

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) 真菌感染症の病態解明及び検査・治療法の確立に関する研究

(英語) Translational research on deep-seated and superficial mycoses from elucidation of host-fungal interaction to clinical outcome improvement

研究開発担当者 (日本語) 長崎大学 客員研究員(理事・副学長) 河野 茂,

所属 役職 氏名：(英語) Nagasaki University, Visiting researcher (trustee and vice president) Shigeru Kohno

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) 血液疾患における臨床疫学、検査法の臨床開発研究

開発課題名：(英語) Epidemiology and new technique of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies.

研究開発分担者 (日本語) 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 臨床感染症科 医員 荒岡秀樹

所属 役職 氏名：(英語) Department of Infectious Diseases, Toranomon Hospital, Hideki Araoka

分担研究 (日本語) 輸入真菌症学研究、アスペルギルス耐性株の疫学及び耐性機構の研究、診断支援

開発課題名：(英語) Epidemiology of imported mycosis. Epidemiology and mechanism of azole-resistant *Aspergillus fumigatus*. Supporting system for physicians on the diagnosis of mycoses

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学真菌医学研究センター 教授 亀井克彦

所属 役職 氏名：(英語) Medical Mycology Research Center, Chiba University, Professor, Katsuhiko Kamei

分担研究 (日本語) ムーコル症新規診断キットの有用性の検討

開発課題名：(英語) Evaluation of a novel *Rhizopus*-specific antigen detection kit

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学大学院 医学研究科 臨床感染制御学 教授 掛屋 弘
所属 役職 氏名: (英語) Osaka City University Graduate School of Medicine, Infection Control Science, Professor, Hiroshi Kakeya

分 担 研 究 (日本語) クリプトコックス髄膜炎の内因性再燃機序の解明と潜在性感染の検査法の開発

開 発 課 題 名: (英語) Reactivation mechanism of the latent infection in cryptococcal meningitis and development of its diagnostic technique

研究開発分担者 (日本語) 川上 和義

所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine, Professor, Kazuyoshi Kawakami

分 担 研 究 (日本語) 組織学的補助診断法の開発と他施設病理診断支援

開 発 課 題 名: (英語) Development of supplemental procedures for histological diagnosis and operation of nation-wide supporting system for pathological diagnosis

研究開発分担者 (日本語) 医学部医学科病院病理学講座 教授 澁谷和俊

所属 役職 氏名: (英語) Toho University, Department of Surgical Pathology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Professor, Kazutoshi Shibuya

分 担 研 究 (日本語) 新興・日和見真菌症および真菌関連健康障害の実験室的管理法の研究

開 発 課 題 名: (英語) Research on laboratory based management of fungi related health disorders and emerging/opportunistic fungal infection

研究開発分担者 (日本語) 帝京大学医療共通教育研究センター 主任・教授 槇村浩一

所属 役職 氏名: (英語) Chair and Professor, General Medical Education and Research Center, Koichi Makimura

分 担 研 究 (日本語) 治療薬投与法に関する研究

開 発 課 題 名: (英語) Research on antifungal agents administration

研究開発分担者 (日本語) 愛知医科大学大学院医学研究科, 臨床感染症学, 教授, 三嶋廣繁

所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University, Professor, Hiroshige Mikamo

分 担 研 究 (日本語) カンジダ症の診断治療研究

開 発 課 題 名: (英語) Research on diagnosis and treatment for candidiasis

研究開発分担者 (日本語) 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 臨床感染症学 講師 宮崎 泰可

所属 役職 氏名: (英語) Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate

分担研究 (日本語) アスペルギルス症の診断法に関する研究

開発課題名: (英語) Developmental research in novel diagnostics for aspergillosis.

研究開発分担者 (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, Director, Yoshitsugu Miyazaki

分担研究 (日本語) アスペルギルス症の治療法に関する研究

開発課題名: (英語) Study on new antifungal drug targets for aspergillosis

研究開発分担者 (日本語) 国立感染症研究所 真菌部 主任研究官 山越 智

所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Infectious Diseases,
Department of Chemotherapy and Mycoses, Senior Research Scientist, Satoshi Yamagoe

II. 成果の概要 (総括研究報告)

1. 治療法の開発

- 1) ハイスループットスクリーニングにより、カンジダなどの病原真菌に活性を示す化合物を同定した。
- 2) *Aspergillus fumigatus* の病原性に関与し、血清を含む培地での増殖に関与する B11b タンパク質の機能解析を行い、マイクロアレイ法により血清存在下 B11b 分泌蛋白質に支配される遺伝子を同定した。また、そのうち4遺伝子の遺伝子欠損株が血清により増殖阻害されることを確認した。

