

平成23年度-25年度

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）
「アジアの感染症担当研究機関とのラボラトリーネットワークの促進と共同研究体制の強化に
関する研究（H23 - 新興—指定—020）」班

総合研究報告書

ヒストプラズマ症の基礎的、臨床的研究におけるアジアの感染症研究機関との
共同研究ネットワークの構築

研究分担者：大野秀明

国立感染症研究所 真菌部 室長

研究協力者：田辺公一、梅山 隆、山越 智、宮崎義継（国立感染症研究所真菌部）

Nanthawan Mekha, Natteewan Poonwan (The National Institute of Health, Thailand),

Pojana Sriburee (Chiang Mai University, Thailand),

Thi Thu Ha Hoang, Pham Thanh Hai, Nguyen Thuy Tram (National Institute of Hygiene
and Epidemiology, Vietnam) , Nguyen Van Tien, Nguyen Quang Tuan (Bach Mai Hospital,

Vietnam) , Nguyen Thai Son (103 Hospital, Vietnam), Nguyen Van Hung (National Lung
Hospital, Vietnam)

研究要旨：地域流行型真菌症であるヒストプラズマ症に関して、タイ国立衛生研究所、ベトナム国立衛生疫学研究所との基礎的、臨床的共同研究を行った。ヒストプラズマ属生息調査として、タイ・バンコク周辺で収集したコウモリ糞汚染土壌から PCR 法でヒストプラズマ属 DNA が検出され、本症の重要な感染源の一つと疑われた。一方、ベトナム・ハノイ市における医療機関で呼吸器感染症が疑われた症例を対象にしたヒストプラズマ症の疫学調査では、提出された 258 検体中 9 検体がヒストプラズマ属特異的 PCR 法で陽性を示した。また、血清中の抗ヒストプラズマ抗体の保有状況の検討では、144 検体中 26 検体で抗体陽性と判定された。我々の検討から、ベトナムは他の東南アジア地域と同様にヒストプラズマ症の流行地域であり、決して稀な真菌症ではないことが伺われた。

A. 研究目的

ヒストプラズマ症は別名「洞窟熱」ともい

われ、高病原性真菌（BSL3）であるヒストプ

ラズマ属（*Histoplasma capsulatum*）を原因

真菌とし、HIV 感染者など免疫不全者に加え、健常人にも発病が認められる真菌感染症である。ヒストプラズマ属は通常土壌中に生息し、コウモリや鳥類の糞中で盛んに増殖する真菌で、世界的に広く生息が確認されているが、なかでも米国ミシシッピー川流域や中南米、西アジア、東南アジア、オーストラリアが大きな侵淫地域であり、本感染症は地域流行型真菌症の性格をもつ。日本人のヒストプラズマ症患者は年々増加傾向を示し、その多くは北中米と東南アジアでの感染であることが考えられているが、東南アジア地域でのヒストプラズマ症の実態、流行状況、感染源、危険因子等については未解明な点が多く、日本人現地居住者、日本人旅行に対する適切な感染危険情報も少ない。このような状況を鑑み、本研究では、東南アジア地域での本症の実態把握、流行状況調査、診断能力の向上ならびに分離されたヒストプラズマ属の各国での疫学的解析や基礎研究の推進・発展主要内容として、それぞれの国の感染症研究機関との共同研究ネットワークを構築し、日本ならびにアジア諸国の公衆衛生に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

ネットワーク構築対象のアジアの感染症研究機関として、タイ王国の国立衛生研究所 (The National Institute of Health : NIH, Thailand)、チェンマイ大学 (医学部微生物学講座) ならびにベトナム社会主義共和国の国立衛生疫学研究所 (National Institute of Hygiene and Epidemiology: NIHE,

