

Lanosterol 14- α demethylase 遺伝子を見出した。

2. Lanosterol 14- α demethylase の構造比較

C. gattii の VGIIa 型である JP01 株および R265 株由来の Lanosterol 14- α demethylase をアミノ酸レベルで比較した結果、100% identity であった。VGIIa 型と VGIIc 型 (JP02 株) の比較の結果、1 アミノ酸置換 (N249D) が存在した。VGI 型と VGIIa の比較の結果、99.98% identity であった。また、*C. gattii* と *C. neoformans* を比較した結果、VGI との比較では 96.70%、VGIIa との比較では、97.45% の相同性を示した。

D. 考察

C. gattii と *C. neoformans* の Lanosterol 14- α demethylase 比較により約 97% の相同性を見出した。また、今回、VGIIa と VGIIc の比較から見出されたアミノ酸置換は、*C. neoformans* で既に報告されている FLCZ 相互作用領域の 2 つの α -ヘリックス構造の中間に存在した。結合への直接的な影響は考えにくい、酸性アミノ酸への置換によるタンパク質の高次構造の変化により、薬剤の結合能に影響する可能性は否定できないため、実験的に証明する必要がある。

E. 結論

C. gattii の VGIIa 型および VGIIc 型の Lanosterol 14- α demethylase アミノ酸配列の比較の結果、1 アミノ酸置換が見出された。次年度は、このアミノ酸置換の FLCZ 結合率および耐性への関与を検討すると同時に、アゾール系薬剤感受性に影響する別の因子 (遺伝子発現および薬剤排出能) に

についても解析を行なう必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

学会発表

国内学会

1. 星野泰隆, 石野敬子, 石川淳. *Nocardia farcinica* のゲノム情報から見出したシデロフォア. 第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会. 第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 合同総会. 10 月 10-12 日, 2012 年, 東京.
2. 石野敬子, 渋谷健太, 星野泰隆, 石川淳. 病原性放線菌ノカルジアの LtsA の宿主細胞応答への関与. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 10 月 13 日, 2012 年, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
「地域流行型真菌症の疫学調査、診断治療法の開発に関する研究」班
分担研究報告書

日本で分離された北米流行型 *Cryptococcus gattii* 株の病原性および菌学的性質の解明

研究分担者	大野秀明	国立感染症研究所	生物活性物質部
研究協力者	田辺公一	国立感染症研究所	生物活性物質部
	梅山 隆	国立感染症研究所	生物活性物質部
	山越 智	国立感染症研究所	生物活性物質部
	金城雄樹	国立感染症研究所	生物活性物質部
	宮崎義継	国立感染症研究所	生物活性物質部

研究要旨 わが国で初めて分離された北米流行型 *Cryptococcus gattii* 株2株（JP01株、JP02株）について、マウス感染モデルを用いて病原性や感染病態、ならびに菌の病原因子について検討を行った。マウスに対する病原性ではJP02株が最も強い致死性を示した一方、JP01株では観察期間中マウスの死亡は観察されなかった。また感染病態ではJP02株では他のクリプトコックス属と比較し全身臓器への易播種性があるものと考えられた。さらにメラニン産生能や莢膜厚とマウスに対する病原性との比較ではこれらに明確な相関は認めなかった。今回の結果から極めて病原性の強い *C. gattii* 株のわが国への定着が懸念され、今後の公衆衛生学的対策の必要性が認められた。

A. 研究目的

1999年から現在に至るまで、北米太平洋岸（カナダ・バンクーバーから米国ワシントン州、オレゴン州付近）を中心とした *Cryptococcus gattii* による感染症が多発していることが報告され、その原因菌として3つの亜型（VGIIa、VGIIb、VGIIc）の *C. gattii* が存在し、しかもそのうちの2種（VGIIa、VGIIc）の菌は高病原性で致死性も高く、かつ免疫不全宿主にも発病を認めている点で注目されている。

この北米流行型の *C. gattii* については、2007年にわが国の北米への渡航歴を持たないクリプトコックス症患者から分離されていたことが2010年に報告され、わが国への侵入経路、感染経路とともに、その病原

性、病原因子の解明やわが国での生息状況、広がりなどの調査、移植患者などの免疫不全宿主はもとより日本国民を対象とした感染対策等が課題として考えられている。このような背景のもと、本研究ではわが国で初めて臨床分離されたこの北米型 *C. gattii* 株の病原性に関して検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象菌株

本邦分離北米流行型 *C. gattii* 株（JP01株（VGIIa）、JP02株（VGIIc）を対象とし、病原性比較のための対照株として *C. gattii* R265株（VGIIa、北米流行株）、*C. gattii* 5815W株（VGI、本邦分離株）、*C.*

neoformans H99 株（標準株）、*C. neoformans* YC-11 株（臨床分離株）とした。

2. マウスに対する病原性（致死性）の検討
はじめに JP02 株の接種菌量別の病原性について検討した。1群6匹のメス、9週齢、C57BL/6J マウス（日本クレア）をイソフルランで麻酔し、経気管的に 10^2 、 10^3 、 10^4 CFU/mouse の菌量を接種した。