2. 診断法の開発

- 1) フェージディスプレイ法を用いて得られた、アスペルギルス細胞外蛋白質に対する複数の抗体を選別し、血清存在下でも感度の高いサンドイッチ ELISA 系を構築した。また、複数菌体外蛋白質の DNA 免疫による新たな抗体作成を行った。
- 2) 侵襲性アスペルギルス、ムーコル症の症例における新規血清診断の有用性を検討するため、症例の蓄積と血清検体の保存を行った。
- 3) 主に血液疾患患者に発症する深在性真菌症である、ムーコル症の原因真菌抗原を検出する ELISA キットを作成し、測定条件の最適化、動物実験モデルによる検証を行った。
- 4) 定量的画像解析により、ムーコルと比較してアスペルギルスが組織内でより強い直進性と組織貫通性を有することを明らかにした。
- 5) ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた場合、遺伝子損傷に基づく偽陰性が多いため PCR 法が ISH 法に比べて劣勢であることを指摘した。
- 6) 国内企業との共同開発により、国内流行中の *Trichophyton tonsurans* 同定システムの基本技術を確立した。
- 7) 潜在性クリプトコックス感染の診断のための IFN- γ -releasing assay (IGRA) の開発を目的として、クリプトコックスから Tm 細胞刺激抗原を得ることに成功した。

3. 病態解明

- 1) *Aspergillus fumigatus* のアゾール耐性株を収集し、アゾール標的部位をコードするCYP51A遺伝子の解析を行った。
- 2) トランスジェニックマウスを用いた動物モデルでの解析で、潜在性クリプトコックス感染における免疫記憶応答について解析し、獲得免疫後から抗原特異的メモリーT (T_m) 細胞が誘導され潜在性感染期まで維持されることを明らかにした。
- 3) *Candida glabrata*が多剤耐性を獲得するメカニズムを分子生物学的に解明した。

4. 診断支援・疫学調査

- 1) 造血幹細胞移植領域における侵襲性カンジダ感染症の疫学、その臨床像を明らかにした。
- 2) 臨床におけるミカファンギン (MCFG) およびカスポファンギン (CPFG) の肝障害発現率を後方視的に比較検討し、双方に大きな乖離がないことを明らかにした。
- 3) 世界初のパンデミック真菌となった *Candida auris* に関する国内スクリーニング系を準備した。
- 4) 国立感染症研究所などと協力し、我が国に置ける輸入真菌症の発生状況に関する解析を行った。
- 5) 真菌症リファレンスセンターとして、国立感染症研究所と協力し、全国におよぶ医療施設からの相談、検査依頼を受け付けた。

Candida spp. and other yeasts

•We reported clinical and microbiological characteristics of breakthrough candidemia (BC) in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HSCT) recipients at Toranomon Hospital. The cumulative incidence of BC up to day 100 following allo-HSCT was 2.9%. In addition, Systemic steroid administration and a longer severe neutropenic phase were independent risk factors for BC. (Hideki Araoka)

•We have studied the intracellular signaling pathways involved in multi-antifungal resistance in *C. glabrata*. Our results demonstrate that the vacuolar H⁺-ATPase plays an important role in oxidative stress response in *C. glabrata*. (Taiga Miyazaki)

•Molecular identification system for epidemic fungi, *Trichophyton tonsurans*, was established under the collaboration with a national company. The nationwide screening for first pandemic fungi, *C. auris*, was prepared. (Koichi Makimura)

•In an animal model of latent infection with *Cryptococcus neoformans*, we showed that antigen-specific memory T (T_m) cells were developed after acquired immunity phase and maintained at the latent infection stage. To develop IFN-γ-releasing assay for diagnosis of this infection, we succeeded in obtaining a protein antigen from *C. neoformans* to stimulate T_m cells in the infected patients. (Kazuyoshi Kawakami)

Aspergillus Spp.

•We found four *Aspergillus fumigatus* putative genes that were regulated by B11b in presence of serum, with using a custom microarray method. Each deletion mutant of the four genes showed limited growth in presence of serum. (Satoshi Yamagoe)

•Several sets of antibody against extracellular proteins of *A. fumigatus* were selected with a phage display library derived from human antibody variable region, and were applied to develop a ELISA detection method. (Yoshitsugu Miyazaki)

•We have collected 35 isolates of azole-resistant *A. fumigatus*. Analysis of CYP51A genes in these fungi disclosed the increase of mutation in G448 which is known to be related to the resistance to various azoles. The increase, along with the emergence of pan-azole CYP51A TR46/Y121F/T289A and

TR34/D98H mutations in Japan, could negate the efficacy of azole drugs. These findings clearly indicate the necessity to take countermeasures urgently. (Katsuhiko Kamei)

Mucor Spp.

•Secreted or membrane-bound proteins of *Rhizopus oryzae*, using the method of a signal sequence trap by retrovirus-mediated expression (SST-REX) were searched. Our study indicates that the 23kDa antigen that we selected as a candidate for a *Rhizopus*-specific antigen might be a promising biomarker of *R. oryzae* infection. (Hiroshi Kakeya)

•Quantitative image analysis on the histological findings revealed that *Aspergillus* show stronger penetration activity than that of *Mucor*. Inferiority is suggested of PCR using FFPE with comparison with ISH, mostly due to false negative derived from nicks and gaps of gene. (Kazutoshi Shibuya)

Antifungal agents

•We compared the incidence of hepatotoxicity between caspofungin and micafungin treatments for patients with fungal infection at Aichi Medical University Hospital. The overall incidence of serious hepatotoxicity was 6.1% (4/66) in the caspofungin group and 7.4% (10/135) in the micafungin group. There was no notable difference in serious hepatotoxicity between both, even though in patients with abnormal liver enzyme levels. (Hiroshige Mikamo)

