

20131801PB

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

平成 23 年度-25 年度 総合研究報告書

平成 26 年 3 月

研究代表者

宮崎 義継

(国立感染症研究所)

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

平成 23 年度-25 年度 総合研究報告書

平成 26 年 3 月

研究代表者

宮崎 義継

(国立感染症研究所)

平成 23 - 25 年度 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
班員名簿

氏 名	所 属	職 名
宮崎 義継	国立感染症研究所 真菌部	部長
渋谷 和俊	東邦大学医学部 病院病理学講座	教授
杉田 隆	明治薬科大学 微生物学教室	准教授
泉川 公一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器病態制御学	助教
高倉 俊二	京都大学医学研究科 臨床病態検査学	准教授
石野 敬子	昭和大学薬学部 薬物療法学講座 感染制御薬学部門	准教授
大野 秀明	国立感染症研究所 真菌部	室長
金子 幸弘	国立感染症研究所 真菌部	主任研究官

目 次

I. 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 総括研究報告書（平成 23 - 25 年度）	1
研究代表者：宮崎 義継（国立感染症研究所 真菌部）	
II. 分担研究報告書	
1. 本邦における <i>Cryptococcus gattii</i> 感染症の現況	5
研究分担者：宮崎 義継（国立感染症研究所 真菌部）	
2. <i>Cryptococcus gattii</i> 感染症における病態解析	23
研究分担者：渋谷 和俊（東邦大学医学部 病院病理学講座）	
3 本邦で初めて分離された <i>Cryptococcus gattii</i> VGIIa JP01 株の細胞表層多糖の構造解析	45
研究分担者：杉田 隆（明治薬科大学 微生物学教室）	
4. 生体側の因子に関する研究/診断応用研究	53
研究分担者：泉川 公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器病態制御学）	
5. 移植等の易感染性患者に発症する深在性真菌症の臨床疫学的研究	73
研究分担者：高倉 俊二（京都大学医学研究科 臨床病態検査学）	
6. <i>Cryptococcus gattii</i> の薬剤感受性決定因子に関する研究	77
研究分担者：石野 敬子（昭和大学薬学部 薬物療法学講座 感染制御薬学部門）	
7. 日本で分離された北米流行型 <i>Cryptococcus gattii</i> 株の 病原性および菌学的性質の解明	81
研究分担者：大野 秀明（国立感染症研究所 真菌部）	
8. <i>Cryptococcus gattii</i> の免疫原性に関する研究	89
研究分担者：金子 幸弘（国立感染症研究所 真菌部）	
III. 附記 「 <i>Cryptococcus gattii</i> 感染症の取り扱い指針」	99

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

研究代表者 宮崎義継 国立感染症研究所 真菌部

研究要旨 地域流行型真菌症とは、特定地域に生息する真菌による感染症の総称である。わが国では、渡航者の感染例が多く、渡航機会の増加を背景に、増加傾向にある。しかしながら、明らかな渡航歴のない感染例、特に、高病原性クリプトコックス症の国内発生例が報告され、注目されつつある。本研究では、わが国で問題となり得る地域流行型真菌症に対応するため、H22年度より3年間、クリプトコックス症をはじめとする真菌症の、①疫学調査、②病態・病原性解析、③宿主因子解析、④診断・治療法、に関する研究を実施した。また、研究成果を、取扱および対策指針策定に活用し、今後刊行予定となっている2014年度版深在性真菌症の診断／治療ガイドラインの輸入真菌症に反映させた。

A. 研究目的

地域流行型真菌症とは、特定地域に生息する真菌による感染症の総称である。わが国では、渡航者の感染例が多いが、渡航機会の増加を背景に、その総数は増加傾向にある。また、明らかな渡航歴のない感染例も報告されるようになってきた。

近年、米国CDCから、コクシジオイデス症より致死率が高い地域流行型真菌症として、*Cryptococcus gattii*の注意喚起がなされ、北米西海岸からの拡大が危惧されている。わが国においても平成22年に初めて、北米流行 *C. gattii*株と同一遺伝子型のVGIIa株による重症中枢神経系クリプトコックス症が報告された。

このようなわが国で問題となり得る地域流行型真菌症に対応するため、クリプトコックス症をはじめとする真菌症の臨床・疫学調査および基礎的研究を実施した。

B. 研究方法

1. 本邦における *C. gattii*感染症の現況

わが国の患者から分離された *Cryptococcus gattii* 5株の遺伝子解析に基づく分子疫学解析を実施した。(宮崎)

2. *C. gattii*感染症における病態解析

クリプトコックス属菌 (*C. gattii* 2株、*C. neoformans* 1株) を用いた経気道感染モデルマウスを作製し、*C. gattii*の毒力規定因子の解明を目的とした研究を遂行した。織学的解析に加えて肺における網羅的発現遺伝子解析も行った。(渋谷)

3. 本邦で初めて分離された *C. gattii* VGIIa JP01株の血清学的解析および比較ゲノム

1) 渡航歴のない日本人から本邦で初めて分離されたVGIIa株の血清学的性状および莢膜多糖の化学構造を検討した。(杉田)

2) JP01株の病原因子を特徴づけるために、系統的に近縁な *Trichosporon asahii*株の全ゲノムを決定し、比較ゲノム解析を行った。(杉田)

4. 生体側の因子に関する研究/診断応用研究

我が国ではnon-HIV患者におけるクリプトコックス症が他国に比べて多いため、日本における本症の診断、治療の実態について、アンケートによる聞き取り調査を行い、さらに宿主の疾患感受性解析を行った。(泉川)

5. 移植等の易感染性患者に発症する深在性真菌症の臨床疫学研究

侵襲性真菌症のリスク因子の同定と予後改善を目的として、京都大学病院における生体肝移植後の患者に発症する感染症サーベイランス、およびカンジダ血症患者の診療内容と予後の関連に関する後ろ向きの調査を行った。また、肺移植後の肺アスペルギルス症について、予防抗真菌薬と発症状況、拒絶反応との鑑別についての検討を行った。(高倉)

6. *C. gattii* の薬剤感受性決定因子に関する研究

*C. gattii*が、アゾール系抗真菌薬のうち特にフルコナゾール (FLCZ) に低感受性を示すことに着目し、標的分子である Lanosterol 14- α demethylase遺伝子の同定とその構造比較を行なった。また、FLCZ低感受性株の薬剤排出能および薬剤排出関連遺伝子とエルゴステロール合成遺伝子の遺伝子発現解析を行った。(石野：平成24年度より)

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

日本で初めて分離された北米流行型 *C. 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。(大野：平成24年度より)

8. *C. gattii*の免疫原性に関する研究

1) 樹状細胞を用いたin vitroでの免疫原性

JAWSII 樹状細胞に *C. gattii* と *C. neoformans*の死菌または生菌を接種、または精製した莢膜多糖を添加し、免疫応答性をIL-6産生能で比較した。(金子)

2) マウスを用いたin vivoでの免疫原性

宿主応答と病原性との関連を解明するため、免疫不全状態における病原性を比較した。C57BL/6マウスに、CD4抗体を投与し、CD4欠損状態とし、*C. gattii* と *C. neoformans*を経気管支的に投与して、その生存率等を比較した。(金子)

C. 研究結果

1. 本邦における *C. gattii*感染症の現況

5株のうち2株は、MLST (multi locus sequencing type) のVGIIに、3株はVGIIに分類されることが明らかとなった。また、VGIIのうち、1株はVGIIaに、1株はVGIIcに分類することが可能であったが、1株はVGIIa,b,cいずれにも該当しなかった。(宮崎)

2. *C. gattii*感染症における病態解析

菌株間の毒力の差に関わらず総じて *C. gattii*は *C. neoformans*よりも既存の肺構築改変を来たしやすく、大食細胞を介した細胞間相互作用を誘導させ難い特徴を有していると推測された。さらに、*C. gattii*の中でこれらの特徴がより顕在化した株が強毒株である可能性が示唆された。

また、肺における網羅的発現遺伝子解析の結果、アウトブレイク型 *C. gattii* を用いた気道感染モデルマウス肺ではセリン合成

酵素である、3-phosphoglycerate dehydrogenaseの顕著な発現亢進が確認され、肺胞上皮細胞への高い接着能に関与している可能性が示唆された。(渋谷)

3. 本邦で初めて分離された *C. gattii* VGIIa JP01株の血清学的解析および比較ゲノム

1) VGIIa, b, c株の莢膜多糖の¹H-NMRスペクトルは、非常に類似していたが、JP01株は他の株と細部で差異がある可能性が示された。また、VGIIa株間の糖組成は、JP01株とバンクーバーR265株は類似したがその他のVGIIa株とはキシロース含量が異なっていた。(杉田)

2) *C. gattii*と *C. neoformans*間の相同性が高い238遺伝子および *T. asahii*とさらに相同性が高い遺伝子の59を候補遺伝子として選別した。 *Trichosporon spp.*に対するMLST開発の候補遺伝子の抽出を行なった。(杉田)

4. 生体側の因子に関する研究/診断応用研究

我が国における本症の病態について患者の背景、治療薬の選択、治療期間などについて解析し、新たな知見をえた。また、疾患感受性遺伝子の候補遺伝子の一つであるMBL遺伝子について解析したが、有意なSNPsを認めなかった。(泉川)

5. 移植等の易感染性患者に発症する深在性真菌症の臨床疫学研究

周術期の抗菌薬・抗真菌薬予防投与の進歩により、肝移植後1ヵ月以内の深在性真菌症は発症が抑制されていることが判明した。一方で院内酵母様真菌血症症例の解析により、免疫抑制や抗真菌薬投与歴と非カンジダ真菌血症の関連も示唆された。より早期からの経験的治療の対象とすべき群として、

リスク因子の中でも高致死率に関わる因子(人工呼吸、腎不全、長期ICU)を同定した。また、肺移植後の肺アスペルギルス症について、予防抗真菌薬と発生状況、拒絶反応との鑑別についての検討を行った。イトラコナゾールによる予防は有効だが、投与期間を1年程度に延長することが望ましいことが示唆された。(高倉)

6. *C. gattii* の薬剤感受性決定因子に関する研究

FLCZ感受性株であるVGIIa型と低感受性株であるVGIIc型のとを比較した結果、1アミノ酸の置換(N249D)を見出した。また、FLCZ低感受性株で、R6G排出能の亢進および2種類の薬剤排出ポンプ関連遺伝子の発現上昇が認められた。(石野)

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

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。感染病態の検討では *C. gattii*株では *C. neoformans*株と比較し、全身臓器への易播種性があるものと考えられ、病原性が強い *C. gattii*株ほど全身臓器への播種傾向が高いと考えられた。さらに菌学的性質として倍加時間や菌体外酵素の産生能について検討したが、倍加時間と病原性の間に明らかな相関は認めず、また、菌体外酵素の産生能もいずれの株でも認められなかった。(大野)

8. *C. gattii*の免疫原性に関する研究

1) 樹状細胞を用いたin vitroでの免疫原

性

*C. gattii*は、*C. neoformans*と比較し、死菌、生菌、莢膜多糖成分いずれにおいても、樹状細胞の免疫応答誘導能が極めて低いことが明らかとなった。(金子)

2) マウスを用いたin vivoでの免疫原性

*C. neoformans*は、CD4欠損状態で有意に生存率が低下するが、*C. gattii*では、健常マウスとCD4欠損状態のマウスとで生存率に相違を認めなかった。*C. gattii*感染症において、健常マウスとCD4欠損状態のマウスとで肺内生菌数に相異を認めなかったが、脾臓への播種にはやや影響している可能性が示唆された。(金子)

D. 考察

分子疫学的解析結果から、わが国での*C. gattii*株は、必ずしも北米流行株とは一致しないことが明らかとなった。また、明らかに渡航歴のない患者での発症例があることから、国内でも感染しうることを考慮すべきである。

比較ゲノム解析では、*C. gattii*と*T. asahii*に類似性が見いだされ、診断等への応用が期待された。

生体側因子に関する検討において、疾患感受性遺伝子の候補であるMBLには、今回SNPsを認めなかったが、他の遺伝子でも検討する余地がある。

わが国で分離された高病原性の*C. gattii*株の病原性解析では、高病原性株に特徴的な病理学所見が得られ、高病原性株ではマウスの生存率も顕著に低下することが判明した。また、高病原性2株は、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。

in vitroでの免疫原性に関する結果から、*C. gattii*は、免疫細胞(抗原提示細胞)に

よる認識が弱く、免疫応答を惹起しにくい可能性が示唆された。また、in vivoの結果から、*C. gattii*の免疫応答にCD4の有無は関係しないことが明らかとなった。

*C. gattii*のアゾール低感受性に寄与する分子機構が明らかになった。

また、わが国で多い、クリプトコックス症以外の真菌症についても、発症の危険因子等が明らかとなった。

E. 結論

研究成果は、2014年度版深在性真菌症の診断・治療ガイドラインに反映させることができ、輸入真菌症対策としての大きな一歩となった。今後、新規診断法・治療法の開発に寄与する基礎的な研究の継続が必要である。さらに、環境調査を含めた地域流行型真菌症の疫学調査についても検討する必要がある。

F. 健康危険情報

1. わが国に特有の*C. gattii*の存在が示唆され、国内でも感染しうることを考慮すべきであり、特に、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る。
2. カナダ・バンクーバー島周辺ならびに米国太平洋岸を中心とした高病原性クリプトコックス症の集団感染事例、ならびにこれら地域への旅行者での発病にも注意が必要である。

G. 研究発表

各々の研究分担報告書を参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

II. 分担研究報告書

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

総合研究報告書

本邦における *Cryptococcus gattii* 感染症の現況

研究分担者	宮崎義継	国立感染症研究所	真菌部
研究協力者	石川 淳	国立感染症研究所	真菌部
	金子幸弘	同	
	大川原明子	同	
	金城雄樹	同	
	梅山 隆	同	
	田邊公一	同	
	大野秀明	同	
	杉田 隆	明治薬科大学	微生物学教室
	川本 進	千葉大学	真菌医学研究センター
	大楠清文	岐阜大学	微生物学講座
	黒田 誠	国立感染症研究所	病原体ゲノム解析研究センター
	関塚剛史	同	