Vietnam) とし、ヒストプラズマ症に関する共同研究やラボラトリーネットワークについて検討を行った。

1) タイにおけるヒストプラズマ症の実態調査、生息状況に関する調査、環境リスク因子の同定

生息調査に関しては、タイ NIH のスタッフと共同で、タイ・バンコク周辺の環境検体 (土壌) を対象として、培養法、遺伝子検出法を用いて検討を行った。

) 培養法

ヒストプラズマ属が存在すると考えられるコウモリや鳥類の糞で汚染された土壌を採取し、クロラムフェニコール含有 PBS に懸濁した後振盪攪拌し、1-3 時間静置した上清を一部採取し brain heart infusion 培地へ塗布し、30℃ で 8 週間培養した。

) 遺伝子検出法

対象検体は培養法に供した検体とし、PBS に懸濁した上清を proteinase K 処理、 β グルカナーゼ処理し、フェノール・クロロフォルム法で DNA 抽出した。遺伝子検出には我々が用いているヒストプラズマ属の M antigen を標的とする nested PCR 法を適用し、プライマーはすでに報告した (Ohno H, et al. J Infect Chemother, 2013) Msp1F、Msp2R を first PCR で、Msp2F、Msp3R を second PCR で用い、反応条件も同様に準じた。

2) ベトナムにおけるヒストプラズマ症の基礎的、臨床的研究

平成 24 年度から 25 年度にかけ、ベトナムの国立衛生疫学研究所 (National Institute of

Hygiene and Epidemiology: NIHE, Vietnam) の希少細菌研究室と、ハノイ市の Bach Mai Hospital、103 Hospital、National Lung Hospital との共同研究として検討を行った。検討内容としては、呼吸器感染症疑い患者での肺ヒストプラズマ症(急性、慢性)の状況調査(疫学調査) 診断支援、ヒストプラズマ属生息状況に関する調査、環境リスク因子の同定を行った。

) 北部ベトナム地域におけるヒストプラズマ症の疫学調査

NIHE ならびにハノイ市 Bach Mai Hospital、103 Hospital、National Lung Hospital の感染症部門検査部が主体となり、これら医療機関を受診した(不明熱)患者で、ヒストプラズマ症を含めた侵襲性真菌症が疑われる患者から診断目的で検査に提出された臨床検体を用いて培養検査、遺伝子検査、抗体検査を実施した。患者のエントリー基準として、1) 無症状だが胸部 X 線検査で肺野に陰影を認める、2) 急性呼吸器症状を呈する(発熱、胸痛、倦怠感、咳嗽など)、3) 結核様の慢性の呼吸器症状を呈し徐々に悪化する症例(結核は否定する)、4) 免疫不全、口腔内潰瘍、中枢神経症状を呈した症例を対象とした。対象検体は喀痰、気管支洗浄液、髄液、胸水、血液、生検組織などで、状況に応じ培養法、遺伝子診断法(PCR 法)、血清診断法を行った。PCR 法については我々が行っているヒストプラズマ属検出用 PCR 法(Ohno H, et al. J Infect Chemother, 2013)を行い、また血清診断法についても我々が診断目的で使用しているキット(Histoplasma DxSelect,

Focus Diagnostics, Cypress, CA)を用いて抗ヒストプラズマ抗体の有無を検出した。

) ヒストプラズマ属生息状況に関する調査
ハノイ市内ならびに近郊の公共エリア、住宅地、病院周辺、洞窟などでコウモリや家禽類の糞で汚染された土壌検体を対象としてサンプリングを行った。得られた土壌検体は冷蔵保存の上 NIHE へ運搬し、以後のヒストプラズマ属培養法、PCR 法へ供した。

(倫理面からの配慮について)