•We identified some compounds that had potent antifungal activities against main species in *Candida* and *Aspergillus* spp by high-throughput screening with chemical libraries (approximately 50,000 compounds). After evaluation of antifungal spectrum and cytotoxicity, we selected several lead compounds and explored their analogs. (Taiga Miyazaki)

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 15 件、国際誌 43 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 Chemother.* 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. 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.
4. 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
5. Ueno K, Urai M, Ohkouchi K, Miyazaki Y, Kinjo Y. Dendritic Cell-Based Vaccine Against Fungal Infection. *Methods Mol Biol*. 2016, 1403, 537-49.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 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 Defense against Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice. *Infect Immun*. 2016, 84:1986-93.
 10. Akahori Y, Miyasaka T, Toyama M, Matsumoto I, Miyahara A, Zong T, Ishii K, Kinjo Y, Miyazaki Y, Saijo 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.
 11. 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.
 12. 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. *Med Mycol J*. 2016, 57(3), E35-9.
 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—治療を中心として—アスペルギルス症. *臨床と微生物*.

- 2016, 43;45-51.
19. Abe M, Kimura M, Araoka H, Taniguchi S, Yoneyama A. Is initial serum (1,3)- β -d-glucan truly associated with mortality in patients with candidaemia? Clin Microbiol Infect. 2016, 22(6), 576.
 20. 荒岡 秀樹 : 造血器腫瘍患者の肺アスペルギルス症の手術適応, EBM 血液疾患の治療 2017-2018, 中外医学社, 2016, 473-477.
 21. 木村宗芳、荒岡秀樹 : 主な真菌症の治療 ムーコル症. 臨床と微生物, 2016, 43(1): 57-61.
 22. Hagiwara D, Takahashi H, Fujimoto M, Sugawara M, Misawa Y, Gono T, Itoyama S, Watanabe A, Kamei K: Multi-azole resistant *Aspergillus fumigatus* harboring Cyp51A TR46/Y121F/T289A isolated in Japan. J Infect Chemother 2016, 22(8), 577-9.
 23. Watanabe M, Hayama K, Fujita H, Yagoshi M, Yarita K, Kamei K, Terui T: A Case of Sporotrichosis Caused by *Sporothrix globosa* in Japan. Ann Dermatol 2016, 28(2), 251-2.
 24. Muraosa Y, Oguchi M, Yahiro M, Watanabe A, Yaguchi T, Kamei K: Epidemiological study of *Fusarium* species causing invasive and superficial fusariosis in Japan. Med Mycol J, 2017, 58(1), E5-13.
 25. Nakao M, Muramatsu H, Takahashi T, Niwa S, Kagawa Y, Kurokawa R, Sone K, Uozumi Y, Ohkusu M, Kamei K, Koga H: *Cryptococcus gattii* Genotype VGIIa Infection in an Immunocompetent Japanese Patient: A Case Report and Mini-review. Intern Med. 2016, 55(20), 3021-3024.
 26. Hagiwara D, Watanabe A, Kamei K: Sensitisation of an Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* Strain containing the Cyp51A-Related Mutation by Deleting the *SrbA* Gene. Sci Rep 6.2016, 38833.
 27. 栃木直文, 澁谷和俊. 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.
 28. 島村剛, 宮前垂紀子, 今井絢美, 平柳こず恵, 岩永知幸, 久保田信雄, 澁谷和俊. 外用爪白癬治療薬の特性比較. Medical Mycology Journal. 2016, 57J, 141-7.
 29. 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.
 30. Ando T, Tochigi N, Gocho K, Moriya A, Ikushima S, Kumasaka T, Takemura T, Shibuya K. Pathophysiological Implication of Computed Tomography Images of Chronic Pulmonary Aspergillosis. Japanese Journal of Infectious Disease. 2016, 69, 118-26.
 31. Yanai S, Wakayama M, Nakayama H, Shinozaki M, Tsukuma H, Tochigi N, Nemoto T, Saji T and Shibuya K. Implication of overexpression of dishevelled-associated activator of morphogenesis 1(Daam-1) for the pathogenesis of human Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (IPAH). Diagnostic Pathology. 2017, 12:25.
 32. Rezaei-Matehkolaei A, Makimura K, Graser Y, Seyedmousavi S, Abastabar M, Rafiei A, Zhan P, Ronagh A, Jafarpour S: Dermatophytosis due to *Microsporium incurvatum*: Notification and Identification of a Neglected Pathogenic Species. Mycopathologia, 2016, 181(1-2):107-13.
 33. Alshahni MM, Shimizu K, Yoshimoto M, Yamada T, Nishiyama Y, Arai T, Makimura K:

- Genetic and Phenotypic analyses of Calcineurin A subunit in *Arthroderma vanbreuseghemii*. *Med Mycol*, 2016, 54(2), 207-18.
34. Tone K, Umeda Y, Makimura K: Cross-reactivity in *Cryptococcus* antigen latex agglutination test in two commercial kits. *Med Mycol*, 2016, 54(4), 439-43.
 35. Higashino-Kameda M, Yabe-Wada T, Matsuba S, Takeda K, Anzawa K, Mochizuki T, Makimura K, Saijo S, Iwakura Y, Toga H, Nakamura A: A critical role of Dectin-1 in hypersensitivity pneumonitis. *Inflamm Res*, 2016, 65(3), 235-44.
 36. Takashi Sugita, Takashi Yamazaki, Koichi Makimura, Otomi Cho, Shin Yamada, Hiroshi Ohshima, Chiaki Mukai: Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. *Med Mycol*, 2016, 54(3), 232-9.
 37. Bahram Ahmadi, Hossein Mirhendi, Koichi Makimura, G. Sybren de Hoog, Mohammad Reza Shidfar, Sadegh Nouripour-Sisakht, Niloofar Jalalizand: Phylogenetic analysis of dermatophyte species using DNA sequence polymorphism in calmodulin gene. *Med Mycol*, 2016, 54(5):500-14.
 38. Katagiri S, Gotoh M, Tone K, Akahane D, Ito Y, Ohyashiki K, Makimura K: Fatal *Cyberlindnera fabianii* fungemia in a patient with mixed phenotype acute leukemia after umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol*. 2016, 103(5), 592-5.
 39. Rezaei-Matehkolaei A, Rafiei A, Makimura K, Gräser Y, Gharghani M, Sadeghi-Nejad B: Epidemiological Aspects of Dermatophytosis in Khuzestan, southwestern Iran, an Update. *Mycopathologia*, 2016, 181(7-8), 547-53.
 40. Yo A, Yamamoto M, Nakayama T, Ishikawa J, Makimura K: Detection and identification of *Trichophyton tonsurans* from clinical isolates and hairbrush samples by loop-mediated isothermal amplification system. *J Dermatol*, 2016, 43(9), 1037–1043.
 41. Satoh K, Yamazaki T, Nakayama T, Umeda Y, Alshahni MM, Makimura M, Makimura K: Characterization of Fungi Isolated from the Equipment Used in the International Space Station or Space Shuttle. *Microbiol Immunol*. 2016, 60(5), 295-302.
 42. Hossein Mirhendi, Marjan Motamedi, Koichi Makimura, Kazuo Satoh: Development a diagnostic pan-dermatophyte TaqMan probe real-time PCR assay based on beta tubulin gene. *Mycoses*, 2016, 59(8), 520-7.
 43. Baghi N, Shokohi T, Badali H, Makimura K, Rezaei-Matehkolaei A, Abdollahi M, Didehdar M, Haghani I, Abastabar M: In vitro activity of new azoles luliconazole and lanconazole compared with ten other antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates. *Med Mycol*, 2016, 54(7), 757-63.
 44. Charussri Leeyaphan, Koichi Makimura et al: Immune response in human chromoblastomycosis and eumycetoma focusing on human interleukin-17A, interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and human beta-defensin-2. *Mycoses*, 2016, 59(12), 751–756.
 45. Yamanishi C, Makimura K et al: A new marker sequence for systematics of medically important fungi based on amino acid sequence of the largest subunit of RNA polymerase I, *Med Mycol* 2016, pii: myw098. [Epub ahead of print]
 46. Abastabar M, Rahimi N, Meis JF, Aslani N, Khodavaisy S, Nabili M, Rezaei-Matehkolaei A, Makimura K, Badali H: Potent Activities of Novel Imidazoles (lanoconazole and luliconazole)

- Against a Collection of Azole Resistant and Susceptible *Aspergillus fumigatus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(11), 6916-6919.
47. Hossein Mirhendi , Yayoi Nishiyama , Ali Rezaei-Matehkolaei , Kazuo Satoh , Koichi Makimura: The first case of onychomycosis in a koala (*Phascolarctos cinereus*) due to atypical isolates of *Microsporium gypseum*, a diagnostic challenge. *Current Medical Mycology*, 2016, 2(2), 45-50.
 48. Kazuya Tone, Ryuichi Fujisaki, Takashi Yamazaki, Koichi Makimura: Enhancing melting curve analysis for the discrimination of loop-mediated isothermal amplification products from four pathogenic molds: Use of inorganic pyrophosphatase and its effect in reducing the variance in melting temperature values. *J Microbiol Methods*, 2016, 132:41-45.
 49. Rezaei-Matehkolaei A, Jahangiri A, Mahmoudabadi AJ, Najafzadeh MJ, Nouripour-Sisakht S, Makimura K: Morpho-Molecular Characterization of Soil Inhabitant Dermatophytes from Ahvaz, Southwest of Iran, a High Occurrence of *Microsporium fulvum*. *Mycopathologia*. 2017, doi: 10.1007/s11046-017-0116-x. [Epub ahead of print]
 50. Shibata Y, Hagihara M, Kato H, Kawasumi N, Hirai J, Nishiyama N, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Matsuura K, Mikamo H. Caspofungin versus micafungin in the incidence of hepatotoxicity in patients with normal to moderate liver failure. *J Infect Chemother*. 2017, 23(6), 349-353.
 51. Sato K, Oinuma K, Niki M, Yamagoe S, Miyazaki Y, Asai K, Yamada K, Kazuto Hirata, Kaneko Y and Takeya 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.
 52. 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*.2016, 16(5), pii:fow054.doi:10.1093
 53. Nishikawa H, Sakagami T, Yamada E, Fukuda Y, Hayakawa H, Nomura N, Mitsuyama J, Miyazaki T, Mukae H, Kohno S. T-2307, a Novel arylamidine, is transported into *Candida albicans* by a high-affinity spermine and spermidine carrier regulated by Agp2. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71(7),1845-1855.
 54. Takazono T, Sawai T, Tashiro M, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Suyama N, Izumikawa K, Takeya H, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S. Relapsed Pulmonary Cryptococcosis during Tumor Necrosis Factor α Inhibitor Treatment. *Intern Med* 2016, 55(19), 2877-2880.
 55. 宮崎泰可. 深在性真菌症に関する最近の話題. *臨床と研究* 2016, 93(9), 126-127.
 56. 宮崎泰可. 侵襲性カンジダ症の病態と治療 カンジダ血症のマネジメント. *日本医事新報* 2016, 4825, 41-47.
 57. 宮崎泰可. 病原真菌 *Candida glabrata* が有する特異な小胞体ストレス応答機構. *バイオサイエンスとインダストリー*. 2016, 74(4), 330-331.
 58. 宮崎泰可. [難治性真菌症の病態と治療戦略] カンジダのキャンディン系薬耐性機序とリスク因子, 治療戦略. *化学療法の領域* 2016, 32(7), 65-73.

