の解明**: 1) 高病原性*C. gattii*の重症化機構の解明と予防ワクチンの開発: i) *C. gattii* JP02株は*C. neoformans*H99株と比較しマウス肺感染モデルにおいてより致死的であり、Th1系免疫の誘導および病理学的な肉芽腫形成に乏しかった。ii) 高病原性*C. gattii*はインターフェロン- γ 活性化マクロファージによる貪食機構をも回避することが明らかとなった。iii) *C. gattii* 荚膜欠損株と前培養したマウス樹状細胞を静注したマウスでは、引き続く高病原性*C. gattii*感染に対しコントロール群より有意にTh1免疫が誘導され感染予防効果を発揮することが明らかとなった。2) カンジダ感染症の病原性解析: *C. glabrata*において、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ATG32依存性に鉄欠乏条件で活性化され、病原性に関係することを明らかにした。3) 真菌バイオフィルム形成阻害法の開発: i) 抗細菌薬ミノサイクリンが*Candida* BF形成を抑制する。ii) *Candida albicans*のステロイド受容体を破壊することでBF形成が阻害された。iii) *Trichosporon asahii*のBF形成特異遺伝子をRNA-seqにより同定した。
- ⑦ **抗真菌薬耐性の新規メカニズムの同定および耐性真菌の疫学**: 1) *C. gattii*のアゾール低感受性機構の解明: アゾール低感受性株では感受性株より薬剤排出能が亢進しており、これに関連する薬剤排出関連遺伝子3遺伝子を同定した。2) *C. glabrata*のキャンディン耐性機構の解明: キャンディン系薬耐性の新規メカニズムとして、キャンディンの標的であるFKS遺伝子の組み換えによるアミノ酸変異機構を発見した。3) 耐性真菌の動向: 2009年から2015年までの血液検体分離酵母様真菌155株の抗真菌薬感受性を検討し、*C. glabrata*において複数抗真菌薬の高度耐性菌が見出された。また、クロモアガ一法で*C. glabrata*と同定された30株の遺伝子同定の結果、2株が*C. guilliermondii*との誤同定であり、いずれもキャンディン低感受性株であった。
- ⑧ **既存薬による病原因子抑制に基づいた新規治療戦略の開発**: マクロライド系抗菌薬と高病原性*C. gattii*を共培養した結果、莢膜形成抑制作用を確認した。また莢膜の菲薄化により好中球貪食殺菌に対する感受性が亢進し、マクロファージによる炎症性サイトカイン産生量も増加した。
- ① **Nationwide surveillance of disseminated cryptococcosis**: We analyzed the 248 cases of disseminated cryptococcosis reported from October 2014 to September 2016. Both mortality and morbidity are high in the elderly population (≥ 60 years old), and 70 cases (28.2%) did not have the immunosuppressive underlying diseases (The analysis results of cases reported until September 2015 were published on the Infectious Agents Surveillance Report (IASR).
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/1969-source/mycosis/idsc/iasr-topic/5997-tpc428-j.html>).
- ② **Verification of clinical practice guideline of candidemia**: The 92 cases of candidemia were prospectively analyzed to elucidate the utility of the ACTIONs bundles selected as especially important factors for the management of candidemia. The treatment success rate, 28 days mortality rate, and adherence rate were 93.5%, 8.7%, and 59.8%, respectively. Multivariable analysis showed the implementation of ACTIONs bundles is independent risk factor for treatment success (98.2% vs 86.5%, OR, 17.7; 95% CI, 1.5-208.0), however no significant difference was observed in the 28 days mortality.
- ③ **Case analysis of refractory candida infection in the organ transplant patients**: 15/269 (5.6%) cases received liver transplant was developed to the invasive fungal infection. The independent risk factors were pre-surgical immunosuppression, prolonged abdominal drainage, multiple steroid pulse therapy, re-laparotomy, history of

bacteremia, furthermore 5/9 cases of candidemia were occurred under the antifungal prophylaxis.

- ④ **Identification of disease susceptibility genes response for cryptococcosis in the non-HIV population.** The single-nucleotide polymorphism (SNPs) of mannose-binding lectin, TLR9, TLR2, and Dectin-1/2 of 59 cases of non-HIV cryptococcosis were analyzed however no SNPs were identified. We found a case in the 47 non-HIV cryptococcosis, which has two SNPs (rs2834213 and rs1059293) within the IFNGR2 gene.
- ⑤ **Development of novel diagnostic method and accuracy enhancement:** We constructed the novel peptide nucleic acid (PNA) probe specifically binding to the *Trichosporon* spp. 40.8 % (30/73) formalin-fixed and paraffin-embedded tissue samples of the dimorphic fungal bloodstream infection was reacted by these probes, and discriminated the 8 cases of *Trichosporon* spp. infection from the 22 cases of candidiasis.
- ⑥ **Investigation of the virulence factor and mechanisms related to the severe yeast fungal infection:** 1) Molecular mechanism of the severe infection due to highly virulent *C. gattii* and development of novel protective vaccine: i) The mice infected with *C. gattii* exhibited shorter survival and fewer inflammatory cells in the lung than control mice infected with *C. neoformans*. ii) Highly virulent *C. gattii* can evade the phagocytic capacity by rIFN-gamma activated macrophages. iii) Intravenously administration of pre-activated dendritic cells by acapsular *C. gattii* promoted the accumulation of cytokine-producing lymphocytes and the development of multinucleated giant cells that engulfed fungal cells were associated with the protection against pulmonary infection with *C. gattii*. 2) Identification of the virulence factors associated to the severe candidiasis: Mitophagy in *C. glabrata* occurs ATG32 dependent in an iron-poor host tissue environment, and it may contribute to the longevity of cells, mitochondrial quality control, and pathogenesis. 3) The novel findings contributing for inhibiting the fungal biofilm formation. i) Minocycline inhibited the biofilm formation of *Candida albicans*. ii) The biofilm formation of *C. albicans* was inhibited by disrupting the steroid receptor. iii) We identified specific genes for biofilm formation of *Trichosporon* spp. by RNA sequencing.
- ⑦ **Molecular investigation of novel mechanism related to antifungal resistance:** 1) Investigation of the azole resistance of *C. gattii*. The azole low susceptible strain up-regulated the drug efflux capacity compared to susceptible strain, and we successfully identified the 3 genes which are crucial for the drug efflux system of *C. gattii*. 2) Investigation of the echinocandin resistance of *C. glabrata*. We found a novel FKS gene conversion correlated with echinocandin resistance of *C. glabrata*. 3) Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from the blood stream infection. Some highly antifungal resistant *C. glabrata* were isolated from 155 yeast strains obtained from the blood stream infection during 2009 to 2015. Furthermore 2 of 30 strains identified as *C. glabrata* by CHROMagar culture plate were misidentified as *Candida guilliermondii* and those strains showed highly resistance to echinocandins.
- ⑧ **Effective utilization of exiting antimicrobial agents for controlling yeast infection:** Clarithromycin inhibited the capsule formation of highly virulent *C. gattii* and promoted the clearance by host innate immunity.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 6 件、国際誌 12 件)