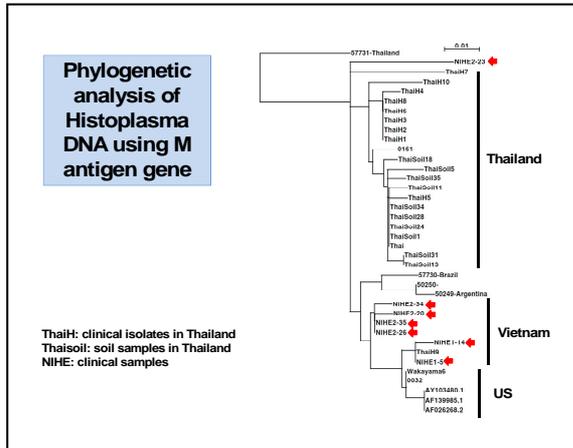
環境検体採取に関しては、研究目的、内容を土地所有者等に説明し許可を得て採取した。本検討においては NIHE の倫理委員会(No.01 IRB)ならびに国立感染症研究所倫理委員会(No.365, No.460)の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

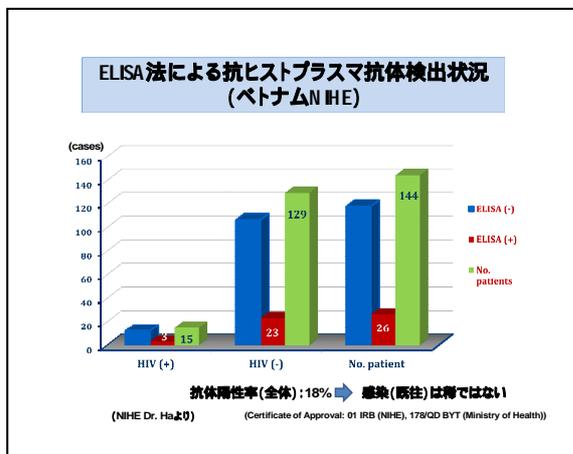
1) タイにおけるヒストプラズマ症の実態調査、生息状況に関する調査、環境リスク因子の同定

タイ NIH の真菌研究室のスタッフとともに、タイ・バンコク近郊の4地域を対象に(図1)、おもに公共の場所(寺院境内など)を中心にコウモリの糞で汚染された土壌を採取し、ヒストプラズマ属の培養、遺伝子検出を行った。土壌検体は計36検体採取し、培養結果はいずれも陰性であったが、14検体(39%)でヒストプラズマ検出用 PCR が陽性であった(図2)。陽性検体については塩基配列の確認を行ったところ、*Ajellomyces capsulatus* と 97-99%の相同性が確認された。

(図 5)



(図 6)



ヒストプラズマ属生息状況に関する調査

本年度は現在まで、コウモリ糞や家禽類の糞汚染土壌検体計 152 検体が採取された。これらを対象に検討した結果、培養法で陽性例は認めなかったが、PCR 法陽性が 3 例で確認された。

D. 考察

ヒストプラズマ症は、わが国では海外で感染し国内で発病する、いわゆる輸入真菌症とされている。東南アジア、とくにタイでは HIV 感染者を中心に比較的高い頻度で認められる真菌症である。本感染症は基本的にヒト - ヒ

ト感染がないことや、培養陽性率が極めて低いことから診断が困難である。日本人ヒストプラズマ症患者の中には、東南アジアでの感染であることが考えられている症例もあるが、感染危険因子、ハイリスクな自然環境などの情報は不足していると言っても良い。

今回われわれは上記のような背景から、タイ、ベトナム両国の感染症担当研究機関と接触を行い、ヒストプラズマ症に対する総合的な対策の一環として、基礎的、臨床的共同研究の提案を行い、合意を得ることに至った。

両国とも感染源、リザーバーの同定はほとんど検討されておらず、今回タイ国での公共利用の土地の土壌検体を中心にヒストプラズマ属の存在を検証した。その結果、生菌は証明できなかったものの、多くの検体で菌遺伝子の存在が認められた。この結果は、バンコク近郊においてヒストプラズマ属は特殊な環境ではなく、日常的に人間が生活する空間に生息していることが推測され、感染源、感染経路解明、感染対策の一助となる可能性がある。