(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动向調査, 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, 澁谷和俊, 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, 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* のバイオフィー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.
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, 澁谷和俊, 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, 澁谷和俊, 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, 澁谷和俊, 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, 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, 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的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, 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, 澁谷和俊, 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連する因子の同定, 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ーム形成に関与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, 澁谷和俊, 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, 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.
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. メロペネム耐性緑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, 清水公德, 片岡紀代, 齋藤典子, 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, 清水公德, 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, 清水公德, 片岡紀代, 齋藤典子, 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的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.
37. クリプトコックス感染後の肺内における組織滞在型メモリーT細胞の集積と IFN- γ 産生, 宮原杏奈, 鬼山明穂, 石井恵子, 川上和義, 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2016/4/15-16, 国内.
38. Differentiation of effector helper T cells in response to *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* in transgenic mice expressing T cell receptor for 98kD mannoprotein, Akiho Oniyama, Anna Miyahara, Kotone Kawamura, Keiko Ishii, Kazuyoshi Kawakami, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5-7, 国内.
39. Effect of *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* on helper T cell response in OT-II mice, Kotone Kawamura, Tong Zong, Akiho Oniyama, Keiko Ishii, Kazuyoshi Kawakami, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5-7, 国内.
40. Contribution of mannose-related structures to Dectin-2-mediated signaling triggered by *Cryptococcus neoformans*, Daiki Tanno, Keiko Ishii, Sho Yamasaki, Kazuyoshi Kawakami, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5-7, 国内.
41. 真菌感染症～救命率向上へのアプローチ～感染症専門医の立場から, 口頭, 荒岡秀樹, 第 65 回 日本感染症学会東日本地方学術集会, 2016/10/27, 国内.
42. 高度免疫不全状態における感染症の診断、予防、治療について, 口頭, 荒岡秀樹, 第 65 回日本感

- 感染症学会東日本地方学術集会, 2016/10/28, 国内.
43. 血液疾患患者に生じた市中発症の肺炎, 口頭, 荒岡秀樹, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/11, 国内.
 44. 血液疾患患者に生じた市中発症の肺炎, 口頭, 荒岡秀樹, 日本感染症学会サマースクール, 2016/8/5, 国内.
 45. 本邦で初めて臨床分離された TR46/Y121F/T289A 変異を持つ多剤アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 株の性状解析. ポスター, 萩原大祐, 渡辺哲, 亀井克彦, 第 90 回日本感染症学会学術講演会, 2016/4/16, 国内.
 46. 米国カリフォルニア州ベーカーズフィールド滞在後に発症した難治性中耳炎の一例. 口頭, 田子さやか, 井口成一, 相野田祐介, 平井由児, 鶴澤豊, 後藤亜江子, 柄澤利子, 鶴岡直樹, 渡辺哲, 亀井克彦, 名木稔, 梅山隆, 宮 義継, 菊池賢, 第 90 回日本感染症学会学術講演会, 2016/4/15, 国内.
 47. *Aspergillus section Nigri* における薬剤感受性と耐性原因の検討. ポスター, 橋本亜希, 萩原大祐, 八尋真希, 渡辺哲, 矢口貴志, 亀井克彦, 日本微生物資源学会第 23 回大会, 2016/7/4-6, 国内.
 48. 臨床検体から分離された多剤アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 株の耐性機序の解明を目指した比較ゲノム的手法による解析. ポスター, 萩原大祐, 渡辺哲, 五ノ井透, 亀井克彦, 第 37 回関東医真菌懇話会, 2016/6/18, 国内.
 49. 我が国におけるアゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* の現状. 口頭, 渡辺哲, 亀井克彦, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9-11, 国内.
 50. ミニシンポジウム「呼吸器真菌症」アゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* の細菌学的・臨床的検討. ポスター, 武田啓太, 鈴木純子, 永井英明, 上井康寛, 扇谷昌宏, 鈴木淳, 島田昌裕, 廣瀬敬, 田村厚久, 赤川志のぶ, 松井弘稔, 大田健, 渡辺哲, 亀井克彦, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8-10, 国内.
 51. 国内臨床分離 *Aspergillus flavus* 11 株のゲノム比較解析. ポスター, 豊留孝仁, 亀井克彦, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
 52. 多剤アゾール耐性 TR46/Y121F/T289 *A. fumigatus* 株における *SrbA* 遺伝子破壊の検討. ポスター, 萩原大祐, 渡邊哲, 亀井克彦, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
 53. *Aspergillus section Nigri* における薬剤感受性と耐性原因の検討. ポスター, 橋本亜希, 萩原大祐, 渡邊哲, 矢口貴志, 亀井克彦, 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
 54. Treatment outcome in patients with chronic pulmonary aspergillosis by azole-resistant *aspergillus fumigatus*. Poster, Takeda K, Suzuki J, Nagai H, Kawashima M, Ohsima N, Tamura A, Akagawa S, Matsui H, Ohta K, Watanabe A, Kamei K, ERS International Congress 2016, 2016/9/3-7, 国外.
 55. 教育講演 8 ヒストプラズマ症一見逃される疾患. 口頭, 亀井克彦, 第 65 回日本感染症学会東日本地方学術集会第 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.
 56. 急性の経過で死亡したアゾール低感受性 *Aspergillus tubingensis* による肺感染症の一例. 口頭, 原田壮平, 羽山ブライアン, 大串大介, 亀井克彦, 第 65 回日本感染症学会東日本地方学術集会第 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.
 57. 多彩なアゾール耐性を示した *A. fumigatus* による慢性肺アスペルギルス症の 1 例. 口頭, 穴澤梨江, 萩原大祐, 村田正太, 渡辺哲, 亀井克彦, 第 65 回日本感染症学会東日本地方学術集会

- 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.
58. 国内発症した *Histoplasma* 感染症の 1 例. 口頭, 井元裕子, 田中康博, 吉川裕喜, 山本剛, 亀井克彦, 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会総会 合同開催, 2016/11/24-26, 国内.
 59. 術前に肺結核との鑑別に苦慮した肺ヒストプラズマ症の一例. ポスター, 大江秀典, 山本舜悟, 北濱誠一, 木口剛造, 木内哲也, 田中紘一, 亀井克彦, 光吉明, 第 29 回日本外科感染症学会総会学術集会, 2016/11/30-12.1, 国内.
 60. 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, 定本聡太, 石渡誉郎, 若山恵, 根本哲生, 牧野崇, 大塚創, 伊豫田明, 澁谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内.
 61. 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, 定本聡太, 密田亜希, 根本哲生, 澁谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/ 5/12, 国内.
 62. 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, 定本聡太, 江嶋梢, 栃木直文, 密田亜希, 篠崎稔, 若山恵, 根本哲生, 澁谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/ 5/12, 2016, 国内.
 63. 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, 定本聡太, 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, 澁谷和俊, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内.
 64. アスペルギルス胸膜炎の 1 例, 口頭, 二本柳康博, 石渡誉郎, 定本聡太, 江嶋梢, 栃木直文, 若山恵, 根本哲生, 後町杏子, 本間栄, 澁谷和俊, 真菌症フォーラム第 22 回学術集会, 2016/5/20, 国内.
 65. 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, 澁谷和俊, 第 37 回関東医真菌懇話会, 2016/ 6/18, 国内.
 66. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は荚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, 澁谷和俊, 金城雄樹, 宮崎義継, 第 37 回関東医真菌懇話会, 2016/6/18, 国内.
 67. 深在性真菌症に係る病理学の彷徨, 口頭, 澁谷和俊, 第 49 回老年者造血器疾患研究会, 2016/6/25, 国内.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. In situ hybridization 法のための *Aspergillus terreus* 特異的 BNA プローブの開発, 口頭, 村山琮明, 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.

74. 二形成酵母感染症の病理診断に関する *in situ hybridization* 法の有用性の検討, 口頭, 定本聡太, 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.
75. 高病原性 *Cryptococcus gatti* は免疫誘導性の低い莢膜多糖をもつ, 口頭, 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・学術集会, 2016/10/2, 2016, 国内.
76. 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, 村山琮明, 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.
77. 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.
78. *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.
79. 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.
80. 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.
81. 国際宇宙ステーションに搭載した機器内部から分離された真菌の特性, ポスター, 佐藤一朗, 梅田宜子, Mohamed Mahdi Alshahni, 山崎丘, 榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
82. LAMP 反応を利用した主要環境真菌の迅速検出法, ポスター, 山崎丘, 中山孝子, 楊彩佳, 戸根一哉, Mohamed Mahdi Alshahni, 藤崎竜一, 榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
83. PolyA1 遺伝子に含まれる Nucleotide tag 配列の医真菌分子系統マーカーとしての有用性. ポスター, 山西千晶, 佐藤一朗, 佐野文子, 中山郁朗, 榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
84. 市販の真菌感受性測定用試薬による糸状菌感受性測定法の評価. ポスター, 田村俊, 萩原繁広, 榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
85. *Penicillium marneffei* との鑑別が必要な臨床分離 *Talaromyces* 属の遺伝子同定. ポスター, 萩原繁広, 梅田宜子, 佐藤一朗, 榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
86. 当院で検出された、真菌血症患者の解析. ポスター, 藤崎竜一, 石垣しのぶ, 榎村浩一, 佐川俊世, 坂本哲也, 古川泰司, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
87. 肺病変に続発した CAP 遺伝子 D 型皮膚クリプトコッカス症の一例. ポスター, 楊彩佳, 渡辺晋一, 榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
88. トリアムシロンのテノン嚢下注射後に発症した *Scedosporium apiospermum* による眼球周囲感染症の一例. ポスター, 戸所大輔, 星野順紀, 榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
89. 臍帯血移植中に菌血症として発症し、致命的合併症となった *Cyberlindnera fabianii* 感染症.