1. Sato K, Oinuma KI, Niki M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Asai K, Yamada K, Hirata K, 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. 2017, doi: 10.1093/mmy/myw146.
2. 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, Ishikawa 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 Chmemother.* 2017, 61, pii:e0179-16.
- 3. Higashi Y, Nakamura S, Ashizawa N, Oshima K, Tanaka A, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Pulmonary Actinomycosis Mimicking Pulmonary Aspergilloma and a Brief Review of the Literature. *Intern Med.* 2017, 56, 449-453.
 - 4. Kajihara T, Nakamura S, Iwanaga N, Oshima K, Hirano K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Hattori N, Kohno N, Kohno S, Mukae H. Comparative efficacies of daptomycin, vancomycin, and linezolid in experimental enterococcal peritonitis. *J Infect Chemother.* 2017, pii: S1341-321X (16) 30262-8.
 - 5. Oshima K, Nakamura S, Iwanaga N, Takemoto K, Miyazaki T, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. Efficacy of High-Dose Meropenem (Six Grams per Day) in Treatment of Experimental Murine Pneumonia Induced by Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016, 61, pii: e02056-16.
 - 6. Ueno K, Urai M, Ohkouchi K, Miyazaki Y, Kinjo Y. Dendritic Cell-Based Vaccine Against Fungal Infection. *Methods Mol Biol.* 2016, 1403, 537-49.
 - 7. Urai M, Kaneko Y, Ueno K, Okubo Y, Aizawa T, Fukazawa H, Sugita T, Ohno H, Shibuya K, Kinjo Y, Miyazaki Y. Evasion of Innate Immune Responses by the Highly Virulent *Cryptococcus gattii* by Altering Capsule Glucuronoxylomannan Structure. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016, 5:101. doi: 10.3389/fcimb.2016.00101.
 - 8. Nagi M, Tanabe K, Nakayama H, Ueno K, Yamagoe S, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y. Iron-depletion promotes mitophagy to maintain mitochondrial integrity in pathogenic yeast *Candida glabrata*. *Autophagy.* 2016, 12, 1259-71.
 - 9. Ashizawa N, Nakamura S, Ide S, Tashiro M, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Successful Treatment of Aspergillus Empyema Using Open Window Thoracostomy Salvage Treatment and the Local Administration of an Antifungal Agent. *Intern Med.* 2016, 55, 2093-9.
 - 10. Nakamura S, Iwanaga N, Seki M, Fukudome K, Oshima K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Toll-Like Receptor 4 Agonistic Antibody Promotes Host Defense against Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice. *Infect Immun.* 2016, 84;1986-93.
 - 11. Akahori Y, Miyasaka T, Toyama M, Matsumoto I, Miyahara A, Zong T, Ishii K, Kinjo Y, Miyazaki Y, Saito S, Iwakura Y, Kawakami K. Dectin-2-dependent host defense in mice infected with serotype 3 *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Immunol.* 2016, 17:1. doi: 10.1186/s12865-015-0139-3.
 - 12. Miyasaka T, Watanabe Y, Akahori Y, Miyamura N, Ishii K, Kinjo Y, Miyazaki Y, Liu T-Y, Uemura Y, Kawakami K. Human CD4- CD8- invariant natural killer T cells promote IgG secretion from B cells stimulated by cross-linking of their antigen receptors. *World J Vaccines.* 2016, 6, 34-41.
 - 13. 中村茂樹、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、迎 寛、河野 茂. 宿主免疫を考慮した呼吸器感染症の新治療戦略 -マクロライド系薬と Toll 様受容体アゴニストの抗感染症作用に着目して-. *The Japanese Journal of Antibiotics.* 2016, 69, 91-100.
 - 14. 中村茂樹、宮崎義継. 真菌の種類・性質 そもそも真菌（カビ）とはどのような病原体か. 感染対策 ICT ジャーナル. 2016, 11, 97-101.
 - 15. 中村茂樹、上野圭吾、宮崎義継. クリプトコックス症の菌種による病態の違いと治療戦略. 化学療法の領域, 2016, 32;90-97.
 - 16. 中村茂樹、宮崎義継. 難治性呼吸器感染症の病態解明と抗菌薬のみに依存しない新規治療戦略の開発. 化学療法の領域, 2016, 32;126-134.
 - 17. 宮崎義継、中村茂樹、壇辻百合香、福田恵子、梅山 隆、浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹. クリ

プトコックス症の診断と治療. 呼吸器内科. 2016, 30;204-206.

18. 中村茂樹、宮崎義継. 重要な真菌症の臨床一治療を中心として一アスペルギルス症. 臨床と微生物. 2016, 43;45-51.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 播種性クリプトコックス症の発生動向調査, 口頭, 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, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
2. 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-, ポスター, 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, 濵谷和俊, 宮崎義継, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
3. 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, 口頭, 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, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
4. 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性オートファジー (マイトファジー) が病原性に及ぼす影響, 口頭, 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, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
5. 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, 口頭, 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, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
6. 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, 口頭, 金子幸弘, 梅山隆, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
7. *Aspergillus fumigatus* のバイオフィル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, ポスター, 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, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
8. *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, ポスター, 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, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
9. 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ミ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～, 口頭, 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, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
10. 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, 口頭, 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, 濵谷和俊, 金城雄樹, 宮崎義継, 第 37 回関東医真菌懇話会, 2016/6/18, 国内.
11. 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, 口頭, 中村茂樹, 壇辻百合香, 名木稔, 梅山隆, 山越智, 宮崎義継, 第 23 回マクロライド新作用研究会, 2016/7/29-30, 国内.
12. 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～, 口頭, 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, 第 27 回 日本生体防御学会総会, 2016/7/7-9, 国内.
13. 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?- 口頭, 上野圭吾, 浦井誠, 栃木直文, 篠崎稔, 高塚翔吾, 濵谷和俊, 宮崎義継, 金城雄樹, 第 27 回 日本生体防御学会総会, 2016/7/7-9, 国内.

14. *Cryptococcus gattii* の免疫からの回避に関する分子機構, 口頭, 金子幸弘, 浦井 誠, 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 濵谷和俊, 杉田 隆, 大野秀明, 宮崎義継, 第 3 回日本医真菌学会関西支部「深在性真菌症研究会, 2016/9/10, 国内.
15. Iron-depletion promotes mitophagy in pathogenic yeast *Candida glabrata*, ポスター, Minoru Nagi, Koichi Tanabe, Hironobu Nakayama, Keigo Ueno, Satoshi Yamagoe, Takashi Umeyama, Hideaki Ohno, Yoshitsugu Miyazaki, 14th International Congress of Yeasts, 2016/9/11-15, 国内.
16. 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?, 口頭, 上野圭吾, 金城雄樹, 浦井誠, 栄木直文, 篠崎稔, 清水公徳, 亀井克彦, 大野秀明, 二木芳人, 濵谷 和俊, 宮崎義継, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
17. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択性オートファジーと病原性, 口頭, 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, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
18. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択性オートファジー (マイトファジー) が病原性に及ぼす影響, 口頭, 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, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
19. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は免疫誘導性の低い莢膜多糖をもつ, ポスター, 浦井誠, 上野圭吾, 金子幸弘, 大久保陽一郎, 杉田隆, 大野秀明, 濵谷和俊, 金城雄樹, 宮崎義継, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
20. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下における菌糸生育に関する因子の同定, ポスター, 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, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
21. 今話題のアスペルギルス基礎研究は?, 口頭, 梅山隆, 犬飼達也, 山越智, 名木稔, 中村茂樹, 宮崎義継, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
22. 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～, 口頭, 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, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
23. 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, 口頭, 上野圭吾, 金城雄樹, 二木芳人, 宮崎義継, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
24. *Aspergillus fumigatus* 隠蔽種の NGS 解析による抗真菌薬耐性の原因解明, 口頭, 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, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
25. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下でのバイオフィルム形成に関する真菌側因子の制御に向けた検討, 口頭, 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, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
26. 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, 口頭, 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, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
27. *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖の構造と免疫原性に関する検討, 口頭, 金子幸弘, 浦井誠, 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 濵谷和俊, 杉田 隆, 大野秀明, 宮崎義継, 第 59 回日本感染症学会中日

本地方会学術集会, 2016/11/24-26, 国内.