研究要旨 北米西海岸を中心に拡大している高病原性 *Cryptococcus gattii* 感染症の日本人感染例が2010年に報告された。流行地への渡航歴の無い患者であったため、*C. gattii*の起源とわが国での拡大状況を明らかにすることを目的として、分離株の感受性、遺伝子および疫学情報を検討した。また、JP01報告以降に国内で新たに診断された *C. gattii* 感染症から分離された株についても遺伝学的解析を実施した。さらに、高病原性のクリプトコックス症に関する情報発信として、国立感染症研究所のホームページ上に注意喚起の情報を提供し、菌種同定の啓発を行い、外部からの問い合わせ等にも対応するとともに、現在、診断・治療に関するガイドラインを作成中である。

A. 研究目的

Cryptococcus gattii（血清型 B、C）は、クリプトコックス症の原因真菌の一つであり、近年まで、本菌種はオーストラリアを中心に生息し、コアラの病原体として知られ、ヒトへの感染発病は稀と考えられ、*Cryptococcus neoformans*（血清型 A、D、AD）が、わが国を含む全世界に分布するクリプトコックス症の主たる病原体であると考えられてきた。しかしながら、北米西海岸を中心に拡大している高病原性

Cryptococcus gattii 感染症の日本人感染例が2010年に報告された。

本研究では JP01 株を含め、それ以降国内症例から分離された *C. gattii* 株を遺伝学的に解析し、株の起源や高病原性の原因を検討する。また、*in vivo* における病原性の検証を行い、公衆衛生学的に必要な情報を発信する。また、これらの情報を深在性真菌症の診断・治療ガイドラインの中で、クリプトコックス症および輸入真菌症の各項目に反映させた。

B. 研究方法

1. 高病原性クリプトコックス症に関する情報発信および収集

わが国初の高病原性 *C. gattii* 症例に関する 2010 年の報告を受けて、国立感染症研究所のホームページ上に注意喚起の情報を提供し、問い合わせ等に対応、情報収集を継続している。

2. わが国で発生した患者から分離同定した *C. gattii* の解析

下記のごとく、2010 年以降に分離された *C. gattii* 株の収集と解析を行った。

① 菌種の同定

D1/D2 領域、intergenic spacer (IGS) 領域の塩基配列を決定し、BLAST 検索を行い、最終的に菌種を同定した。

② 薬剤感受性

国際的標準法 CLSI-M27-A3 (酵母) に準拠し、アムホテリシン B (AMPH-B)、5-FC、フルコナゾール (FLCZ)、イトラコナゾール (ITCZ)、ポリコナゾール (VRCZ)、ポソコナゾール (PSCZ) の薬剤感受性を測定した。

③ 分子疫学解析

わが国で分離された高病原性 *C. gattii* 分離株について、定法によりゲノム DNA を抽出し、さらに、*CAP59*, *GPD1*, *LAC1*, *SOD1*, *PLB1*, *URA5*, *IGS1* 遺伝子領域を PCR で増幅し、塩基配列を決定し、Multi-Locus Sequence Typing (MLST) による分類を行った。

また、次世代シーケンサー (イルミナ) を用いて、全ゲノム配列を推定し、既知のゲノム情報と比較することにより、分子疫学的に解析した。

C. 研究結果

1. 高病原性クリプトコックス症に関する情報発信および収集

2010 年 4 月から 2014 年 1 月末までにわが国で発生した *C. gattii* 感染症は、感染研で確認しえた限り 4 症例 (5 株) であった。

2. わが国で発生した患者から分離同定した *C. gattii* の解析

① 菌種の同定

D1/D2 領域、IGS による解析で、わが国で分離された 5 株は、*C. gattii* であることが確定された。

② 薬剤感受性

わが国で分離された 4 株の *C. gattii* において、アゾール系抗真菌薬フルコナゾールの最小発育阻止濃度 (MIC) が 8 µg/mL の株があり、*C. neoformans* と比較して高い傾向にあったが、CLSI の耐性基準値以上の耐性はいずれの抗真菌薬に対しても確認されなかった。

③ 分子疫学解析

MLST 型により 5 株中 4 株を分類したところ、VGII 型 1 株、VGIIc 型 3 株であった。VGIIc の 2 株は、さらに VGIIa と VGIIc の亜型に分類可能であった。残り 1 株の VGIIc 株は既知の VGIIa、VGIIb、VGIIc には分類されない VGIIc 亜型であると考えられた (表 1)。わが国で分離され VGIIc に分類された 3 株について、MLST 分類と全ゲノムシーケンスに基づく系統樹を比較した (図 1)。その結果、MLST 分類と全ゲノム系統樹は相関性が高いことが確認できた。また、日本株固有の配列の有無を検証する目的で、北米の VGIIa 株とわが国の VGIIa 株の一塩基多型 (SNPs) を検証したところ多数の SNPs が存在しており、同一の MLST 型であるものの、同一の株では無いことが推定された。さらに、北米 VGIIa 株とわが国の VGIIa の間で認めた SNPs の多

くが、わが国で分離された VGIIa と VGIIc では保存されていた (表 2)。

表 1 わが国で分離された *C. gattii* 株

Strain	患者居住地	MLST 型
#1	関東	VGIIa
#2	関東	VGIIc
#3	北海道	VGI
#4	関西	VGII a, b, c 何れとも異なる

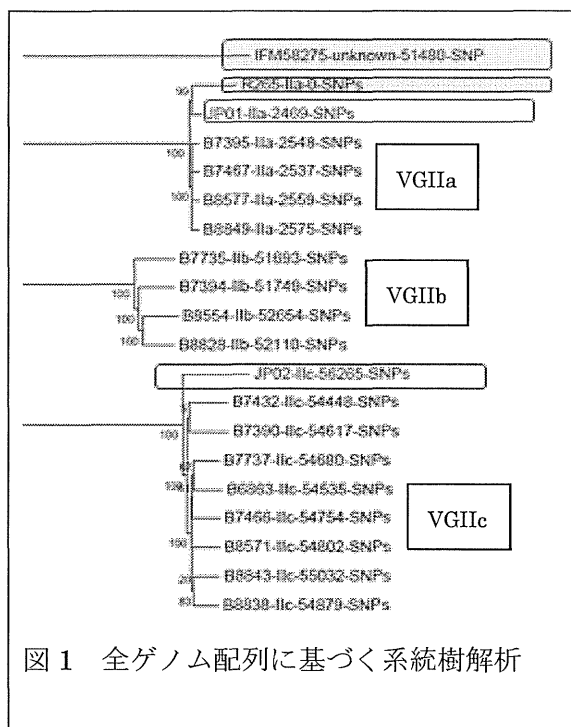


図 1 全ゲノム配列に基づく系統樹解析

表 2 北米株 R265(VGIIa)と日本株 JP01 (VGIIa)、JP02 (VGIIc) の比較

Contig	Position	JP01 (VGIIa)	JP02 (VGIIc)
R265.1	216460	GAA->GA	GAA->GA
R265.1	216525	GT->G	GT->G
R265.1	216542	AGGG->AGG	AGGG->AGG
R265.1	216594		A->G
R265.1	24029	C->A	C->A
R265.1	24061	G->T	G->T
R265.1	24077	C->G	C->G
R265.1	24090	G->T	G->T
R265.1	24567	CA->CAA	CA->CAA
R265.1	24586	C->G	C->G
R265.1	24590	T->C	T->C
R265.1	24636		CA->CAA
R265.1	62447		C->T
R265.1	62508	A->AT	A->AT
R265.1	62635	TAAA->TAA	TAAA->TAA
R265.1	228210	A->C	A->C
R265.1	228220	C->A	C->A
R265.1	228250	A->G	A->G
R265.1	228251		A->C
R265.1	228253	G->T	G->T
R265.1	228425	GTTTT->GTTT	GTTTT->GTTT
R265.1	229167	A->C	A->C
R265.1	229242		G->A

R265(VGIIa)と JP01 (VGIIa) の SNIPs を検索すると、系統の異なる JP02 (VGIIc) が JP01 と共通の SNIPs を有していた。

D. 考察

北米での *C. gattii* によるクリプトコックス症のアウトブレイクが発生したが、日本での実態については、これまで調査が行われておらず不明であった。今回の検討で、あらためて分離菌の菌種を同定し、*C. neoformans* による感染症がほとんどであ

ることが推測される結果となった。しかしながら、*C. gattii*は、健常者において発病する症例が多いことから、今後の動向にも注意が必要である。

また、わが国で分離された VGII 型の *C. gattii* 株の全ゲノム解析の結果、これまで報告されてきた株のいずれとも一致しない遺伝子配列が検出され、わが国に特有の株である可能性も示唆された。

E. 結論

高病原性株によるクリプトコックス症に関する情報発信により、市中病院で菌種同定の必要性が理解され、*C. gattii*の検査同定依頼があった。今後も継続的に情報発信を行う。また、現在、ガイドラインを作成中であり、診断・治療法に関する情報を示す必要がある。

今回の疫学調査では、100 株以上のクリプトコックス分離株を調査したが、これまでのところ *C. gattii*と認知された株は4株のみであり、大多数は、*C. neoformans*であることが推測された。しかしながら、わが国における *C. gattii*による感染症の実態把握のためには、症例数を蓄積し、さらに詳細な分子疫学解析を行い、環境中の菌株や海外流行株との相同性の比較により、わが国への土着の可能性を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

日本人における高病原性 *C. gattii*株によるクリプトコックス症の発生の危険性。

G. 研究発表

論文発表

英文

1. Tomita H, Muroi E, Takenaka M,

Nishimoto K, Takeya H, Ohno H, Miyazaki Y, Utani A. Rhizomucor variabilis infection in human cutaneous mucormycosis. Clin Exp Dermatol. 36:312-314, 2011.

2. Miyazaki T, Izumikawa K, Yamauchi S, Inamine T, Nagayoshi Y, Saijo T, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Yasuoka A, Kohno S. The

glycosylphosphatidylinositol-linked aspartyl protease Yps1 is transcriptionally regulated by the calcineurin-Crz1 and Slt2 MAPK pathways in *Candida glabrata*. FEMS Yeast Res. 11:449-456, 2011.

3. Kinjo Y, Illarionov PA, Vela JL, Pei B, Girardi E, Li X, Li Y, Imamura M, Kaneko Y, Okawara A, Miyazaki Y, Gomez-Velasco A, Rogers P, Dahesh S, Uchiyama S, Khurana A, Kawahara K, Yashilkaya H, Andrew PA, Wong CH, Kawakami K, Nizet V, Besra GS, Tsuji M, Zajonc DM, Kronenberg M. Invariant natural killer T cells recognize glycolipids from pathogenic Gram-positive bacteria. Nat Immunol. 12:966-974, 2011.

4. Kohno S, Izumikawa K, Takeya H, Miyazaki Y, Ogawa K, Amitani R, Niki Y, Kurashima A. Clinical efficacy and safety of micafungin in Japanese patients with chronic pulmonary aspergillosis: a prospective observational study. Med Mycol. 49:688-693, 2011.

5. Kaneko Y, Obata Y, Nishino T,

- Takeya H, Miyazaki Y, Hayasaka T, Setou M, Furusu A, Kohno S. Imaging mass spectrometry analysis reveals an altered lipid distribution pattern in the tubular areas of hyper-IgA murine kidneys. *Exp Mol Pathol.* 91:614-621, 2011.
6. Tanabe K, Lamping E, Nagi M, Okawada A, Holmes AR, Miyazaki Y, Cannon RD, Monk BC, Niimi M. Chimeras of *Candida albicans* Cdr1p and Cdr2p reveal features of pleiotropic drug resistance transporter structure and function. *Mol Microbiol.* 82:416-433, 2011.
 7. Miyazaki T, Izumikawa K, Nagayoshi Y, Saijo T, Yamauchi S, Morinaga Y, Seki M, Takeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Miyazaki Y, Kohno S. Functional characterization of the regulators of calcineurin in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 11:621-630, 2011.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Miyazaki H, Kobayashi R, Ishikawa H, Awano N, Yamagoe S, Miyazaki Y, Matsumoto T. Activation of COL1A2 promoter in human fibroblasts by *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 65:481-487, 2012.
 11. Gyotoku H, Izumikawa K, Ikeda H, Takazono T, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, Nishino T, Miyazaki T, Takeya 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.
 12. 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 *Candida albicans* infection. *Jpn J Infect Dis.* 65:522-526, 2012.
 13. 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. *Intern Med.* 51:3295-3299, 2012.
 14. 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.* 66:51-55, 2013.
15. 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.* 19:138-143, 2013.
 16. 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.* 93:187-188, 2013.
 17. Okumura A, Suzuki T, Miyatake H, Okabe T, Hashimoto Y, Miyakawa T, Zheng H, Unoki-Kubota H, Ohno H, Dohmae N, Kaburagi Y, Miyazaki Y, Tanokura M, Yamagoe S. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is a zinc-binding protein. *FEBS Lett.* 587:404-409, 2013.
 18. 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, 2013.
 19. Nagi M, Tanabe K, Ueno K, Nakayama H, Aoyama T, Chibana H, Yamagoe S, Umeyama T, Oura T, Ohno H, Kajiwara S, Miyazaki Y. The *Candida glabrata* sterol scavenging mechanism, mediated by the ATP-binding cassette transporter Aus1p, is regulated by iron limitation. *Mol Microbiol.* 88:371-381, 2013.
 20. 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.* 51:252-260, 2013.
 21. 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.* 51:385-395, 2013.
 22. Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Matsumoto S, Ohno H, Miyazaki Y. Real-time microscopic observation of *Candida* biofilm development and effects due to micafungin and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 57:2226-2230, 2013.
 23. Hosogaya N, Miyazaki T, Nagi M, Tanabe K, Minematsu A, Nagayoshi Y, Yamauchi S, Nakamura S, Imamura Y, Izumikawa K, Kakeya H, Yanagihara K, Miyazaki Y,

- Kugiyama K, Kohno S. The heme-binding protein Dap1 links iron homeostasis to azole resistance via the P450 protein Erg11 in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 13:411-421, 2013.
24. Tarumoto N, Kinjo Y, Kitano N, Sasai D, Ueno K, Okawara A, Izawa Y, Shinozaki M, Watarai H, Taniguchi M, Takeyama H, Maesaki S, Shibuya K, Miyazaki Y. Exacerbation of Invasive *Candida albicans* Infection by Commensal Bacteria or a Glycolipid Through IFN- γ Produced in Part by iNKT Cells. *J Infect Dis.* , 2013.
25. Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K. Histopathological study of murine pulmonary cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Jpn J Infect Dis.* 66:216-221, 2013.
26. Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shimodaira K, Nemoto T, Ohno H, Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H, Shibuya K. How Histopathology Can Contribute to an Understanding of Defense Mechanisms against *Cryptococci*. *Mediators Inflamm.* 2013:465319, 2013.
27. Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother.* 19:999-1003, 2013.
28. Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K. Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine. *PLoS One.* 8:e78611, 2013.
29. Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against *Candida albicans*. *J Infect Chemother.* 19:1141-1145, 2013.

和文

- 金子幸弘, 宮崎義継. 新版 感染症診療実践ガイド 有効な抗菌薬の使い方のすべて VI. 主な感染症に対する実地医科の抗菌薬使用の実際/A. 主要感染症から見た抗菌薬の選択と使用の実際 43. カンジダ症, アスペルギルス症, クリプトコックス症. *M. P. Medical Practice臨時増刊号.* 28:483-490, 2011.
- 宮崎義継, 金子幸弘. 新版 感染症診療実践ガイド 有効な抗菌薬の使い方のすべて II. 抗菌薬の特徴とそれに基づいた使い方のコツとポイント 11. 抗真菌薬. *M. P. Medical Practice臨時増刊号.* 28:137-141, 2011.
- 宮崎義継. 各論 II. 各病原体別にみた病態, 診断, 治療 H. 真菌感染症1. カ

- ンジダ症. 社団法人日本化学療法学会編. 感染症専門医テキスト 第I部 解説編. p1073-1076, 2011年, 南江堂, 東京.
4. 宮崎義継. 各論 II. 各病原体別にみた病態, 診断, 治療 H. 真菌感染症2. クリプトコッカス症. 社団法人日本化学療法学会編. 感染症専門医テキスト 第I部 解説編. p1077-1079, 2011年, 南江堂, 東京.
 5. 宮崎義継. 第II章 中級編 20.腎炎治療中に肺異常陰影を呈した症例. 社団法人日本化学療法学会編. 感染症専門医テキスト 第II部 ケーススタディ編. p239-244, 2011年, 南江堂, 東京.
 6. 金子幸弘, 宮崎義継. 特集・病原真菌と真菌症の新たな理解に向けて 臨床 4. 深在性真菌症診断の現状と今後の展望. 化学療法の領域. 28:89-97, 2012.
 7. 金子幸弘, 宮崎義継. 4章 真菌感染症 4-3 コクシジオイデス症. 感染症事典編集委員会編. 感染症事典. p251-254, 2012年, オーム社, 東京.
 8. 金子幸弘, 宮崎義継. 内科医にとって必ず知っておくべき感染症を診る IV. 緊急性の高い感染症を診る 2. 血液培養陰性でも敗血症(severe sepsis). 前崎繁文・大曲貴夫・山口敏行編. 臨床感染症ブックレット 5巻. p62-71, 2012年, 文光堂, 東京.
 9. 堀内一宏, 山田萌美, 白井慎一, 高橋育子, 加納崇裕, 金子幸弘, 秋沢宏次, 梅山 隆, 宮崎義継, 矢部一郎, 佐々木秀直. 脳室内抗真菌薬投与が奏功した *Cryptococcus gattii*による脳および肺クリプトコッカス症の一例. 臨床神経学. 52:166-171, 2012.
 10. 宮崎義継. 2章 深在性真菌症における臨床的課題. 久米 光、渋谷和俊監修. 深在性真菌症 病理診断アップデートレビュー. p17-22, 2012年, 協和企画, 東京.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 宮崎義継. 第20回呼吸器疾患・感染症研究会 わが国の深在性真菌症、特にクリプトコッカス症. *Progress in Medicine*. 32:2737-2744, 2012.
 15. 宮崎義継. <特集>真菌症 2012年現在. 病原微生物検出情報. 34:1-2, 2013.
 16. 大野秀明, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越 智, 宮崎義継. <特集関連情報> *Cryptococcus gattii*によるクリプトコッカス症. 病原微生物検出情報. 34:4-5, 2013.
 17. 金子幸弘, 宮崎義継. 新薬の最近の話題 カスポファンギン. 分子呼吸器病. 17:107-110, 2013.
 18. 宮崎義継, 田辺公一, 梅山 隆, 名木稔, 金子幸弘, 山越 智, 上野圭吾, 金城雄樹, 大川原明子, 大野秀明. アスペルギルス症. 感染症道場. 2:20-23, 2013.
 19. 町田安孝, 福島康次, 三好祐顕, 小原一記, 池田康紀, 亀井克彦, 宮崎義継, 福田 健. 経気管支鏡肺生検および気管支肺胞洗浄にて診断された慢性肺コ

- クシジオイデス症の1例. 日本呼吸器学会雑誌. 2:274-278, 2013.
20. 大野秀明, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii*感染症・新興・再興感染症up to date. 化学療法の領域. 29 S-1:1144-1151, 2013.
 21. 金子幸弘, 浦井 誠, 宮崎義継. カラーグラフィック連載「目で見る真菌と真菌症」 4. 治療薬の選択と投与. 化学療法の領域. 29:4-14, 2013.
 22. 大野秀明, 宮崎義継. 真菌性脳髄膜炎の遺伝子診断. 臨床神経学. 53:1191-1193, 2013.
 23. 浦井 誠, 金子幸弘, 宮崎義継. ミニ特集22 微生物の共存・共生と相互作用 ヒトvs真菌vs細菌・人類の敵の敵は、味方か敵か. 日本乳酸菌学会誌. 24:177, 2013.
 24. 梅山 隆, 宮崎義継. 幅広い微生物検査を目指して一検出度は低いが医学的に重要な細菌・真菌感染症の検査法. 臨床と微生物. 40:616-620, 2013.
- 学会発表
国際学会
1. Kinjo Y, Illarionov PA, Vela JL, Pei B, Li XJ, Kaneko Y, Miyazaki Y, Nizet V, Kawakami K, Tsuji M, Kronenberg M. NKT cells recognize glycolipids from *Streptococcus pneumoniae* and GBS. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS2011). September 6-10, 2011, Sapporo.
 2. Kaneko Y, Ohno H, Miyazaki Y. Farnesol attenuates the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa*. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS2011). September 6-10, 2011, Sapporo.
 3. Kinjo Y, Tarumoto N, Ueno K, Okawara A, Shinozaki M, Shibuya K, Miyazaki Y. *Candida* sepsis induced by iNKT cell activation. The 6th International Symposium on CD1 and NKT. September 23-27, 2011, Chicago, USA.
 4. Umeyama T, Yamagoe S, Tanabe K, Ohno H, Miyazaki Y. Mps1 kinase is essential for the growth in *Aspergillus fumigatus*. 5th Advances Against Aspergillosis. January 26-28, 2012, Istanbul, Turkey.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
8. 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.
 9. Kamei K, Watanabe A, Yaguchi T, Muraosa Y, Toyotome T, Ohno H, Miyazaki Y. Epidemiology of imported mycoses in Japan-its past and the present status. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection. June 5-8, 2013.
 10. Umeyama T, Yamagoe S, Tanabe K, Nagi M, Kaneko Y, Kinjo Y, Ohno H, Miyazaki Y. Mps1 kinase is required for normal nuclear segregation in *Aspergillus fumigatus*. 2013 Congress of Asia Pacific Society for Medical Mycology. June 19-23, 2013, Chengdu, China.
- 国内学会
1. 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida albicans*の代償機構の解明とその制御による治療の可能性. 第108回日本内科学会. 4月17-18日, 2011年, 東京.
 2. 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. カンジダバイオフィームにおけるストレス応答とその阻害効果. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月21-22日, 2011年, 東京.
 3. 金城雄樹, 金子幸弘, 樽本憲人, 大川原明子, 川上和義, 宮崎義継. 自然リ
 - ンパ球による肺炎球菌認識機構の解析. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月21-22日, 2011年, 東京.
 4. 宮崎義継, 田辺公一, 梅山 隆, 山越智, 渋谷和俊, 大野秀明. 診断ワークショップ5 深在性真菌症の病理 深在性真菌症における臨床的課題. 第100回日本病理学会総会. 4月28-30日, 2011年, 横浜.
 5. 大野秀明, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越 智, 宮崎義継. 遺伝子診断法を用いた土壌中に生息するヒストプラスマ属検出の試み. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月21-22日, 2011年, 東京.
 6. 梅山 隆, 大野秀明, 田辺公一, 山越智, 渡邊 浩, 宮崎義継. 福岡県筑後地区周辺におけるクリプトコッカス症多発発生例からの分離株のMLSTによる疫学的検討. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月21-22日, 2011年, 東京.
 7. 筋野恵介, 樽本憲人, 山口敏行, 前崎繁文, 梅山 隆, 大野秀明, 宮崎義継. *Rothia*属菌により出血性脳梗塞を合併した感染性心内膜炎の1例. 第85回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月21-22日, 2011年, 東京.
 8. 金子幸弘, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida*バイオフィームにおける抗真菌薬耐性関連遺伝子の発現調節. 第32回関東医真菌懇話会学術集会. 5月21日, 2011年, 東京.
 9. 徳山承明, 眞木二葉, 竹村 弘, 高木妙子, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継, 亀井克彦, 長谷川泰弘. 日本人AIDS患者に発症したマルネツフェイ型ペニシリウム症の一例. 第32回関東医真菌懇話