つぎに各 *Cryptococcus* 属の病原性の比較を行った。1群6-7匹のメス、9週齢、C57BL/6J マウスにイソフルラン麻酔後経気管的に *Cryptococcus* 属を接種し、経時的に観察し致死性を検討した。接種 *Cryptococcus* 属として、対象菌株の-80℃保存株を YPD 液体培地（pH5.6）で 30℃、約 48 時間培養した菌を遠心後集菌し、PBS にて 1 回洗浄後、再度 PBS に懸濁した菌液を用いた。接種菌数は接種液を段階希釈後 PDA 培地に接種し、生菌数として算出した（ $1.7\text{-}4.0\times 10^3$ CFU/mouse）。

3. *Cryptococcus* 属感染マウスの病態解析

上記対象菌株（YC-11 を除く）を感染させたマウスについて肺、肝、脾、脳からの分離菌数について検討した。各 *Cryptococcus* 属を 2. と同様に感染させ、14 日後に安楽死のうえ各臓器を摘出し、PBS と懸濁したうえでホモジネートした。その後ホモジネート液を PDA に接種し（一部は段階希釈を行った液）分離菌数を算出した。

4. メラニン産生能と莢膜厚の検討

Cryptococcus 属において病原性に関与するとされているメラニン産生能と、菌の莢膜の厚さについて各菌株に対し検討を行った。メラニン産生能についてはバードシード寒天培地（日本 BD）を用いて、菌を接

種後 30℃で 7 日間培養し、産生の有無について判定した（この場合対照として YC-13 株を使用した）。一方、莢膜厚については 30℃で 24 時間前培養した菌を Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DME) に懸濁し、菌数を 10^7 cell/ml に調整後、37℃、5%CO₂ 濃度下で 72 時間培養した菌を用いた。計測は墨汁法を使用し、100 菌体以上を対象としてオリンパス微分干渉顕微鏡 (IX81) で観察・撮影し、画像解析ソフトウェア LuminaVision により行った。計測値は平均値をとり μm 表示とした。

（倫理面からの配慮について）

本研究は国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得て、規定に従い実施した。

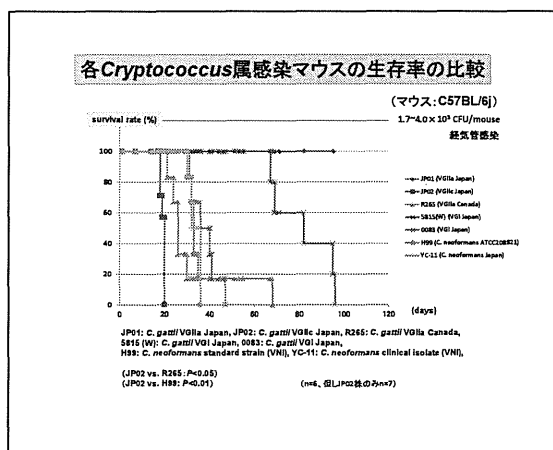
C. 研究結果

1. マウスに対する病原性（致死性）の検討
基礎的検討とした JP02 株の接種菌量別の病原性についての検討では、JP02 株 10^2 CFU/mouse を接種したマウスでは約 30 日後から死亡するマウスが観察され、40 日までに全例が死亡した。一方、 10^3 CFU/mouse を接種した群では 18 日目から死亡するマウスが認められ数日のうちに全例が死亡し、 10^4 CFU/mouse 接種群では全例が 17 日目に死亡した。このように、接種菌量に依存して生存期間が短縮すること、比較的少量の菌量でも致死性が生じることが認められた。

一方、各クリプトコックス属の病原性の比較検討では、JP02 株接種群は接種 14 日目を経過した頃より死亡する個体が観察され、21 日目までにはすべてのマウスが死亡した（図 1）。また、北米分離株である R265 株接種マウス群では、JP02 株より若干遅れた 21 日目より死亡する個体が認められ、30

日目までにほとんどのマウスが死亡した。*C. neoformans*株である H99 株、ならびに YC-11 接種群では、JP02 株、R265 株接種群より遅れた 30 日後あたりから死亡しはじめ、35 日過ぎたあたりで全例が死亡し、*C. gattii*5815 株は 44 日目から死亡する個体が観察されはじめた (図 1)。しかしながら、JP01 株は 100 日間の観察期間では全例の生存が確認された。この検討は計 2 回行ったが、同様の結果が得られ、マウスに対する致死性では JP02 株、R265 株、H99 株=YC-11 株、5815W 株の順に強いと判定され、JP01 株はほとんど致死性を示さない株と判断された。

(図 1)



2. *Cryptococcus* 属感染マウスの病態解析

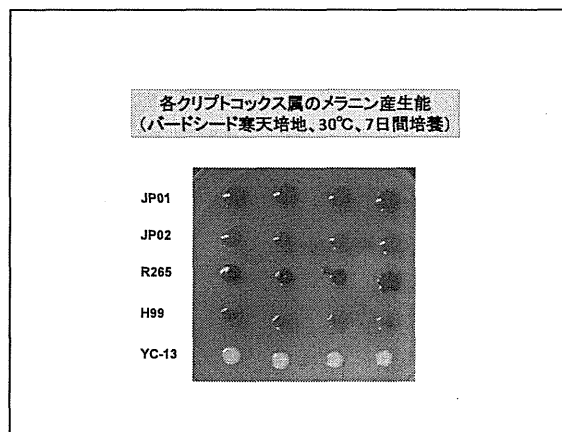
感染 14 日目の各臓器菌数を検討したところ、肺からはいずれの感染群からも $10^6 \sim 10^7$ CFU/g tissue のクリプトコックス属が分離された。一方、他の臓器を見てみると、*C. gattii*株では肝、脾、脳から菌が分離される個体が多く認められるのに対し、*C. neoformans*株である H99 株は菌が分離される個体は認められなかった。また *C. gattii*株の中でも JP02 株、R265 株、5815W 株ではほぼ全例で肺以外の臓器からも菌が

分離されるのに対し、JP01 株ではこれら臓器から菌が分離される個体は少なく、とくに脳からは全く分離されなかった。

3. メラニン産生能と莢膜厚の検討

メラニン産生は JP01 株、JP02 株、R265 株、H99 株いずれにおいても産生が認められた (YC-13 株においては肉眼的には産生は認めなかった) (図 2)。一方、莢膜厚については JP01 株、JP02 株、R265 株、5815W 株、H99 株、YC-11 株の順に平均で 5.01、5.65、3.22、6.31、2.33、2.55 (単位 μm) であった。

(図 2)



D. 考察

わが国で分離された北米流行型の *C. gattii* について、侵入経路の特定や発生要因の検討も公衆衛生上重要な項目であるが、同時に病原性、病原因子の解明も必要な検討と考えられる。本研究ではその病原性と一般的な病原因子について、マウスに対する致死性の点や菌学的側面より検討することとした。

本検討から VGIIc 型である JP02 株は一般的に高病原性とされる *C. neoformans* H99 株や臨床分離株である YC-11 株より短時間で 100%致死性を示すこと、VGIIa 型

北米分離株である R265 株よりも有意に致死性が強いことから、クリプトコックス属のなかでも極めて高い病原性を持つ株であることが伺われた。一方、VGIIa 型である JP01 株は検討に用いた株では最も病原性が低く、我々の検討した観察期間では致死性は認めなかった。これは北米分離の VGIIa 型の *C. gattii* 株は一般的にマウスに対する病原性が強いというこれまでの報告と相反する結果であり、遺伝型と病原性が必ずしも比例しないというユニークな結果であると考えられる。このような報告は現在までなく、極めて興味深い事象である。また、この結果は同時に JP01 株と R265 株の比較ゲノム検討を行えば、*C. gattii* の病原性を規定する遺伝学的情報にアプローチできる可能性も示していると考ええる。

さらに一般的な *Cryptococcus* 属の病原因子とされるメラニン産生能や莢膜厚について検討を行ったが、今回認められたマウスへの病原性とこれらの因子に明確な関係を見出すことはできなかった。すなわち、これら病原因子は *C. neoformans* には適応できても *C. gattii* では別の因子が病原性に関わっているのではないかと推測された。今後は菌体外酵素産生能などの他の病原因子についても解明を行っていく予定である。

北米太平洋岸での事例をわが国に直接あてはめることはできないが、仮に JP02 株がわが国でその生息域を拡大しているとするならば、大いなる脅威の新興感染症となるものと考えられ、十分な公衆衛生的対策が必要であろう。

E. 結論

わが国で分離された北米型 *C. gattii* 株のうち JP01 株はマウスへの病原性は低く、一方 JP02 株は *Cryptococcus* 属の中でも極

めて高い病原性を示す株であることが示された。また、メラニン産生能と莢膜厚と病原性の関係では明らかな相関は認めることができなかった。

F. 健康危険情報

高病原性の北米流行型 *C. gattii* 株が流行地域（北米太平洋岸）への渡航歴のない日本人から分離された。

G. 研究発表

論文発表

1. Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, Taniguchi S, Yoneyama A. *Cunninghamella bertholletiae* pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation. *Med Mycol* 50: 412-416, 2012.
2. Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyazaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S. A case of bronchial aspergillosis caused by *Aspergillus udagawae* and its mycological features. *Med Mycol* 50: 631-636, 2012.
3. Sugiura K, Sugiura N, Yagi T, Iguchi M, Ohno H, Miyazaki Y, Akiyama M. Cryptococcal cellulitis in patient with bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol*, 2012. (DOI: 10.2340/00015555-1385)
4. Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H,

- Ngamskulrungrroj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Multilocus sequence typing of *Cryptococcus neoformans* in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan. *Med Mycol* : 1–9. Posted online on 17 Aug 2012. (doi:10.3109/13693786.2012.708883)
5. Tarumoto N, Sujino K, Yamaguchi T, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y, Maesaki S. A first report of *Rothia aeria* endocarditis complicated by cerebral hemorrhage. *Internal Medicine* 51: 3295-3299, 2012 .
 6. Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking β -1, 2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol*. Posted online on October 29, 2012. (doi:10.3109/13693786.2012.733892)
 7. Nagi M, Tanabe K, Nakayama H, Yamagoe S, Umeyama T, Oura T, Ohno H, Kajiwara S, Miyazaki Y. Serum cholesterol promotes the growth of *Candida glabrata* in the presence of fluconazole. *J Infect Chemother*. In press.
 8. Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, Miyazaki Y. Determination of epidemiology of clinically isolated *Cryptococcus neoformans* strains in Japan by multilocus sequence typing. *Jpn J Infect Dis*. In press.
 9. Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother*. In press.
- 学会発表
国際学会
1. Ohno H, Tanabe K, Kaneko Y, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y. Nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. Berlin, 2012.
 2. Umeyama T, Ohno H, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Multi-locus sequence typing epidemiology of *Cryptococcus neoformans* strains clinically isolated in Japan. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
 3. Tanabe K, Ohno H, Umeyama T, Yamagoe S, Chibana H, Miyazaki Y. Genetic analysis of echinocandin-resistant *Candida glabrata* isolated in Japan. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.

国内学会

1. 大野秀明、田辺公一、杉田 隆、畠山修司、大久保陽一郎、金子幸弘、梅山隆、山越 智、金城雄樹、渋谷和俊、亀井克彦、宮崎義継. 北米流行型 *Cryptococcus gattii* 株の病原性、病原因子の解析-国内臨床分離株を中心に-. 第 86 回日本感染症学会総会、4 月 25, 26 日、長崎、2012.
2. 渋谷和俊、大久保陽一郎、大野秀明、宮崎義継、田辺公一、金子幸弘、山越智、梅山 隆、安藤常浩、若山 恵. *Cryptococcus gattii* 感染症における病理組織学的解析. 第 86 回日本感染症学会総会、4 月 25, 26 日、長崎、2012.
3. 梅山 隆、山越 智、田辺公一、大野秀明、宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* プロテインキナーゼの特異的阻害による病原性制御. 第 60 回日本化学療法学会総会、4 月 26、27 日、長崎、2012.
4. 木村雅友、大野秀明、梅山 隆、宮崎義継. アスペルギルスとクリプトコックスによる肺混合感染の 2 手術例. 第 56 回日本医真菌学会学術集会、11 月 10, 11 日、東京、2012.
5. 大久保陽一郎、大野秀明、篠崎 稔、宮崎義継、根本哲生、若山 恵、栃木直文、笹井大督、石渡誉郎、中山晴雄、下平佳代子、田辺公一、金子幸弘、梅山 隆、山越 智、職 玉珠、北原加奈子、山本慶郎、渋谷和俊. マウス肺クリプトコッカス症モデルを用いた感染防御ならびに構築変換の解析. 第 56 回日本医真菌学会学術集会、11 月 10, 11 日、東京、2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

特許取得
なし
実用新案登録
なし
その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
「地域流行型真菌症の疫学調査、診断治療法の開発に関する研究」班
分担研究報告書

*Cryptococcus gattii*の免疫原性に関する研究

研究分担者	金子幸弘	国立感染症研究所	生物活性物質部
研究協力者	大野秀明	国立感染症研究所	生物活性物質部
	金城雄樹	国立感染症研究所	生物活性物質部
	大川原明子	国立感染症研究所	生物活性物質部
	上野圭吾	国立感染症研究所	生物活性物質部

研究要旨 クリプトコックス症の病原性解明のため、*in vivo*および*in vitro*の解析を行った。*in vivo*の解析では、*Cryptococcus neoformans*と比較し、有意に*Cryptococcus gattii*の平均生存日数が短縮しており、*C. gattii*の臨床的な高病原性を反映する結果となった。一方、免疫と病原性との関連を解析するため、CD4欠損による免疫抑制マウスを作製し比較した。*C. neoformans*では、CD4欠損状態で有意に生存率が低下したが、*C. gattii*では相違を認めなかった。*in vitro*での解析では、*C. gattii*は、*C. neoformans*に比べて、樹状細胞の免疫応答を刺激しにくく、*in vivo*での病原性に寄与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

*Cryptococcus neoformans*は、HIV 感染症などの細胞性免疫不全者に感染しやすく、重篤化しやすいが、*Cryptococcus gattii*は、健常人での感染例も多く、宿主の免疫状態との関連性は不明である。*C. gattii*の病原性を知る上で、感染免疫に関する基礎的検討はきわめて重要である。

本研究では、*C. gattii*の病原性を免疫学的視点から解明することを目的として、*in vivo*および*in vitro*での検討を行った。また、診断応用を目的とした、新規技術による検出系の検討も開始した。

B. 研究方法

1. CD4欠損による免疫不全状態における
*C. gattii*の病原性
モデル動物として、8週齢、メス、

C57BL/6 マウスを用い、菌株は *C. neoformans* H99 株および *C. gattii* JP02 株を用いた。健常マウスおよび CD4 抗体により CD4 陽性細胞欠損状態としたマウスに、経気道的に菌を接種し、生存期間を比較した。

2. *in vitro*での免疫応答

C57BL/6 の樹状細胞(JAWSII 細胞)に、*C. neoformans* H99 株および *C. gattii* JP02 株の死菌または生菌を接種し、4 時間後および 24 時間の培養上清中に産生される IL-6 を ELISA で測定した。

C. 研究結果

1. CD4欠損による免疫不全状態における
*C. gattii*の病原性
C. gattii JP02 株は、*C. neoformans* H99

株よりも平均生存期間が短かった。また、H99株では、CD4欠損により平均生存期間が短くなるが、JP02株ではCD4欠損の影響を受けなかった(図1)。

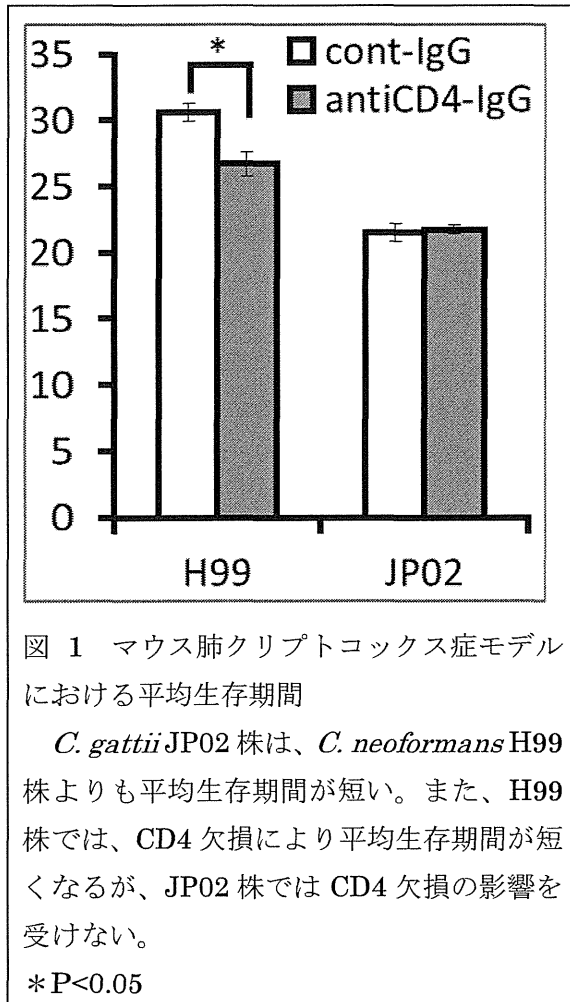


図1 マウス肺クリプトコックス症モデルにおける平均生存期間

C. gattii JP02株は、*C. neoformans* H99株よりも平均生存期間が短い。また、H99株では、CD4欠損により平均生存期間が短くなるが、JP02株ではCD4欠損の影響を受けない。

2. in vitroでの免疫応答

H99は死菌でも生菌でもIL-6の産生を誘導したが、JP02は、死菌でも生菌でもIL-6の産生を誘導しなかった。また、JP02はH99が誘導するIL-6の産生を抑制しなかった。

D. 考察

クリプトコックス症は、免疫不全者における発病が多く、また重篤化しやすいことが知られているが、*C. gattii*の免疫不全者における病原性については明らかにされて

いない。今回の検討で、CD4欠損状態において、H99の感染は悪化しやすいことが明らかとなったが、JP02はCD4欠損の影響を受けないことが示唆された。このことは、JP02株のように高病原性のクリプトコックス病原体の場合、健常人でも重篤になり得ることを支持する結果である。

また、in vitroの解析で、JP02は、H99に比べ、IL-6産生誘導能が低かった。また、JP02株が、H99によって誘導されたIL-6の産生を抑制しなかったことから、JP02株は積極的にIL-6の産生を抑制しているのではない。したがって、JP02のような高病原性のクリプトコックス病原体は、通常のクリプトコックス病原体に比べて、樹状細胞などの抗原提示細胞による認識から逃れている可能性が示唆された。

E. 結論

*C. gattii*の病原性は、毒素産生といった宿主細胞への攻撃的なメカニズムではなく、宿主細胞からの認識の逃避という防御的な因子が関与している可能性がある。今後は、免疫系を活性化することによって、*C. gattii*の病原性がどのように変化するかを解析し、治療に活用できる成果を目指す。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. 宮崎義継, 金子幸弘, 梅山 隆, 田辺公一, 大野秀明. *Cryptococcus gattii* 感染症. 感染症. 42:172-175, 2012.

学会発表

国際学会

1. Ohno H, Tanabe K, Kaneko Y, Umeyama T, Yamagoe S, Miyazaki Y. Nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
 2. Umeyama T, Ohno H, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Multi-locus sequence typing epidemiology of *Cryptococcus neoformans* strains clinically isolated in Japan. 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June 11-15, 2012, Berlin, Germany.
 3. Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Ohno H, Miyazaki Y. Fungicidal effectiveness against biofilms of *Candida albicans*. 6th ASM conference of biofilms. September 29-October 4, 2012, Miami, USA.
 4. 渋谷和俊, 大久保陽一郎, 大野秀明, 宮崎義継, 田辺公一, 金子幸弘, 山越智, 梅山 隆, 安藤常浩, 若山 恵. *Cryptococcus gattii* 感染症における病理組織学的解析. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日, 2012 年, 長崎.
 5. 山越 智, 梅山 隆, 田辺公一, 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* 分泌蛋白質 B-11 の病原性の解析とサンドイッチ ELISA 系の構築. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日, 2012 年, 長崎.
 6. 右山洋平, 柳原克紀, 金子幸弘, 原田陽介, 山田康一, 長岡健太郎, 森永芳智, 宮崎泰可, 中村茂樹, 今村圭文, 泉川公一, 掛屋 弘, 山本善裕, 田代隆良, 上平 憲, 河野 茂. N-Acyl homoserine lactonase (AiiM) による緑膿菌の病原性制御. 第 60 回日本化学療法学会学術集会. 4 月 26-27 日, 2012 年, 長崎.
 7. 金子幸弘. 感染症総合管理 1a 「カビが起こす重篤な感染症」. 知の市場. 6 月 15 日, 2012 年, 東京.
 8. 金子幸弘. シンポジウム 10 バイオフィルム研究をめぐる最近の潮流 (学際企画) 4) 真菌バイオフィルム. 第 61 回日本感染症学会東日本地方回学術集会/第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会/第 95 回日本細菌学会関東支部総会. 10 月 10-12 日, 2012 年, 東京.
 9. 田辺公一, 名木 稔, 梅山 隆, 金子幸弘, 山越 智, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* の鉄欠乏における遺
- 国内学会
1. 金子幸弘, 小畑陽子, 西野友哉, 掛屋弘, 瀬藤光利, 宮崎義継, 古巢 朗, 河野 茂. 質量顕微鏡による IgA 腎症モデルの病態解析. 第 109 回日本内科学会. 4 月 13-15 日, 2012 年, 京都.
 2. 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. 新規抗真菌併用薬の探索. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日, 2012 年, 長崎.
 3. 大野秀明, 田辺公一, 杉田 隆, 畠山修司, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 梅山 隆, 山越 智, 金城雄樹, 渋谷和俊, 亀井克彦, 宮崎義継. 北米流行型 *Cryptococcus gattii* 株の病原性、病原因子の解析-国内臨床分離株を中心に-. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 4 月 25-26 日, 2012 年, 長崎.

伝子発現調節. 第 61 回日本感染症学会
東日本地方回学術集会/第 58 回日本化
学療法学会東日本支部総会/第 95 回日
本細菌学会関東支部総会. 10 月 10-12
日, 2012 年, 東京.

10. 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 大野秀
明, 宮崎義継. COX 阻害剤による
Candida albicans の抗真菌薬感受性変
化と排出ポンプ発現誘導. 第 56 回日本
医真菌学会総会. 11 月 10-11 日, 2012
年, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Okubo Y, Shinozaki M, Wakayam a M, Nakayam a H, Sasai D, Ishiwatar i T, Nemoto T, Shibuya K	Applied Gene Histopathology: Identification of <i>Fusarium</i> species in tissue sections by In situ hybridization	Editors: Louise O'Connor and Barry Glynn	Fungal Diagnostics: Methods and Protocols	Humana Press	New York (in press)	2013	141-147
大久保陽 一郎, 渋谷 和俊	感染症	高鳥浩介・ 久米田裕子	かびのはなし	朝倉書店	東京		印刷中

著者氏名	論文タイトル名	雑誌名	巻	ページ	出版年
Shimamura T, Kubota N, Shibuya K	Animal model of dermatophytosis	J Biomed Biotechnol	2012	125384	2012
Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, Nakayama H, Ishiwatari T, Murayama S, Tochigi N, Wakayama M, Nemoto T, Shibuya K.	Development and Evaluation of Nucleic Acid-Based Techniques for an Auxiliary Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded (FFPE) Tissues.	Med Mycol J	53	241-5	2012
Shimodaira K, Okubo Y, Nakayama H, Wakayama M, Shinozaki M, Ishiwatari T, Sasai D, Nemoto T, Takahashi K, Ishii T, Saji T, Shibuya K	Trends in the prevalence of invasive fungal infections from an analysis of annual records of autopsy cases of Toho University	Mycoses	55	35-43	2012
Shimodaira K, Okubo Y, Ochiai E, Nakayama H, Katano H, Wakayama M, Shinozaki M, Ishiwatari T, Sasai D, Tochigi N, Nemoto T, Saji T, Kamei K, Shibuya K	Gene expression analysis of a murine model with pulmonary vascular remodeling compared to end-stage IPAH lungs	Respir Res	13	103 (online journal)	2012
Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, Nakayama H, Murayama S, Ide T, Wakayama M, Ishiwatari T, Tochigi N, Nemoto T, Shibuya K	Development of a Peptide Nucleic Acid Probe to <i>Trichosporon</i> Species and Identification of Trichosporonosis using <i>In Situ</i> Hybridization in Formalin-Fixed and Paraffin-embedded (FFPE) Sections	J Clin Microbiol	51	295-8	2013

Sasai D, Okubo Y, Ishiwatari T, Sugita T, Kaneko T, Murayama SY, Shimamura T, Shinozaki M, Hasegawa C, Mitsuda A, Tochigi N, Wakayama M, Nemoto T, Shibuya K	Histopathological evaluation of the efficacy of antifungals for experimental <i>Trichosporon</i> bloodstream infection	Jpn J Infect Dis			In press
Yuzhu Z, Sasai D, Okubo Y, Shinozaki M, Nakayama H, Murayama SY, Wakayama M, Ide T, Zhang Z, Shibuya K	Testing for the DNA preservation in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues with comparison in usefulness for detection of fungi between polymerase chain reaction and in situ hybridization	Jpn J Infect Dis			In press
Kimura M, Araoka H, Uchida N, Ohno H, Miyazaki Y, Fujii T, Nishida A, Izutsu K, Wake A, Tanigichi S, Yoneyama A.	<i>Cunninghamella bertholletiae</i> pneumonia showing a reversed halo sign on chest computed tomography scan following cord blood transplantation.	Med Mycol	50	412-416	2012
Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Yaguchi T, Ohno H, Miyzaki Y, Kamei K, Kanda T, Kohno S.	A case of bronchial aspergillosis caused by <i>Aspergillus udagawae</i> and its mycological features.	Med Mycol	50	631-636	2012

Tarumoto N, Sujino K, Yamaguchi T, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y, Maesaki S.	A first report of <i>Rothia aeria</i> endocarditis complicated by cerebral hemorrhage.	Int Med	51	3295-3299	2012
Miyazaki H, Kobayashi R, Ishikawa H, Awano N, Yamagoe S, Miyazaki Y, Matsumoto T	Activation of COL1A2 promoter in human fibroblasts by <i>Escherichia coli</i>	FEMS Immunol Med Microbiol	65	481-487	2012
Sugiura K, Sugiura N, Yagi T, Iguchi M, Ohno H, Miyazaki Y, Akiyama M	Cryptococcal Cellulitis in a Patient with Bullous Pemphigoid	Acta Derm Venereol			Epub ahead of print
Miyasaka T, Aoyagi T, Uchiyama B, Oishi K, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K	A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings	Vaccine	30	3304-3310	2012
Tarumoto N, Kinjo Y, Ueno K, Okawara A, Watarai H, Taniguchi M, Maesaki S, Miyazaki Y	A limited role for iNKT cells in controlling systemic <i>Candida albicans</i> infection	Jpn J Infect Dis	65	522-526	2012
Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y	The mannan of <i>Candida albicans</i> lacking β -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells	Med Mycol			Epub ahead of print
宮崎義継, 金子幸 弘, 梅山 隆, 田 辺公一, 大野秀明	<i>Cryptococcus gattii</i> 感 染症	感染症	42	172-175	2012

宮崎義継, 河野茂	特集：真菌と免疫・アレルギー 3. アスペルギルス属と免疫・アレルギー	アレルギーの臨床	32	615-618	2012
宮崎義継, 大野秀明	特集 感染症医薬品開発の現況 真菌症に関する診断法の現状と展望	最新医学	67	2566-2571	2012
Nagao M, Saito T, Doi S, Hotta G, Yamamoto M, Matsumura Y, Matsushima A, Ito Y, Takakura S, Ichiyama S.	Clinical characteristics and risk factors of ocular candidiasis.	Diagn Microbiol Infect Dis.	73	149-52	2012
Yamamoto Y, Izumikawa K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S.	Prospective randomized comparison study of piperacillin/tazobactam and meropenem for healthcare-associated pneumonia in Japan.	J Infect Chemother			Epub ahead of print
Izumikawa K, Tashiro M, Kohno S.	Management of chronic pulmonary aspergillosis.	Ann N Y Acad Sci	1272	40-48	2012
Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, Niki Y.	A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	32	387-397	2012
Takazono T, Izumikawa K, Yoshioka S, Matsuo N, Yamakawa M, Suyama N, Kohno S.	Possible pulmonary cryptococcosis in a patient with Crohn's disease during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: a case report and literature review.	Jpn J Infect Dis	65	461-464	2012

Mihara T, Izumikawa K, Kakeya H, Ngamskulrungrroj P, Umeyama T, Takazono T, Tashiro M, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Ohno H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyzaki Y, Kohno S.	Multilocus sequence typing of <i>Cryptococcus neoformans</i> in non-HIV associated cryptococcosis in Nagasaki, Japan.	Med Mycol			Epub ahead of print
Nagaoka K, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Ohkusu K, Kohno S	A case of multiple lung abscesses caused by <i>Actinomyces graevenitzii</i> mimicking acute pulmonary coccidioidomycosis.	J Clin Microbiol	50	3125-3128	2012
Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S.	Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated <i>Aspergillus fumigatus</i> .	Antimicrob Agents Chemother	56	4870-4875	2012
Izumikawa K, Yamamoto Y, Mihara T, Takazono T, Morinaga Y, Kurihara S, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yanagihara K, Mine M, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S.	Bronchoalveolar lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis.	Med Mycol	50	811-817	2012

Yamamoto Izumikawa Hosogaya Morinaga Nakamura Imamura Miyazaki Sakamoto Ishimatu Takeya Yanagihara Yasuoka A, Kohno S.	Y, K, N, Y, S, Y, T, N, Y, H, K, S.	A case of refractory chronic respiratory tract infection due to <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> successfully controlled by combination of clarithromycin and azithromycin.	Intern Med	51	1383-1386	2012
Yamamoto Izumikawa Hashiguchi Fukuda Kobayashi Kondo A, Inoue Morinaga Nakamura Imamura Miyazaki Takeya Yanagihara Kohno S.	Y, K, K, Y, T, Y, S, Y, T, H, K, S.	The efficacy and safety of high-dose arbekacin sulfate therapy (once-daily treatment) in patients with MRSA infection.	J Infect Chemother	18	241-246	2012
Izumikawa Yamamoto Yanagihara Kiya T, Matsuda J, Morinaga Kurihara Nakamura Imamura Miyazaki Nishino Tsukamoto Takeya Yasuoka A, Tashiro T, Kamihira Kohno S.	K, Y, K, Y, S, S, Y, T, T, M, H, S, S, S.	Active surveillance of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> with the BD GeneOhm MRSA™ assay in a respiratory ward in Nagasaki, Japan.	Jpn J Infect Dis	65	33-36	2012

Tashiro M, Izumikawa K, Minematsu A, Hirano K, Iwanaga N, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Nishino T, Tsukamoto M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Tashiro T, Kohno S.	Antifungal susceptibilities of <i>Aspergillus fumigatus</i> clinical isolates in Nagasaki, Japan.	Antimicrob Agents Chemother	56	584-587	2012
井上祐一、近藤晃、泊 慎也、村岡昌司、中村洋一、泉川公一、山本善裕、柳原克紀、田代隆良、河野 茂	肺非結核性抗酸菌症に合併した難治性気胸に対する EWS の使用経験 キュレットを利用した EWS 充填の有用性について	気管支学	34	442-449	2012
岩永直樹、中村茂樹、田中章貴、福田雄一、今村圭文、宮崎泰可、泉川公一、掛屋 弘、山本善裕、柳原克紀、早田 宏、田代隆良、河野 茂	γ -グロブリン大量療法が奏功したと思われる成人インフルエンザ脳炎の 1 例	感染症学雑誌	86	295-299	2012
泉川公一、河野 茂	【臨床各科における DDS の現況】 深在性真菌症に対する DDS	Drug Delivery System	27	93-105	2012