28. *Cryptococcus gattii* の宿主免疫回避機構の解析, 口頭, 浦井 誠, 上野圭吾, 相澤朋子, 金城雄樹, 宮崎義継, 第 15 回微生物研究会, 2016/11/5, 国内.
29. 肺炎球菌蛋白経鼻ワクチンによる肺炎球菌感染防御効果～インフルエンザ続発性の肺炎球菌感染防御効果も含めて～, 口頭, 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, 第 86 回 日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2016/11/24-26, 国内.
30. 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, 口頭, 塙辻百合香, 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, 第 28 回日本臨床微生物学会総会, 2017/1/20-22, 国内.
31. 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, 口頭, 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, 第 51 回 緑膿菌感染症研究会, 2017/2/10-11, 国内.
32. メロペネム耐性綠膿菌に対する高用量メロペネム(6g/日)投与の有効性, 口頭, 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, 第 51 回 緑膿菌感染症研究会, 2017/2/10-11, 国内.
33. 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, 口頭, 上野圭吾, 浦井誠, 大谷淑子, 阿部雅広, 高塚翔吾, 清水公徳, 片岡紀代, 斎藤典子, 宮崎義継, 金城雄樹, 第 90 回 日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.
34. 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, 口頭, 上野圭吾, 浦井誠, 高塚翔吾, 阿部雅広, 大谷淑子, 清水公徳, 宮崎義継, 金城雄樹, 第 90 回 日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.
35. 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, ポスター, 大谷淑子, 上野圭吾, 浦井誠, 清水公徳, 片岡紀代, 斎藤典子, 宮崎義継, 金城雄樹, 第 90 回 日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.
36. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択性オートファジーと病原性, 口頭, 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, 第 90 回 日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. バイキンズワールド, 中村茂樹, 犬飼達也, 宮崎義継, 金子幸弘, サイエンスアゴラ, 2017/11/5-6, 国内
- 2.

(4) 特許出願

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 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
(英 語) Development research in novel diagnostics and management for invasive yeast infections

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 真菌部 主任研究官 中村茂樹

所属 役職 氏名 : (英 語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Chemotherapy and Mycoses, Senior researcher , Shigeki Nakamura

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究課題名 : (日本語)
(英 語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名 : (英 語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者 : 国立感染症研究所 真菌部 宮崎義継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 11 件、国際誌 10 件)

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, Ishikawa 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 Chmoothier*. 2017, 61, pii:e0179-16.

2. Higashi Y, Nakamura S, Ashizawa N, Oshima K, Tanaka A, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Pulmonary Actinomycosis Mimicking Pulmonary Aspergilloma and a Brief Review of the Literature. *Intern Med*. 2017, 56, 449-453.
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*. 2017. doi: 10.1093/jac/dkx020.
4. Kajihara T, Nakamura S, Iwanaga N, Oshima K, Hirano K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Hattori N, Kohno N, Kohno S, Mukae H. Comparative efficacies of daptomycin, vancomycin, and linezolid in experimental enterococcal peritonitis. *J Infect Chemother*. 2017, pii: S1341-321X(16)30262-8.
5. Oshima K, Nakamura S, Iwanaga N, Takemoto K, Miyazaki T, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. Efficacy of High-Dose Meropenem (Six Grams per Day) in Treatment of Experimental Murine Pneumonia Induced by Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016, 61, pii: e02056-16.
6. Yoshida M, Takazono T, Tashiro M, Saijo T, Morinaga Y, Yamamoto K, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Sawai T, Nishino T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S. Recurrent *Streptococcus agalactiae* Toxic Shock Syndrome Triggered by a Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor. *Intern Med*. 2016, 55, 3211-3214.
7. Nishikawa H, Miyazaki T, Nakayama H, Minematsu A, Yamauchi S, Yamashita K, Takazono T, Shimamura S, Nakamura S, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H. Roles of vacuolar H⁺-ATPase in the oxidative stress response of *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res*. 2016, 16, pii: fow054.
8. Hirayama T, Takazono T, Horai Y, Tashiro M, Saijo T, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Izumikawa K, Yanagihara K, Kawakami A, Kohno S. Pulmonary Nocardiosis Caused by Nocardia concava with a Literature Review. *Intern Med*. 2016, 55, 1213-7.
9. Ashizawa N, Nakamura S, Ide S, Tashiro M, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Successful Treatment of Aspergillus Empyema Using Open Window Thoracostomy Salvage Treatment and the Local Administration of an Antifungal Agent. *Intern Med*. 2016, 55, 2093-9.
10. Nakamura S, Iwanaga N, Seki M, Fukudome K, Oshima K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S. Toll-Like Receptor 4 Agonistic Antibody Promotes Host Defense against Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice. *Infect Immun*. 2016, 84, 1986-93.
11. 中村茂樹、インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎の重症化メカニズム. 感染症, 2017, 47, 22-31.
12. 中村茂樹、壇辻百合香、宮崎義継. カンジダ症、アスペルギルス症、接合菌症. 臨床と微生物, 2016, 44, 45-50.
13. 中村茂樹、泉川公一、柳原克紀、宮崎義継、迎 寛、河野 茂. 宿主免疫を考慮した呼吸器感染症の新治療戦略 -マクロライド系薬と Toll 様受容体アゴニストの抗感染症作用に着目して-. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2016, 69, 91-100.
14. 中村茂樹、宮崎義継. 真菌の種類・性質 そもそも真菌（カビ）とはどのような病原体か. 感染対策 ICT ジャーナル. 2016, 11, 97-101.
15. 中村茂樹、上野圭吾、宮崎義継. クリプトコックス症の菌種による病態の違いと治療戦略. 化学療法の領域, 2016, 32;90-97.

16. 中村茂樹、宮崎義継. 難治性呼吸器感染症の病態解明と抗菌薬のみに依存しない新規治療戦略の開発. 化学療法の領域, 2016, 32;126-134.
17. 宮崎義継、中村茂樹、壇辻百合香、福田恵子、梅山 隆、浦井 誠、上野圭吾、金城雄樹. クリプトコックス症の診断と治療. 呼吸器内科, 2016, 30, 204-206.
18. 中村茂樹、宮崎義継. 重要な真菌症の臨床一治療を中心として一アスペルギルス症. 臨床と微生物, 2016, 43, 45-51.
19. 中村茂樹、自然免疫賦活による難治性呼吸器感染症の制御. 最新医学, 2016, 71, 104-111.
20. 中村茂樹、感染症;現状の問題点と未来への展望 インフルエンザと肺炎球菌の重複感染. 臨床と微生物, 2016, 43, 80-84.
21. 中村茂樹、肺炎球菌感染症の病態と新規予防法の開発一マクロライドと Toll 様受容体作動薬の可能性一. Progress in medicine, 2016, 36, 101-109.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 播種性クリプトコックス症の発生動向調査, 口頭, 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, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
2. マクロライド療法の今後の展開, 口頭, 中村茂樹, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
3. 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一肺炎球菌感染症を中心に一, 口頭, 中村茂樹, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
4. 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性オートファジー(マイトファジー)が病原性に及ぼす影響, 口頭, 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, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/15-16, 国内.
5. 深在性真菌症診断の実際と菌種同定の重要性, 口頭, 中村茂樹, 第 22 回真菌症フォーラム, 2016/5/21, 国内.
6. MRSA 感染症の現状と課題, 口頭, 中村茂樹, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
7. 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, 口頭, 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, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
8. *Aspergillus fumigatus* のバイオフィルム形成と抗真菌薬感受性に関与する真菌側因子の制御に向けた検討, ポスター, 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, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
9. 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ミ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～, 口頭, 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, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
10. 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, 口頭, 中村茂樹, 壇辻百合香, 名木稔, 梅山隆, 山越智, 宮崎義継, 第 23 回マクロライド新作用研究会, 2016/7/29-30, 国内.
11. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択性オートファジーと病原性, 口頭, 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, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
12. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択性オートファジー (マイトファジー) が病原性に及ぼす影響, 口頭, 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, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.

13. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下における菌糸生育に関する因子の同定, ポスター, 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, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
14. 今話題のアスペルギルス基礎研究は? 口頭, 梅山隆, 犬飼達也, 山越智, 名木稔, 中村茂樹, 宮崎義継, 第 60 回 日本医真菌学会総会, 2016/10/1-2, 国内.
15. 真菌検査の実態と課題, 口頭, 中村茂樹, 第 240 回 ICD 講習会, 2016/10/2, 国内.
16. 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～, 口頭, 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, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
17. 新規の抗真菌薬, 口頭, 中村茂樹, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
18. 肺炎球菌の病態から考える新規治療戦略, 口頭, 中村茂樹, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
19. *Aspergillus fumigatus* 隠蔽種の NGS 解析による抗真菌薬耐性の原因解明, 口頭, 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, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
20. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下でのバイオフィルム形成に関する真菌側因子の制御に向けた検討, 口頭, 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, 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合同学会, 2016/10/26-28, 国内.
21. 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, 口頭, 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, 第 28 回日本臨床微生物学会総会, 2017/1/20-22, 国内.
22. 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, 口頭, 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, 第 51 回 緑膿菌感染症研究会, 2017/2/10-11, 国内.
23. メロペネム耐性綠膿菌に対する高用量メロペネム(6g/日)投与の有効性, 口頭, 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, 第 51 回 緑膿菌感染症研究会, 2017/2/10-11, 国内.
24. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択性オートファジーと病原性, 口頭, 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, 第 90 回 日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. バイキンズワールド, 中村茂樹, 犬飼達也, 宮崎義継, 金子幸弘, サイエンスアゴラ, 2016/11/5-6, 国内

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Clarification of pathogenicity and investigation for epidemiology, diagnosis, and management in the infection caused by yeast like fungus

研究開発担当者 (日本語) 医学部・教授・竹末 芳生

所属 役職 氏名：(英語) Hyogo College of Medicine, Faculty of medicine、Professor, Yosio Takesue
Department of Infection prevention and Control, Hyogo College of Medicine

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 外科領域における難治性カンジダ症の原因解析

開発課題名：(英語) Cause analyses of refractory candidiasis in surgical field

研究開発分担者 (日本語) 医学部・教授・竹末 芳生

所属 役職 氏名：(英語) Hyogo College of Medicine, Faculty of medicine、Professor, Yosio Takesue
Department of Infection prevention and Control, Hyogo College of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所真菌部 宮崎義継 総括研究報告を参照。

カンジダ血症98例中、早期死亡6例を除く92例を対象とした。治療成功は93.5%、28日死亡は8.7%、重症度の指標としたAPACHE IIスコアの中央値は11、75th percentile値は18だった。バンドルの遵守率は59.8%であり、多変量解析の結果、「バンドルの遵守」は治療成功を高める独立した因子(98.2% vs 86.5%, オッズ比(OR) 17.7, 95% CI 1.5-208.0)だったが、28日目死亡では有意な差は認められなかった(5.5% vs 13.5%, p=0.260)。患者背景では、「重症度(APACHEIIスコア>18)」が治療効果(OR 0.02, 95% CI 0.01-0.29)、および28日死亡(OR 11.1, 95% CI 1.57-78.1)、「肝障害」が28日死亡(OR 9.7, 95% CI 1.45-65.3)に影響を与える独立した因子であった。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 1 件)

<国内>

- 植田 貴史、竹末芳生、中嶋 一彦、一木 薫、土井田 明弘、和田 恭直、山田久美子、土田 敏恵、高橋 佳子、石原 美佳、内野基、池内浩基、侵襲性カンジダ症に対して診断・治療ガイドラインバンド (ACTIONs Bundle 2014) を用いた治療成績の評価. 日本外科感染症学会雑誌 2016, 13, 25-34.

<国外>

- Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, Kohno S. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. J Antimicrob Chemother. 2015;70:587-93

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 兵庫医科大学病院におけるカンジダ血症の診断・治療- ACTIONs Bundle 2014 を retrospective/prospective に用いた際の評価、口頭、植田貴史、竹末芳生、中嶋一彦 その他、第 89 回日本感染症学会総会・学術講演会 2015/4/17、国内
- 兵庫医科大学病院での侵襲性カンジダ症のエンピリック治療の診断・治療-ACTIONs Bundle2014 を用いた評価、口頭、植田貴史、竹末芳生、中嶋一彦 その他、第 63 回日本化学療法学会総会、2015/6/5、国内
- Management Bundles for Candidemia: The Impact of Compliance on Clinical Outcomes in Patients Excluding Early Death, Poster, Takashi Ueda, Yoshio Takesue, Kazuhiko Nakajima, et al. 53st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2015/9/19. 国外
- 兵庫医科大学病院におけるカンジダ血症の診断・治療- ACTIONs Bundle 2014 を用いた評価、口頭、植田貴史、竹末芳生、中嶋一彦 その他、第 28 回日本外科感染症学会総会、2015/12/2、国内
- Ocular Candidiasis in Patients with Candidemia. Oral Session, Takashi Ueda, Yoshio Takesue, Kazuhiko Nakajima, Kaoru Ichiki, Akihiro Doita, Yasunao Wada, Toshie Tsuchida, Yoshiko Takahashi, Mika Ishihara, Takeshi Kimura. 56th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2016/6/17, 国外
- Beta-D-Glucan as an Early Marker of Clinical Response in Patients with Candidemia, Poster Session, K. Nakajima, Yoshio Takesue, Takashi Ueda, Kaoru Ichiki, Yasunao Wada, Akihiro Doita, Toshie Tsuchida. 56th ICAAC 2016.6/18, 国外
- 兵庫医科大学病院におけるカンジダ血症の診断・治療- 重症度を含めた ACTIONs Bundle 2014 の評価、口頭発表、植田 貴史、竹末 芳生、中嶋 一彦、一木 薫、土井田 明弘、和田 恭直、土田 敏恵、高橋 佳子、石原 美佳、木村 健、第 64 回日本化学療法学会総会 2016/6/10、国内
- 兵庫医科大学病院におけるカンジダ性眼病変の検討、口頭発表、植田 貴史、竹末 芳生、中嶋 一彦、一木 薫、土井田 明弘、和田 恭直、土田 敏恵、高橋 佳子、石原 美佳、木村 健.第 64 回日本化学療法学会総会 2016/6/11、国内
- カンジダ血症における早期臨床効果の評価マーカーとしての β -D-glucan 値の変動、口頭ワークショップ、中嶋一彦、竹末芳生、植田貴史、一木薰、石川かおり、和田恭直、土田敏恵、第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会 2016/11/25、国内
- カンジダ血症例における β -D-グルカン値の感度と背景因子との関連性、口頭ワークショップ、

中嶋一彦, 竹末芳生, 植田貴史, 一木薰, 石川かおり, 和田恭直, 土田敏恵.第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会、第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第64回日本化学療法学会西日本支部総会 2016/11/25、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Development research in novel diagnostics and management
for invasive yeast infections

研究開発担当者 (日本語) 東邦大学医学部医学科病院病理学講座 教授 濵谷和俊
所属 役職 氏名 : (英語) Toho University, Department of Surgical Pathology, School
of Medicine, Faculty of Medicine, Professor, Kazutoshi Shibuya

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名 : (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者 : 国立感染症研究所真菌部 部長 宮崎 義継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3 件、国際誌 1 件)
 1. 栃木直文, 濵谷和俊. 深在性真菌症の病因となる各種真菌の形態学的特徴と有用な染色法. 呼吸器内科. 2016, 30(3):262-7.
 2. 島村剛, 宮前亜紀子, 今井絢美, 平柳こず恵, 岩永知幸, 久保田信雄, 濱谷和俊. 外用爪白癬治療薬の特性比較. Medical Mycology Journal. 2016, 57J, 141-7.
 3. Kohno S, Tamura K, Niki Y, Izumikawa K, Oka S, Ogawa K, Kadota J, Kamei K, Kanda Y, Kiuchi

T, Shibuya K, Takakura S, Takata T, Takesue Y, Teruya K, Tokimatsu I, Fukuda T, Maesaki S, Makimura K, Mikamo H, Mitsutake K, Miyazaki Y, Mori M, Yasuoka A, Yano K, Yamanaka N, Yoshida M. Executive Summary of Japanese Domestic Guidelines for Management of Deep-seated Mycosis 2014. Medical Mycology Journal. 2016, 57E, 117-63.

4. Ando T, Tochigi N, Gocho K, Moriya A, Ikushima S, Kumashita T, Takemura T, Shibuya K. Pathophysiological Implication of Computed Tomography Images of Chronic Pulmonary Aspergillosis. Japanese Journal of Infectious Disease. 2016, 69, 118-26.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, 口頭, 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, 瀧谷和俊, 宮崎義継, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016/4/16, 国内.
2. パラフィン包埋組織を用いた慢性肺糸状菌症原因菌種判定の試み, 口頭, 栃木直文, 篠崎稔, 定本聰太, 石渡誉郎, 若山恵, 根本哲生, 牧野崇, 大塚創, 伊豫田明, 瀧谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内.
3. 呼吸器細胞診検体中に検出された真菌とその診断的意義について, 口頭, 若山恵, 篠崎稔, 栃木直文, 石渡誉郎, 江嶋梢, 二本柳康博, 定本聰太, 密田亜希, 根本哲生, 瀧谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内.
4. 剖検例を用いたクリプトコックス症の病理学的解析, 口頭, 石渡誉郎, 二本柳康弘, 定本聰太, 江嶋梢, 栃木直文, 密田亜希, 篠崎稔, 若山恵, 根本哲生, 瀧谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 2016, 国内.
5. In situ hybridization 法による二形成酵母血流感染症の多施設共同後方視的発生動向調査, 口頭, 定本聰太, 若山恵, 石渡誉郎, 篠崎稔, 二本柳康博, 江嶋梢, 密田亜希, 栃木直文, 根本哲生, 瀧谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内.
6. アスペルギルス胸膜炎の 1 例, 口頭, 二本柳康博, 石渡誉郎, 定本聰太, 江嶋梢, 栃木直文, 若山恵, 根本哲生, 後町杏子, 本間栄, 瀧谷和俊, 真菌症フォーラム第 22 回学術集会, 2016/5/20, 国内.
7. 真菌症の病理学的断面 - 形態による診断と病態解析の意味-, 口頭, 瀧谷和俊, 第 37 回関東医真菌懇話会, 2016/6/18, 国内.
8. 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, 口頭, 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, 瀧谷和俊, 金城雄樹, 宮崎義継, 第 37 回関東医真菌懇話会, 2016/6/18, 国内.
9. 深在性真菌症に係る病理学の彷徨, 口頭, 瀧谷和俊, 第 49 回老年者造血器疾患研究会, 2016/6/25, 国内.

10. 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？, 口頭, 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, 第 27 回日本生体防御学会学術集会, 2016/7/7, 国内.
11. 侵襲性真菌症の病理, 口頭, 澁谷和俊, 木曜に肺癌を読む会, 2016/7/14, 国内.
12. 糸状菌を中心とした真菌の組織侵襲性について, 口頭, 澁谷和俊, アムビゾーム発売 10 周年記念講演会 in 大阪, 2016/9/17, 国内.
13. 深在性真菌症の病理診断最新事情, 口頭, 澁谷和俊, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
14. 中枢神経カンジダ症, 口頭, 中山晴雄, 栃木直文, 篠崎稔, 若山恵, 澁谷和俊, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
15. 予後を左右する中枢神経糸状菌症, 口頭, 栃木直文, 中山晴雄, 澁谷和俊, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
16. In situ hybridazation 法のための *Aspergillus terreus* 特異的 BNA プローブの開発, 口頭, 村山聰明, 木村雅友, 明見能成, 蛇澤晶, 篠崎稔, 若山恵, 澁谷和俊, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
17. 二形成酵母感染症の病理診断に関する in situ hybridazation 法の有用性の検討, 口頭, 定本聰太, 若山恵, 篠崎稔, 二本柳康博, 江嶋梢, 密田亜希, 栃木直文, 根本哲生, 澁谷和俊, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
18. 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？, 口頭, 上野圭吾, 金城雄樹, 浦井誠, 栃木直文, 篠崎稔, 清水公徳, 亀井克彦, 大野秀明, 二木芳人, 澁谷和俊, 宮崎義継, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
19. 高病原性 *Cryptococcus gatti* は免疫誘導性の低い莢膜多糖をもつ, 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, 口頭, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 2016, 国内.
20. 消化管真菌症に関する病理組織学的検討, 口頭, 篠崎稔, 根本哲生, 若山恵, 栃木直文, 村山聰明, 澁谷和俊, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
21. 5%ルリコナゾール爪外用液の製剤特性, 口頭, 島村剛, 宮前亜紀子, 今井絢美, 長谷川奈美, 久保田信雄, 澁谷和俊, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/2, 国内.
22. *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖の構造と免疫原性に関する検討, 口頭, 金子幸弘, 浦井誠, 上野圭吾, 金城雄樹, 澁谷和俊, 杉田隆, 大野秀明, 宮崎義継, 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会,

2016/11/26, 国内.

23. 真菌検査法の up to date 真菌症診断の病理診断におけるピットフォール, 口頭, 澁谷和俊, 第 28 回 日本臨床微生物学会総会・学術集会 日本医真菌学会合同シンポジウム, 2017/1/21, 国内.
24. Evasion of Immune Response by highly Virulent Cryptococcus gatti, 口頭, Miyazaki Y, Urai M, Ueno K, Nakamura S, Umeyama T, Fukuda K, Kaneko Y, Shibuya K, Sugita T, Ohno H, Kinjo Y, 10th International Conference on Cryptococcus and Cryptococcosis. 2017/3/29, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

・該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Development research in novel diagnostics and management for invasive yeast infections

研究開発担当者 (日本語) 明治薬科大学 薬学部 杉田隆

所属 役職 氏名 : (英語) Meiji Pharmaceutical University, Faculty of Pharmaceutical Science, Professor, Takashi Sugita

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名 : (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者 : 国立感染症研究所・真菌部・宮崎義継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 7 件)

- Urai M, Kaneko Y, Ueno K, Okubo Y, Aizawa T, Fukazawa H, Sugita T, Ohno H, Shibuya K, Kinjo Y, Miyazaki Y. Evasion of innate immune responses by the highly virulent *Cryptococcus gattii* by altering capsule glucuronoxylomannan structure. *Frontiers Microbiology* **5**, 101, 2016.
- Ichikawa T, Cho O, Sugita T, Ishibashi Y, Ikeda R. Comparative Analysis of Extracellular Polymeric Substances from *Cryptococcus gattii* VGIIa Strain Isolated for the First Time in Japan. *Med. Mycol. J.* **57**, E1-7, 2016.
- Okabe M, Sugita T, Kinoshita K, Koyama K. Macrolides from a Marine-Derived Fungus, *Penicillium meleagrinum* var. *viridiflavum*, Showing Synergistic Effects with Fluconazole against Azole-Resistant *Candida albicans*. *J. Nat. Prod.* **79**, 1208–1212, 2016.

4. Sriswasdi S, Takashima M, Manabe R, Ohkuma M, Sugita T, Iwasaki W. Global deceleration of gene evolution following recent genome hybridizations in fungi. *Genome Research* **26**, 1081-1090, 2016.
5. Cho O, Ichikawa T, Kurakado S, Takashima M, Manabe R, Ohkuma M, Sugita T. Draft Genome Sequence of the Causative Antigen of Summer-Type Hypersensitivity Pneumonitis, *Trichosporon domesticum* JCM 9580. *Genome Anouncement* **4**, e00651-16, 2016.
6. Unno M, Cho O, Sugita T. Inhibition of *Propionibacterium acnes* lipase activity by the antifungal agent ketoconazole. *Microbiol Immunol*. **61**, 42-44, 2017
7. Kurakado S, Takatori K, Sugita T. Minocycline inhibits the *Candida albicans* budded-to-hyphal-form transition and biofilm formation. *Jpn J Infect Dis*. doi: 10.7883/yoken.JJID.2016.369. 2017

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Fungal microbiota, 口頭、Sugita T, 14th International Conference of Yeasts, 2016/09, 国内
2. *Lactobacillus* Supernatant Inhibits Hyphae and Biofilm Formation of *Candida albicans*. ポスター、Matsuda Y, Cho O, Ogishima O, Sugita T, 6th Asia Pacific Society for Medical Mycology (APSMM) Congress, 2016/10, 国外
3. 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、ポスター、浦井 誠、金子幸弘、田辺公一、梅山 隆、山越 智、上野圭吾、金城雄樹、大野秀明、杉田 隆、宮崎義継、第37回関東医真菌懇話会、2016/06、国内
4. *Candida parapsilosis* に対する免疫抑制薬タクロリムスのアポトーシス作用、ポスター、張 音実、小高隆寛、倉門早苗、杉田 隆、第37回関東医真菌懇話会、2016/06、国内
5. 病原真菌の新しい命名 一病原酵母を中心に一、口頭、杉田 隆、第60回日本医真菌学会総会・学術大会、2016/9、国内
6. 病原真菌等 120 株のドラフトゲノムの公開とこれに基づく *Trichosporon* 属の全ゲノム系統樹、口頭、高島昌子、杉田 隆、第60回日本医真菌学会総会・学術大会、2016/9、国内
7. タクロリムスの *Candida parapsilosis* に対するアポトーシス作用とタクロリムス耐性株の RNA-Seq 解析、ポスター、張 音実、倉門早苗、杉田 隆、第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会、2016/9、国内
8. *Trichosporon asahii* の Biofilm 形成にカチオンが与える影響、ポスター、倉門早苗、杉田 隆、第60回日本医真菌学会総会・学術大会、2016/9、国内
9. *Lactobacillus* 培養上清が示す *Candida albicans* の菌糸形成抑制作用、ポスター、松田祐子、張 音実、杉田 隆、荻島大貴、第60回日本医真菌学会総会・学術大会、2016/9、国内
10. カルシニューリン阻害薬タクロリムスが *Trichosporon asahii* に与える影響、ポスター、高田慎太郎、張 音実、倉門早苗、杉田 隆、第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会、2016/9、国内
11. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は免疫誘導性の低い莢膜多糖をもつ、ポスター、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、第60回日本医真菌学会総会・学術大会、2016/9、国内
12. トリコスプロン属酵母ハイブリッドゲノムにおける遺伝子進化速度の低下、ポスター、岩崎涉、Sriswasdi S、高島昌子、眞鍋理一郎、大熊盛也、杉田 隆、第 11 回日本ゲノム微生物学会年会、2017/3、国内
13. ゲノムデータに基づく *Trichosporonales* 目の系統解析、ポスター、高島昌子、Sriswasdi S、西村祐貴、眞鍋理一郎、杉田 隆、遠藤力也、岩崎涉 大熊盛也、第 11 回日本ゲノム微生物学会年会、2017/3、国内

14. Arthroconidia contribute to biofilm formation by the pathogenic fungus *Trichosporon asahii*、ポスター、倉門早苗、千葉亮太、佐藤千聖、杉田 隆、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3、国内
15. アゾール耐性 *Candida albicans* に対する抗真菌活性物質の探索、ポスター、岡部風葉、岡部未来、木下 薫、杉田 隆、小山清隆、日本薬学会第 137 年会、2017/3、国内
16. 病原性酵母 *Trichosporon asahii* のバイオフィルム形成に寄与する形態および微量元素の影響、ポスター、千葉亮太、佐藤千聖、倉門早苗、杉田 隆、日本薬学会第 137 年会、2017/3、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Development research in novel diagnostics and management for invasive yeast

研究開発担当者：(日本語) 大学院医歯薬学総合研究科 教授 泉川 公一

所属役職氏名：(英語) Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Professor Koichi IZUMIKAWA

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究：(日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者：(日本語)

所属役職氏名：(英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所 宮崎 善継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌6件、国際誌19件)

英文

1. Oshima K, Nakamura S, Iwanaga N, Takemoto K, Miyazaki T, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. Efficacy of high-dose Meropenem (six grams per day) in treatment of experimental murine pneumonia induced by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 61(1), e02056-16, 2016
2. Kohno S, Tamura K, Niki Y, Izumikawa K., Oka S, Ogawa K, Kadota J, Kamei K, Kanda Y, Kiuchi T, Shibuya K, Takakura S, Takata T, Takesue Y, Teruya K, Tokimatsu I, Fukuda T, Maesaki S, Makimura K,

- Mikamo H, Mitsutake K, Miyazaki Y, Mori M, Yasuoka A, Yano K, Yamanaka N, Yoshida M. Executive summary of Japanese domestic guidelines for management of deep-seated mycosis 2014. *Med Mycol* J. 57(4):E117-E163, 2016
3. Hanada M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kakugawa T, Obase Y, Kozu R, Senju H, Izumikawa K, Mukae H, Kohno S: Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease. *Respirology* 21(6): 1088-1093, 2016
 4. Ashizawa N, Nakamura S, Ide S, Tashiro M, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S: Successful treatment of aspergillus empyema using open window thoracostomy salvage treatment and the local administration of an antifungal agent. *Intern Med* 55(15): 2093-2099, 2016
 5. Harada T, Ishimatsu Y, Hara A, Morita T, Nakashima S, Kakugawa T, Sakamoto N, Kosai Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S: Premedication with clarithromycin is effective against secondary bacterial pneumonia during influenza virus infection in a pulmonary emphysema mouse model. *J Pharmacol Exp Ther* 358(3): 457-463, 2016
 6. Mizoguchi K, Nakamura Y, Sano K, Sato S, Ikegami Y, Motoshima K, Takemoto S, Ogawara D, Senju H, Sugasaki N, Ikeda T, Yamaguchi H, Nakatomi K, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H: Pharmacokinetic parameters of gefitinib predict efficacy and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Cancer Chemother Pharmacol* 72(2): 377-382, 2016
 7. Tashiro M, Fushimi K, Takazono T, Kurihara S, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Tashiro T, Kohno S, Izumikawa K: A mortality prediction rule for non-elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 16(1): 39-39, 2016
 8. Kurihara S, Satoh A, Yu F, Hayasaka D, Shimojima M, Tashiro M, Saijo T, Takazono T, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Saijo M, Morita K, Kohno S, Izumikawa K: The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome: An epidemiological study in Nagasaki, Japan. *J Infect Chemother* 22(7): 461-465, 2016
 9. Nakamura S, Iwanaga N, Seki M, Fukudome K, Oshima K, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Miyazaki Y, Mukae H, Kohno S: Toll-like receptor 4 agonistic antibody promotes host defence against chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Infect Immun* 84(7): 1986-1993, 2016
 10. Nishikawa H, Miyazaki T, Nakayama H, Minematsu A, Yamaguchi S, Yamashita K, Takazono T, Shimamura S, Nakamura S, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H: Roles of vacuolar H⁺-ATPase in the oxidative stress response of *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res* 16(5): fow054, 2016
 11. Hirayama T, Takazono T, Horai Y, Tashiro M, Saijo T, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Izumikawa K, Yanagihara K, Kawakami A, Kohno S: Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia concava* with a literature review. *Intern Med* 55(9): 1213-1217, 2016
 12. Kaku N, Morinaga Y, Takeda K, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K: Antimicrobial and immunomodulatory effects of tedizolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine model of hematogenous pulmonary infection. *Int J Med Microbiol* 306(6): 421-428, 2016
 13. Takazono T, Sawai T, Tashiro M, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Suyama N, Izumikawa K, Kakeya H, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S: Relapsed pulmonary cryptococciosis during tumor necrosis factor α inhibitor treatment. *Intern Med* 55(19): 2877-2880, 2016
 14. Yoshida M, Takazono T, Tashiro M, Saijo T, Morinaga Y, Yamamoto K, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki

- T, Sawai T, Nishino T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S: Recurrent *Streptococcus agalactiae* toxic shock syndrome triggered by a tumor necrosis factor- α inhibitor. Intern Med 55(21): 3211-3214, 2016
15. Abe S, Obata Y, Oka S, Koji T, Nishino T, Izumikawa K: Chondroitin sulfate prevents peritoneal fibrosis in mice by suppressing NF- κ B activation. Med Mol Morphol 49(3): 144-53, 2016
 16. Ogawa Y, Sato M, Tashiro M, Miyazaki M, Nagata K, Takahashi N, Kasahara K, Izumikawa K, Yano H, Mikasa K: Rapid development of a mycotic aneurysm of the intracranial artery secondary to *Scedosporium apiospermum* sinusitis. Med Mycol Case Rep 14: 30-32, 2016
 17. Takeda K, Imamura Y, Takazono T, Yoshida M, Ide S, Hirano K, Tashiro M, Saijo T, Kosai K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Tsukamoto M, Miyazaki T, Tashiro T, Kohno S, Yanagihara K, Izumikawa K. The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients co-infected with nontuberculous mycobacteria. Med Mycol. 54(2): 120-7, 2016
 18. Izumikawa K. Clinical features of severe or fatal *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Front Microbiol. 7:800, 2016
 19. Izumikawa K. Recent advances in chronic pulmonary aspergillosis. Respir Investig. 54(2):85-91, 2016

邦文

1. 泉川欣一, 長谷川麻衣子, 峰松明日香, 泉川公一:長崎県島原半島における肺結核の疫学的、臨床的検討.長崎医学会雑誌. 91(2) : 102-109, 2016
2. 河野 茂, 門田淳一, 田中裕士, 宮下修行, 松瀬厚人, 泉川公一, 尾内一信:成人肺炎マイコプラズマ感染症に対するクラリスロマイシンの有効性の検討.日本呼吸器学会誌.5(2):64-70, 2016
3. 東 祥嗣, 中村茂樹, 朝野寛視, 井手昇太郎, 高園貴弘, 宮崎泰可, 泉川公一, 柳原克紀, 山本善裕, 河野 茂:キャピリア MAC 抗体検査の精度評価と患者背景の臨床的検討.結核.91(2):27-32, 2016
4. 山口 峻, 曽山 明彦, 日高 匡章, 夏田 孔史, 釘山 統太, 原 貴信, 今村 一步, 岡田 恵美, 大野 慎一郎, 北里 周, 藤田 文彦, 田代 将人, 黒木 保, 泉川公一, 江口 晋: 帯状疱疹ウイルスによる急性咽頭炎に対して術前治療を行った後に生体肝移植を施行し良好な経過を得た1例. 移植 51(2-3): 218-221, 2016
5. 塚本千絵, 小佐井康介, 志岐直美, 寺坂陽子, 今村政信, 賀来敬仁, 田代将人, 塚本美鈴, 栗原慎太郎, 泉川公一, 迎 寛, 柳原克紀: 当院における血液培養検査推進キャンペーンとその効果. 環境感染誌 31(4): 241-246, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. カルバペネム耐性腸内細菌の危機管理、CRE のアウトブレイク対応、口頭、泉川公一、第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会共同開催、2016/11/24、国内
2. 熊本地震災害時の感染症と感染対策 被災地における感染症アウトブレイクに対する対応の実際 ～DICT 制度の必要性～ 口頭、泉川公一、第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 64 回日本化学療法学会西日本支部総会共同開催、2016/11/24、国内
3. Chronic pulmonary aspergillosis and azole resistance、口頭、泉川公一、6th Asia Pacific

Society of Medical Mycology、2016/10/26、国外

4. 薬剤耐性時代における呼吸器真菌症、口頭、泉川公一、第 77 回日本呼吸器学会・日本結核病学会・日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会 九州支部 夏季学術講演会、2016/7/23、国内
5. 長崎大学病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌によるアウトブレイクと散発例への対応、口頭、泉川公一、第 64 回日本化学療法学会総会 2016/6/10、国内
6. ガイドライン up to date -深在性真菌症の診断・治療 GL2014 発刊から 2 年たった今- 呼吸器内科の立場から、口頭、泉川公一、第 22 回 真菌症フォーラム、2016/5/21、国内
7. グローバル時代の感染症とその対策 ～長崎大学病院における自験例と取り組み～、口頭、泉川公一、第 15 回日本旅行医学会大会、2016/4/16、国内
8. Chronic Cavitary Pulmonary Aspergillosis、口頭、泉川公一、26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases、2016/4/9、国外
9. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌によるアウトブレイク対応の実際、口頭、泉川公一、第 31 回日本環境感染学会、2016/2/19、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Development research in novel diagnostics and management
for invasive yeast infections

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学 准教授
高倉 俊二
(英語) Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Medicine,
Kyoto University Graduate School of Medicine

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 移植領域における難治性カンジダ症の原因解析
開発課題名 : (英語) Analyses of Risk and Predictive Factors of Intractable Invasive
Candidiasis in Area of Transplantation

研究開発分担者

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者 : 国立感染症研究所真菌部 部長 宮崎 義継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国際誌 1 件)

1. Sato A, Kaido T, Iida T, Yagi S, Hata K, Okajima H, Takakura S, Ichiyama S, Uemoto S. Bundled strategies against infection after liver transplantation: Lessons from multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Liver Transpl. 2016, 22, 436-45.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. *Candida* 属における血液培養検出率および RAISUS ANY を用いた感受性試験の検討について, 口頭, 濱野京子, 橋口武史, 高倉俊二, 一山智, 第 65 回日本医学検査学会学術集会, 2016/9/4, 国内
2. 真菌感染症における臨床検査の重要性, 口頭, 高倉俊二, 第 65 回日本医学検査学会学術集会, 2016/9/4, 国内
3. 当院における *Candida glabrata* 血症分離株に対するミカファンギン感受性の評価, 口頭, 高倉俊二, 濱野京子, 橋口武史, 伊藤航人, 中野哲志, 山本正樹, 松村康史, 長尾美紀, 一山智, 第 3 回日本医真菌学会関西支部 深在性真菌症研究会, 2016/9/10, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語)新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語)Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語)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
(英語)Development research in novel diagnostics and management for invasive yeast infections

研究開発担当者 (日本語)大阪市立大学大学院 医学研究科細菌学 教授 金子幸弘

所属 役職 氏名：(英語)Graduate School of Medicine, Department of Bacteriology, Professor, Yukihiro Kaneko

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立感染症研究所・真菌部・宮崎義継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 0件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 浦井誠, 金子幸弘, 上野圭吾, 大久保陽一郎, 相沢朋子, 深沢秀輔, 杉田 隆, 大野秀明, 渋谷和俊, 金城雄樹, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は莢膜多糖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.
2. 金子幸弘, 浦井 誠, 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 渋谷和俊, 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」. 42614, 2016 年, 大阪.

3. 浦井 誠, 上野圭吾, 金子幸弘, 大久保陽一郎, 濵谷和俊, 杉田 隆, 大野秀明, 宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は莢膜多糖を変化させ宿主免疫応答を回避する免疫誘導性の低い莢膜多糖を持つ. 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.
4. 金子幸弘, 浦井 誠, 上野圭吾, 金城雄樹, 大久保陽一郎, 濵谷和俊, 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 64 回日本化学療法学会西日本支部総会、第 59 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、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.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英 語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英 語) Development research in novel diagnostics and management for invasive yeast infections

研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 真菌部 部長 宮崎義継

所属 役職 氏名 : (英 語) National Institute of Infectious Diseases, Department of Chemotherapy and Mycoses, Department director, Yoshitsugu Miyazaki

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分 担 研 究 (日本語) 薬剤耐性に関わる遺伝子の同定と機能解析

開 発 課 題 名 : (英 語) Genetic analysis of antifungal resistant yeast

研究開発分担者 (日本語) 昭和大学 薬学部 臨床薬学講座 感染制御薬学部門 准教授 石野敬子

所属 役職 氏名 : (英 語) Showa University of Pharmacy, Department of clinical pharmacy, Division of infection Control Sciences, Associate Professor, Keiko Ishino

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者 : 国立感染症研究所・真菌部・宮崎義継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 1 件)

1. Maeda M., H. Shoji T., Shirakura, Takuma T., Ugajin K., Fukuchi K., Niki Y., Ishino K. Analysis of Staphylococcal Toxins and Clinical Outcomes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Biol Pharm Bull 39: 1195-1200, 2016
2. 路昭欣、前田真之、大戸祐治、岩柳美波、馬場俊之、吉田仁、金子堯一、茅野博行、小林洋一、石野敬子 カルバペネム系抗菌薬投与患者における抗菌薬適正使用の評価因子の探索 昭和学士会雑誌 76 : 498-504, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Association between superantigenic toxin gene and protein in isolated from patient with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia, ポスター, Maeda M., Shoji H., Shirakura T., Takuma T., Fukuchi K., Niki Y., Ishino K. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2016年4月, Amsterdam, Netherlands、国外
2. 血液由来 MRSA の薬剤感受性および遺伝子型の経年変化, ポスター, 石野敬子、前田真之、小司久志、白倉哲郎、宇賀神和久、福地邦彦、詫間隆博、二木芳人, 第64回日本化学療法学会総会、2016年6月、神戸、国内
3. 昭和大学病院 ASTによる広域抗菌薬適正使用への取り組み, ポスター, 内藤結花、詫間隆博、前田真之、宇賀神和久、山中亜由美、吉川雅之、田中道子、石野敬子、二木芳人, 第64回日本化学療法学会総会、2016年6月、神戸、国内
4. 血液培養陽性者ラウンド体制変更に伴う助言実行率の向上, ポスター, 詫間隆博、前田真之、内藤結花、山中亜由美、吉川雅之、宇賀神和久、石野敬子、二木芳人, 第64回日本化学療法学会総会、2016年6月、神戸、国内
5. 黄色ブドウ球菌血症患者における Antimicrobial Stewardship 助言内容, ポスター, 詫間隆博、前田真之、内藤結花、吉川雅之、宇賀神和久, 石野敬子, 二木芳人, MRSA フォーラム 2016 2016年7月、岐阜、国内
6. 真菌血症患者における Antifungal Stewardship 助言の検討, ポスター, 詫間隆博、前田真之、内藤結花、吉川雅之、宇賀神和久, 石野敬子, 二木芳人, 第64回日本化学療法学会東日本支部総会 2016年10月、東京、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Development research in novel diagnostics and management for invasive yeast infections

研究開発担当者 (日本語) 学校法人龍谷大学 農学部 食品栄養学科 田辺公一

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Food Science and Human Nutrition, Faculty of Agriculture,
Ryukoku University, Koichi Tanabe

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名 : (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者 : 国立感染症研究所・真菌部・宮崎義継 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 2 件)

1. Noguchi H, Hiruma M, Maruo K, Jono M, Miyata K, Tanaka H, Tanabe K, Miyazaki Y, Ihn H. Localized Cutaneous Cryptococcosis: Summary of Reported Cases in Japan. Medical Mycology Journal. 2016, 57(3):E35-9
2. Nagi M, Tanabe K, Nakayama H, Ueno K, Yamagoe S, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y. Iron-depletion promotes mitophagy to maintain mitochondrial integrity in pathogenic yeast *Candida glabrata*. Autophagy 2016, 12(8), 1259-1271

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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、
ポスター、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、第 90 回
日本感染症学会総会・学術講演会、2016/4/16、国内。
2. 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、口頭、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、第 64 回 日本化学療法学会総会、2016/6/11、国内。
3. *Aspergillus fumigatus* のバイオフィル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、ポスター、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、第 64 回 日本化学療法学会総会、2016/6/10、国内。
4. *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、ポス
ター、名木 稔、田辺公一、犬飼達也、上野圭吾、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、
宮崎義継、第 64 回 日本化学療法学会総会、2016/6/10、国内。
5. Iron-depletion promotes mitophagy in pathogenic yeast *Candida glabrata*, Poster, Minoru
Nagi, Koichi Tanabe, Hironobu Nakayama, Keigo Ueno, Satoshi Yamagoe, Takashi
Umeyama, Hideaki Ohno, Yoshitsugu Miyazaki, 14th International Congress on Yeasts,
2016/9/12, 国内
6. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的オートファジー、口頭、名木 稔、田辺公一、中山
浩伸、上野圭吾、犬飼達也、中村茂樹、梅山 隆、山越 智、大野秀明、宮崎義継、第 60 回日
本医真菌学会総会・学術集会、2016/10/2、国内。
7. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下における菌糸生育に関する因子の同定、ポスター、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、
第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会、2016/10/2、国内。
8. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下でのバイオフィルム形成に関する真菌側因子の制御に
向けた検討、口頭、犬飼達也、梅山 隆、山越 智、中村茂樹、名木 稔、田辺公一、宮崎義
継、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
合同大会、2016/10/27、国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし。

(4) 特許出願

該当なし。