- ポスター, 片桐誠一朗、後藤守孝、戸根一哉、赤羽大悟、榎村浩一、大屋敷一馬, 真菌症フォーラム第22回学術集会, 2016/5/21, 国内.
90. 深在性真菌症における血清診断法の問題点とその対策. 口頭, 戸根一哉、榎村浩一, 真菌症フォーラム第22回学術集会 スポンサーセミナー3「基礎から見直す真菌症対策③」, 2016/5/21, 国内.
91. 黄砂は慢性咳嗽患者の臨床症状を修飾するか? 環境真菌調査およびFENO値、J-LCQの健常人との前向き比較試験. 小川 晴彦, 藤村 政樹, 大倉 徳幸, 榎村 浩一, 第47回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会、2016/7/8-9日, 国内.
92. 真菌と真菌症の現状と展望. 口頭, 榎村浩一, 第21回南東北化学療法シンポジウム, 2016/9/3, 国内.
93. 「生物の大系統にみる真菌とヒト」. 口頭, 榎村浩一, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会シンポジウム2 生物の系統と真菌の新しい分類・命名, 2016/10/1, 国内.
94. 隠蔽種を含めた *Candida* 属の同定に対する Nucleotide tag 配列の有用性. ポスター, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会、山西千晶、榎村浩一, 2016/10/1-2, 国内.
95. 大学内の浮遊真菌叢における *Aspergillus fumigatus* について. ポスター, 小田尚幸、榎村浩一, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
96. 国際宇宙ステーション「きぼう」における微生物研究 Microbe 中間報告. ポスター, 佐藤一朗、山崎丘、榎村浩一, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
97. 質量分析装置MALDIバイオタイパーを使用しての酵母様真菌同定精度の評価. ポスター, 田村俊、萩原繁広、榎村浩一, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
98. 嫌気培養下における糸状菌の表現形質に関する予備的検討. ポスター, 堀江恭子、楊彩佳、榎村浩一、河合優一, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
99. *Sporotrix globosa* 感染による左手背スポロトリコーシス一症例. ポスター, 萩原繁広、榎村浩一, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2日, 国内.
100. *Candida* 血症における予後因子の検討. ポスター, 藤崎竜一、戸根一哉、榎村浩一, 第60回日本医真菌学会総会・学術集会, 2016/10/1-2, 国内.
101. Molecular Based Diagnostic Approaches for Dermatophytoses. oral, Koichi Makimura, The Asia Pacific Society 6th for Medical Mycology Congress Symposium-9, 2016/10/20-22, 国外.
102. Detection of Fungi from an Indoor Environment using the Loop-mediated Isothermal Amplification Method. Takashi Yamazaki, Takako Nakayama, Ayaka Yo, Kazuya Tone, Mohamed Mahdi Alshahni, Ryuichi Fujisaki, Koichi Makimura, International Meeting of the Federation of Korean Microbiological Societies, 2016/11/3-4, 国外.
103. 血液真菌症の診断と治療、基礎的見地から～糸状菌を中心として～. アムビゾームエリアフォーラム 2016 in 徳島「真菌感染症の確実な診断・治療」, 口頭, 榎村浩一, 2016/11/22, 国内.
104. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランと医真菌—医真菌学を始めとした微生物・感染症研究者・実務家は我が国で生き延びることができるか? —. 口頭, 榎村浩一, 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 アフタヌーンセミナー4, 2016/11/24, 国内.
105. 宇宙ステーション内生活環境における真菌叢と健康に対するインパクト、口頭, 榎村浩一, 第29回日本外科感染症学会総会学術集会, 2016/11/30, 国内.

106. 「宇宙環境と真菌関連健康障害」, 口頭, 榎村浩一, 平成 28 年室内環境学会学術大会 微生物分科会, 2016/12/15, 国内.
107. 新しい真菌のあり方とその学名, 榎村浩一, 第 28 回臨床微生物学会総会・学術集会シンポジウム 4, 2017/1/21, 国内.
108. *Sporothrix globosa* 感染による左手背スポロトリコーシス一症例. 萩原繁広、田村俊、尾又有紀、金田有香里、榎村浩一, 第 28 回臨床微生物学会総会・学術集会シンポジウム 4, 2017/1/20, 国内.
109. 質量分析装置 MALDI バイオタイパーを使用したの酵母様真菌同定精度の評価. 田村俊、萩原繁広、榎村浩一, 第 28 回臨床微生物学会総会・学術集会シンポジウム 4, 2017/1/20, 国内.
110. 植物病原菌である *Crynespora* 属と *Colletotrichum* 属が原因となった角膜真菌症の 2 例. ポスター, 浅野裕子、森永朝美、後藤孝司、森山麻衣、栗野佑子、石郷潮美、山田渉、望月清文、田村俊、榎村浩一, 第 28 回臨床微生物学会総会・学術集会シンポジウム 4, 2017/1/20-22, 国内.
111. AMR としての真菌. 城北真菌感染症研究会, 口頭, 榎村浩一, 2017/2/13, 国内.
112. 「感染症スペシャリストが解き明かす病原体の秘密」 「病原真菌」, 口頭, 榎村浩一, 角膜カンファレンス, 2017/2/17, 国内.
113. キャンディン系抗真菌薬ミカファンギンおよびカスポファンギン投与患者における肝障害発現率の後方視的検討, 口頭, 柴田祐一, 浜田幸宏, 加藤秀雄, 萩原真生, 川澄紀代, 西山直哉, 小泉祐介, 山岸由佳, 松浦克彦, 三嶋廣繁, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016/6/9, 国内.
114. 侵襲性肺ムコール症マウスモデルにおける *Rhizopus oryzae* 特異的分泌抗原の有用性の検討. 佐藤加奈子、金子幸弘、掛屋 弘、他. ポスター. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術集会. 2016/10/2, 国内
115. カンジダ研究の軌跡と今後の展望, 口頭, 宮崎泰可, 第 90 回日本感染症学会総会, 2016 /4/15, 国内.
116. TOP10 paper-based learning -深在性真菌症-, 口頭, 宮崎泰可, 第 64 回日本化学療法学会総会, 2016 /6/11, 国内.
117. フルコナゾール, 口頭, 宮崎泰可, 第 3 回日本医真菌学会関西支部会, 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

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. その咳、本当に大丈夫ですか? -かびとヒトとの深い関係-. 亀井克彦, 千葉大学経済人倶楽部「絆」講演会, 2016.6.6, 国内
3. 生活環境におけるカビと健康被害. 亀井克彦, 平成 28 年度東京都特別区専門研修「環境衛生」, 2016.12.2, 国内.

(4) 特許出願

特願 2016-227864 号

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) 真菌感染症の病態解明及び検査・治療法の確立に関する研究
(英語)

補助事業担当者 (日本語) 真菌部 部長 宮崎 義継
所属 役職 氏名：(英語) Department of Chemotherapy and Mycoses,
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 (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：長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・河野 茂 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 16 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 Chmemother.* 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. 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.

4. 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
5. Ueno K, Urai M, Ohkouchi K, Miyazaki Y, Kinjo Y. Dendritic Cell-Based Vaccine Against Fungal Infection. *Methods Mol Biol*. 2016, 1403, 537-49.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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 Defense against Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice. *Infect Immun*. 2016, 84;1986-93.
10. Akahori Y, Miyasaka T, Toyama M, Matsumoto I, Miyahara A, Zong T, Ishii K, Kinjo Y, Miyazaki Y, Saijo 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.
11. 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.
12. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Yaguchi T, Tashima H, Ihn H. Multiple subcutaneous *Candida* abscesses on the palm and finger in an immunocompetent patient. *J Dermatol*. 2017 Mar 11. doi: 10.1111/1346-8138.13818.
13. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Tanaka M, Yaguchi T, Sonoda K, Ihn H. Fungal Melanonychia: Ungual Phaeohyphomycosis caused by *Botryosphaeria dothidea*. *Acta Derm Venereol*. 2017 Mar 15. doi: 10.2340/00015555-2647.
14. 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. *Med Mycol J*. 2016;57(3):E35-9.
15. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Ihn H. Ungual aspergillosis successfully treated with topical efinaconazole. *J Dermatol*. 2016 Aug 11. doi: 10.1111/1346-8138.13543.
16. Noguchi H, Hiruma M, Miyashita A, Makino K, Miyata K, Ihn H. A Case of Fingernail Onychomycosis due to *Aspergillus flavus*. *Med Mycol J*. 2016;57(2):E21-5.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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. 化学療法領域, 2016, 32;126-134.
21. 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.
22. 中村茂樹、宮崎義継. 重要な真菌症の臨床—治療を中心として—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, 澁谷和俊, 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, 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* のバイオフィー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.
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, 澁谷和俊, 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, 澁谷和俊, 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, 澁谷和俊, 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, 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, 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的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, 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, 澁谷和俊, 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連する因子の同定, 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ーム形成に関与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

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, 澁谷和俊, 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, 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.
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. メロペネム耐性緑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, 齋藤典子, 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, 齋藤典子, 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的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

(4) 特許出願

該当なし。

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) 真菌感染症の病態解明及び検査・治療法の確立に関する研究
(英語)

補助事業担当者 (日本語) 真菌部 主任研究官 山越 智
所属 役職 氏名：(英語) Department of Chemotherapy and Mycoses,
Senior Research Scientist, Satoshi Yamagoe

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)

- 研究開発代表者：長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・河野 茂 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)

- 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.
- 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.

(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. 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, 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.
3. 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.
4. *Aspergillus fumigatus* のバイオフィー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.
5. *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.
6. 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.
7. 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.
8. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的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.
9. *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, 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.
10. *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, 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.
11. 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.
12. 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.
13. *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.
14. *Aspergillus fumigatus* の血清存在下でのバイオフィーム形成に関与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.

15. 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.
16. *Candida glabrata* のミトコンドリア選択的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
なし

(4) 特許出願
なし