一方、ベトナムにおいては本症の疫学情報の不足が認められる。このような背景から、ベトナムにおけるヒストプラズマ症の実態や感染源と考えられる環境の検討を行った。

本検討では、気管支肺胞洗浄液検体から初めて PCR 法でヒストプラズマ属 DNA 陽性となった検体が認められた。これら陽性例はすべて培養法陰性であったが、臨床所見や PCR 産物の解析からヒストプラズマ症と診断できると考えられる。すなわちベトナム北部における、微生物学的検査成績をともなった初のヒストプラズマ症例となる。この事実、ベ

トナムにおいても呼吸器感染症としてのヒストプラズマ症は決して稀ではない深在性真菌症であることが伺われ、今回同時に検討した抗体検出率の値もこの点を支持しているものとする。また、M 抗原遺伝子の一塩基多型解析では、タイ型とは離れ、むしろ米国型に近いクレードを形成することが認められることから、東南アジアにおけるヒストプラズマ属の遺伝的多型性を示唆する結果が認められたことは興味深いと考えられた。今後、更なる症例の蓄積が求められる。

さらに本研究では、ヒストプラズマ属の感染源となりうる環境の検討も行ったが、3 検体のみで PCR 法が陽性であった。これについて一定の見解はまだ付与できないと考えるが、我々のタイでの検討の結果を考慮すると、ベトナムにおいても家禽類の糞汚染土壌が感染源である可能性は高い。

本研究は日本とベトナムとの真菌症に関する共同研究の先駆けでもあり、今後継続的な研究体制を維持しながら発展させていくことが重要と考えられる。

E. 結論

タイ・バンコク近郊において複数の公共地点の土壌からヒストプラズマ属の遺伝子と考えられる遺伝子が検出され、感染源となりうる可能性が考えられた。また、ハノイ市を中心とする北部ベトナムにおいて、急性呼吸器感染症が疑われる症例から得られた臨床検体中に、ヒストプラズマ属の遺伝子が検出された症例を経験した。また、抗ヒストプラズマ抗体保有状況の検討から、この地域における

ヒストプラズマ症は決してまれな真菌症ではないことが推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Tomita H, Muroi E, Takenaka M, Nishimoto K, Takeya H, Ohno H, Miyazaki Y, Utani A. *Rhizomucor variabilis* infection in human cutaneous mucromycosis. Clin Exp Dermatol 36: 312-314, 2011.
- 2) Kobayashi T, Takeya H, Miyazaki T, Izumikawa K, Yanagihara K, Ohno H, Yamamoto Y, Tashiro T, Kohno S. Synergistic antifungal effect of lactoferrin with azole antifungals against *Candida albicans* and a proposal for a new treatment method for invasive candidiasis. Jpn J Infect Dis 64: 292-296, 2011.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 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) 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.
- 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* 19: 138-143, 2013.
- 8) Sugiura K, Sugiura N, Yagi T, Iguchi M, Ohno H, Miyazaki Y, Akiyama M. Cryptococcal cellulitis in patient with bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 93: 187-188, 2013.
- 9) 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.
- 10) 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 (2): 371-381, 2013.
- 11) 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.
- 12) Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother* 19 (5): 999-1003, 2013.
- 13) 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.

- 14) 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.
- 15) Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against *Candida albicans*. J Infect Chemother 19 (6): 1141-1145, 2013.
- 16) 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 and Shibuya K. How histopathology can contribute to an understanding of defense mechanisms against Cryptococci. Mediators of Inflammation, volume 2013, article ID 465319, 2013.
- 17) Norkaew T, Ohno H, Sriburee P, Tanabe K, Tharavichitkul P, Takarn P, Puengchan T, Burmrungsri S, Miyazaki Y. Detection of environmental sources of *Histoplasma capsulatum* in Chiang Mai, Thailand by nested PCR. Mycopathologia 176 (5): 395-402, 2013.
- 18) 大野秀明. 中枢神経系真菌感染症における最近の動向. 最新医学 66: 997-1004, 2011.
- 19) 大野秀明. 髄膜炎、脳炎. 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 (Medical Practice 臨時増刊号). 文光堂、352-358、東京、2011.
- 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) 大野秀明. 結核感染症の病態-結核発症の危険因子とは?-. 治療 95 (6): 1159-1163, 2013.
- 22) 大野秀明、荒岡秀樹、梅山 隆、金子幸弘、宮崎義継. 接合菌症. 臨床検査 58 (1): 97-103, 2014.
- 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.

4) 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, Yokohama, 2013.

5) Sriburee P, Puengchan T, Ohno H, Tanabe K, Siriaunkul S, Lamaroon A, Chanwong S, Khamwan C, Khantawa B, Miyazaki Y. Early diagnosis of histoplasmosis by nested PCR. 6th Trends in Medical Mycology, Copenhagen, 2013.

6) Tanabe K, Ohno H, Hoang Thi Thu Ha, Nguyen Thuy Tram, Miyazaki Y. Histoplasmosis. NIID-NIHE review meeting on collaborative research program, Hanoi, 2013.

国内学会

1) 大野秀明. 高病原性クリプトコックス症の現状とその病態. ワークショップ 3、深在性真菌症の新たな展開 - 重症例、難治症例の病態と治療 - 第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、山形、2011.

2) 大野秀明、大川原明子、田辺公一、金子幸弘、梅山 隆、山越 智、泉川公一、藤井

毅、竹村 弘、岸 一馬、河野 茂、宮崎義継. 日本国内で分離された *Cryptococcus* 属臨床分離株の血清型解析と抗真菌薬に対する感受性動向. 第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、山形、2011.

3) 大野秀明、宮崎義継. 真菌症診断の現状と課題. 第 128 回 ICD 講習会、東京、2011.

4) 大野秀明、田辺公一、金子幸弘、梅山 隆、山越 智、杉田 隆、畠山修司、亀井克彦、渋谷和俊、宮崎義継. 本邦初の北米流行型 *Cryptococcus gattii* 臨床分離株の実験的病原性解析. 第 55 回日本医真菌学会学術集会、東京、2011.

5) 大野秀明、田辺公一、杉田 隆、畠山修司、金子幸弘、梅山 隆、山越 智、亀井克彦、宮崎義継. 国内で初めて分離された VGIIa 型 *Cryptococcus gattii* 株の薬剤感受性と病原性についての検討. 第 59 回日本化学療法学会総会、札幌、2011.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 大野秀明、宮崎義継. 中枢神経系感染症の遺伝子診断の進歩-真菌性脳髄膜炎の遺伝子診断-(シンポジウム). 第 54 回日本神経学会学術大会、5 月 29 日-6 月 1 日、東京、2013.

12) 秋根 大、加藤幹朗、辻 浩史、榎村浩一、大野秀明、小林裕幸. 2 cases of cryptococcal meningitis in HIV-uninfected healthy patients. 第 87 回日本感染症学会、第 61 回日本化学療法学会総会合同学会、6 月 5 日-6 日、横浜、2013.

13) 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、石渡誉郎、中山晴雄、下平佳代子、安藝恭子、田辺公一、金子幸弘、梅山 隆、山越 智、渋谷和俊. ガッティ型クリプトコックス症に

関する感染防御機構ならびに病原因子の解析. 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会、9 月 27 - 28 日、東京、2013.

14) 田辺公一、大野秀明、金子幸弘、梅山隆、山越 智、名木 稔、知花博治、亀井克彦、宮崎義継. 日本のキャンディン耐性カンジダの現状. 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会、9 月 27 - 28 日、東京、2013.

15) 大野秀明、大久保陽一郎、金子幸弘、田辺公一、梅山 隆、山越 智、亀井克彦、渋谷和俊、宮崎義継. *Cryptococcus gattii* 感染書の病態解析 (シンポジウム 4). 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会、9 月 27 - 28 日、東京、2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし