

たルールの新設と改正が必要であるように思われた。

平成 26 年度

- 1) Biodetection Technology 2014 and Food Safety and Bio Surveillance(ボルチモア市, 米国, 2014 年 6 月 10-12 日)

本学会では, 病原体や毒素の迅速検出法について最新技術や実例(講演 24 題, ポスター 7 題)の発表がなされた。病原体の迅速検出は, 感染症対策の基本であり, 本研究で開発している病原体管理システムによるサンプル情報管理と相互に情報連携することで, より安全なバイオハザード対策およびバイオセキュリティ対策を行うことができる。病原体などの検出に関しては, 生菌の検出, 抗原抗体反応, 遺伝子検出などが基本的であるが, その検出方法としては従来の PCR 法, LAMP 法などの応用が主体であった。しかしながら, それらを応用した検出感度と精度の向上のための手法としては, 光学的や電気力学的なもの, 流体力学を応用したものなど多くの改良がみられ, いずれもキット化やチップ化し, 簡便性と安定性に工夫がみられた。また, 検査結果に関する情報伝達方法としてモバイル機器の応用も効果的であることが紹介された。また, 同時に開催された Food Safety and Bio Surveillance(講演 10 題)では, 米国における食品安全に関するシステムや関連技術が紹介された。

- 2) 第 57 回米国バイオセーフティ学会(サンディエゴ市, 米国, 2014 年 10 月 3-8 日)

本学会では, 実験室感染例の紹介と解析, 米国におけるデュアルユース問題とバイオテロ対策, バイオセーフティプロフェッショナル制度, 米国及びカナダにおけるバイオセーフ

ティに関わる規則, 制度などの紹介がなされた。病原体の封じ込めや管理に関する発表では, 病原体の管理レベルを BSL2 や BSL3 の様に単純化するのではなく, 例えば BSL2+ などの領界にまたがった管理方法についても提案された。さらに, 病原体サンプルの管理, 輸送, バイオリスク管理とヒトのファクターなどの情報も紹介され, 中でもサンプル処理の効率化やヒューマンエラーの低減などに関しては, 本研究で開発した病原体管理システムの応用範囲として有用性が再確認できた。

- 3) 第 41 回日本防菌防黴学会年次大会(東京, 2014 年 9 月 24-25 日), 第 12 回日本防護服研究会学術総会(東京, 2015 年 2 月 19 日)

両学会では, 我が国のバイオセーフティにおける防護具の性能評価や用途基準などについて, 発表した。これら防護具に関する情報は, 総合的なバイオセーフティ管理の重要要素である。

- 4) 第 14 回日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会(長崎, 2014 年 11 月 1, 2 日)

「日本バイオセーフティ学会 ガイドライン」の演題にて, わが国に必要なバイオセーフティガイドラインのあり方について講演した。さらに, 参加者たちと我が国における病原体管理について情報交換を行った。

## E. 結論

新興感染症のアウトブレイクや Dual Use 問題など, 病原体を取り扱う際のリスクは, 常に変貌し, それらに対応するための施設, 設備やその運用, 管理技術も進歩と変化を続けている。また, バイオテロ対策もますます厳密化している。

また, 海外の病原体管理においては, 物理的セキュリティ(ゲートコントロールなど)のみならず,

取扱い者の資格要件やヒューマンエラー対策などを融合した総合的管理が行われている。

さらに、国際的なバイオセーフティとバイオセキュリティの専門家資格制度の制定や施設・設備の国際標準化と要件の再検討も進められている。

しかしながら、我が国においては、バイオセーフティ、バイオセキュリティの実践においては、その運用方法などを各施設、機関で独自に制定している場合が多く、施設全体における病原体管理の統一化も一部機関で検討されているのみである。

これらに対応するためには、総合的なアドバイスを行えるバイオセーフティ専門家制度の検討なども含め、早急な整備が必要である。

このような状況のもと、個々の施設、機関において、病原体管理をより効率的に実践するには、バイオセーフティとバイオセキュリティを連携させた総合的な病原体管理システムが有用であると思われる。

本研究で開発している病原体管理システム(ICBS システム)は、病原体試料を一本単位で管理し、病原体の登録、保管、輸送、廃棄の各取り扱い履歴を一括管理する。

また、病原体に直接触れる者のIDを確認し、その取り扱い履歴を自動的にデータベース上で管理、記録できる。特に、本システムは、取扱い者のアクセス制限を行うことが可能であり、さらに各種病原体保管庫のロック管理システムとの連携も可能である。そのため、病原体の安全取扱いとソフト面のセキュリティのみならず物理的セキュリティ強化にも非常に有用であると思われる。

また、テロ対策を含めた感染症の発生状況の把握のためには、病原体の迅速診断が重要であり、そのための技術は急速に進んでいること

が確認された。特に微量サンプルでの解析精度の向上と診断時間の短縮が、顕著であった。

このような診断システムはほとんどが自動化されており、本研究で開発した病原体管理システムに搭載されているサンプル情報管理機能を融合すれば、より効率的かつ総合的なサンプル診断とその情報管理が行えることが示唆された。

さらに、本システムは、各病原体サンプルの統一コード化が可能であり、バイオセキュリティ強化のみならず病原体管理情報の共有化にも有用であると思われる。

本システムの導入とサンプル情報のデータベース化は、病原体管理における国際共通化、標準化にも貢献できるものと思われる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 篠原克明, 嶋崎典子: バイオハザード対策用防護服材料の性能評価. クリーンテクノロジー. Vol.22. No.6.58-64.2012.
- 2) 福本啓二, 篠原克明: 高い安全性を要する実験室の設計手法の提案. クリーンテクノロジー. Vol.22. No.11.44-48.2012.
- 3) 篠原克明: 保護具の組み合わせによって生じるミスマッチとコンパチビリティ ~様々なリスクに対応する保護具の選び方~ バイオハザード対策用防護具. セイフティ・ダイジェスト.(Safety & Health Digest) 社団法人日本保安用品協会 (JSAA), 59. No.5. 20-22. 2013.

### 2. 学会発表

- 1) Shinohara, K., Kurata, T., Ikeda, K., Komatsu, R., Hayakawa, N., Variation of data intake methods on pathogen inventory management system. 15<sup>th</sup> Annual Conference of the European Biological Safety Association, Manchester, UK. (2012.06)
  - 2) 篠原克明, 島崎典子: 浮遊粒子に対する防護服素材の防護性能評価. 日本防菌防黴学会第 39 回年次大会, 東京, (2012.09)
  - 3) Shinohara, K., Kurata, T., Takada, A., Watahiki, M., Ikeda, K., Hayakawa, N., Komatsu, R., Integration of Pathogen inventory system and storage control system. American Biological Safety Association, 55th Annual Biological safety Conference, Orlando, USA. (2012.10)
  - 4) 小野恵一, 小暮一俊, 篠原克明: BSC 使用時の前面開口部と腕の高さについて. 第 12 回 日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 東京, (2012.11)
  - 5) 嶋崎典子, 篠原克明: 防護服素材の飛沫曝露に対する防護性能評価. 第 41 回日本防菌防黴学会年次大会, 2014 年 9 月 24-25 日, 東京.
  - 6) 篠原克明: バイオハザード対策用防護具の現状について. 第 12 回日本防護服研究会学術総会, 2015 年 2 月 19 日, 東京.
  - 7) Shinohara, K., Watahiki, M., Sata, T., Hayakawa, N., Komatsu, R., Takada, A., Kurata, T., Saijo, M. : Consolidation of access control system and Pathogen sample management system to enhance the security of pathogen inventory. 16<sup>th</sup> Annual Conference of the European Biological Safety Association, Basel, Switzerland.(2013.06)
  - 8) 岡上晃, 野島康弘, 菊野理津子, 島崎典子, 篠原克明: バイオハザード対策用防護服素材の浸透防護性能評価に関する研究. 日本防菌防黴学会 創立 40 周年記念事業第 40 回年次大会, 大阪, (2013.09)
  - 9) 篠原克明, 早川成人, 小松亮一, 綿引正則, 佐多徹太郎, 倉田毅, 西條政幸: 病原体管理システムと物理的セキュリティの融合. 第 13 回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 札幌, (2013, 09).
  - 10) Shinohara, K., Watahiki, M., Sata, T., Takada, A., Komano, J., Okutani, A., Fukushi, S., Hayakawa, N., Komatsu, R., Kurata, T., Saijo, M.: Usefulness of pathogen management system. American Biological Safety Association, 56<sup>th</sup> Annual Biological safety Conference, Kansas City, USA.(2013.10)
- H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)
1. 特許取得(取得済)
    - 1) バイオセキュリティシステム 特許第 4769000 号 平成 23 年 6 月 24 日.
    2. 実用新案登録  
なし
    3. その他  
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  
(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)  
分担総合研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析とリスク分類に関する研究

研究分担者 安藤秀二 国立感染症研究所ウイルス第一部・室長  
研究協力者 佐藤正明 国立感染症研究所ウイルス第一部・研究員  
小川基彦 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

研究要旨:

感染症法の病原体管理規定により、リケッチアの取り扱いに大きな制限がかかり、国内のリケッチア研究の停滞を招いている。一方、リケッチアの多様性は広がり、国内外の情報の収集整理、適切な病原体研究の実施に必要なリスク分類の再検討が求められている。平成 25 年度、日本の感染症法の特定病原体指定に参考とされた米国 Select Agent 法の変遷をたどり、科学的エビデンスに基づく柔軟な変更が行われていることを確認した。日本でも参考となると考えられる。平成 26 年度、国内外のリケッチアの多様性を確認、それぞれの特性把握を試みた結果、既知の極めて強病原性のものから、分子生物学的解析では同じグループに分類されるものの病原性はなく、マダニ共生体にすぎないものまで報告されていた。このことから、他の病原体と同様、リケッチア関係の病原体も、それぞれの病原性、感染経路、自然界の生存様式等を総合的に考慮し、適切な取り扱いで必要以上の制限で研究等停滞のマイナス面が過度にすぎないようにするルールが必要である。エビデンスと適切なリスク評価に基づく検討を実施した上での病原体管理を行わない場合、国際協調とともに、基礎研究ばかりでなく、医療、公衆衛生的な面(診断・治療・予防対策)での後退をきたすと考えられる。

A. 研究目的

リケッチアの多様性が深まる中、非病原性、弱病原性と考えられるものも増え、画一的な取り扱い管理が、リケッチア症の診断・治療のた

めの研究の進展を遅らせている。

研究分担として、研究班 2 年次より参画した。リケッチアと類似病原体の情報を文献的、網羅的に整理、適切なリスク評価・分類により、ヒト

に病原性のケッチアの研究が進展するよう、また、新興感染症として出現するリケッチアの性状解析を適切に行う上で必要な迅速にリスク評価する基盤整備を目的とする。

## B. 研究方法

### 1) リケッチア等の管理に関する海外情報の収集と整理

感染症法の特定病原体指定の参考とされた米国の法令等の状況とセレクトエージェント法施行以降の米国での取り扱い制限に関する経緯を確認した。米国での法的管理状況は、Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002, Federal Register / Vol. 70, No. 52 / Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations, Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations 等を参考とした。

### 2) 国内外のリケッチアの多様性情報の収集

現在、感染症法の指定を確認するとともに、既知の国内外のリケッチア種のリスク評価に関する情報を整理、患者情報とともに新規登録されるリケッチア種の情報を集積、それぞれの病原性、感染経路、致死率、治療法の有無、疫学等の情報を集積、整理した。

### 3) リケッチア等による実験室感染情報の収集

学術文献、著述等からリケッチア起因の実験室感染情報を集め、その発生状況や転帰、背景を検討、多様性情報と総合して各種リケッチアの取り扱いについて考察した。

(倫理面からの配慮について) 該当なし

## C. 研究結果

### 1) 海外(特に米国での取り扱い)

炭疽菌事件を機に、米国ではバイオテロ使用の恐れのある病原体等を、Select agents and toxin として厳しい罰則を伴う取り扱いの法律を定めた。当初の Federal Register / Vol. 70, No. 52 / Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations では、リケッチア等で *Rickettsia prowazekii* と *R. rickettsii* がヒトを害する(HHS select agent)、*Coxiella burnetii* がヒトと動物(家畜)両方を害する(Overlap select agent)に指定された。その後2008年、*C. burnetii* が家畜の select agent から外された。2012年、Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations では、*R. rickettsii* が HHS select agents から外された。

### 2) 国内外のリケッチアの状況と多様性

現在、感染症法特定病原体に *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. japonica*, *C. burnetii*, が指定。感染症法改正により特定病原体の管理が厳しく法的規制された平成19年から変更がない。また、多くの国内施設が参考とする国立感染症研究所レベル分類では、リケッチアは大きく紅斑熱群と発疹チフス群で一括されている。

国内のリケッチア症として、*Orientia tsutsugamushi* によるつつが虫病と *R. japonica* による日本紅斑熱患者が毎年数百例報告される。また、*R. heilongjiangensis*, *R. tamurae* の患者が、*R. helvetica* が原因と強く疑われた患者が各一名報告されている。これらのリケッチアが国内に常在する一方、病

原性不明の多様なリケッチアがマダニを中心に存在している。海外では *R. rickettsii* によるロッキー山紅斑熱, *R. conorii* による地中海紅斑熱がいまだ常在地で多数発生しているとともに, つつが虫病はアジア・オセアニア全域で発生, ノミ媒介の *R. typhi* による発疹熱も熱帯, 亜熱帯沿岸部を中心に発生する。さらに近年, サハラ以南のアフリカ大陸で発生する *R. africae* による African tick bite fever が米国でも輸入症例として大きく取り上げられる。狭義のリケッチア(リケッチア科)は, 大きく, つつが虫病 *Orientia* 属, 発疹チフス群 *Rickettsia* 属, 紅斑熱群 *Rickettsia* 属, そして, 発疹チフス群と紅斑熱群の中間の Ancient group *Rickettsia* に分かれる。特に, 紅斑熱群は, 今日の微生物学分類の基本の分子系統解析から年々多くの種, また新種候補が増え続け, 2005 年と 2013 年に Parola らによりまとめられた情報をみると, 2005 年時点でも 17 種あった病原性紅斑熱群は 2013 年には 20 種に, 病原性不明に至っては 20 数種から 50 種をこえた。

### 3) リケッチア関連実験室感染とデュアルユースに関する情報の整理

現在, 実験室感染事故は, 学術誌等の記録としては表に出ることはほとんどなく, リケッチア関連でも研究者自身の著述等に頼る事になる。微生物学的分類から, 現在ハリケッチアから別に分類された Q 熱 *C. burnetii* は, デュアルユース面からも注目され, 近年までも実験室感染が発生しているとされている。

### D. 考察

リケッチア症研究黎明期 20 世紀初頭から半世紀, 実験室感染による多数の犠牲者が発生している。しかしながら, 欧米の *R. prowazekii*, 日本の *O. tsutsugamushi* や *R. prowazekii* による実験室感染, 死亡は, 有効な抗菌薬がまだなく, 実験環境も安全キャビネットがない時代であった。実験室感染事故は表に出にくい傾向があるかもしれないが, 有効な治療法があり, 国内に常在, また細胞外の物理的抵抗性が極めて弱い特性をみても, 米国をはじめ諸外国がリケッチアの取り扱いルールを柔軟に変更していることに対し, 国内状況は旧態然のまま, 基礎研究のみならず, 医療, 公衆衛生的の面でも大きなマイナスとなっていると考えられる。

各種リケッチアに関し, 米国の Select Agent 法からの適用範囲の変更または除外理由では, 次の点が指摘されている。すなわちリケッチアは, ①自然界のベクターから容易に分離される。②感染力が弱い。③ヒトヒト感染がない。④有効な治療法がある。⑤培養条件の面倒な偏性細胞内寄生細菌である。⑥環境中の安定性が低い。などである。一方, 除外されなかった *R. prowazekii* に関し, ①生物兵器の可能性, ②現行, 有効なワクチンがないなどが挙げられているが, 加えて, 病原性が極めて強く, 致死率が高いことやリケッチアとして唯一ヒトが健康キャリアーになりうることで除外されなかった理由と考えられる。また, *C. burnetii* も HHS の Select Agent から除外されていない。①環境中の安定性, ②易感染性(少量で感染成立), ③高い罹患率とその理由に挙げられ, 社会的感染拡大の可能性とその影響の大きさ, 生物兵器としての

歴史的背景が考えられる。しかし、*C. burnetii* はバルク乳の 90%以上から検出されるため、家畜における Select Agent からは外されている。

感染研の病原体クラス分類において、紅斑熱群、発疹チフス群と個々のリケッチア種を一括分類するには、リケッチアの多様性拡大、マダニ等と共生体として非病原性と考えられるものも多いことから、あらためて分類体系を見直す時期にあると考えられる。古くから知られる *R. rickettsii* 等と異なり、1990 年代に新たに確認され、日本での輸入症例を含み患者発生が多い *R. africae* は、臨床的には軽度とされ、死亡例の報告はない。また、国内で 1 例のみ患者報告がある *R. tamurae* も臨床的に軽度であったうえ、マダニが高率に有し、ヒトへのマダニ嗜好性が強いにもかかわらず、他に患者が見つからない事は、日本紅斑熱 *R. japonica* が多くの患者から検出される事実と比べ、ヒトへの感染性、病原性が弱いと考えられる。さらに、マダニから多く検出されるがヒトへの病原性不明(患者が見つからない)、共生体で病原性もないと考えられるリケッチアが系統解析上は紅斑熱群に含まれる事から、これらの病原体は、取り扱いにおいて旧来の病原性が強い *R. rickettsii*, *R. japonica* 等リケッチアと分ける事が妥当と考える。

#### E. 結論

リケッチア関係の病原体においても、他の病原体と同様、微生物学的特性(病原性, 感染効率, 安定性), 自然界の状況, 治療法等の正確なリスク評価, 生物兵器の可能性, 社会的影響等についてエビデンスに基づいた病原体管理を行わない場合, 基礎研究のみならず, 医療, 公

衆衛生的な面(診断・治療)での後退をきたす。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Satoh M, Ogawa M, Saijo S, Ando S: Multilocus VNTR analysis—ompA typing of venereal isolates of *Chlamydia trachomatis* in Japan. *J Infect Chemother*, 20: 656–659, 2014
- 2) Ogawa M, Fukazawa M, Satoh M, Hanada K, Saijo M, Uchiyama T, Ando S: The intracellular pathogen *Orientia tsutsugamushi* responsible for scrub typhus induces lipid droplet formation in mouse fibroblasts. *Microbes Infect* 16: 962–966, 2014
- 3) Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M. Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. *PLoSone*, 8(9), e71861, 2013
- 4) 安藤秀二. 発疹チフス・発疹熱, 感染症予防必携第3版, 日本公衆衛生協会, 印刷中

##### 2. 学会発表

- 1) 安藤秀二: 国内における病原体リケッチアの取り扱いの課題と診断への影響の考察. 第 7 回日本リケッチア臨床研究会, 大津, (2015. 1)
- 2) 白井睦訓, 小川基彦, 花岡希, 大津山賢一郎, 岸本寿男, 安藤秀二: Whole Genome

- Sequencing of the Spotted Fever Disease Agent *Rickettsia japonica*, 第88回日本感染症学会, 福岡, (2014.6)
- 3) 佐藤正明, 小川基彦, 西條政幸, 安藤秀二: MLVA(Multi-Locus-VNTRs-Analyssis)-ompA タイピング法を用いた *C. trachomatis* のタイプング, 第 87 回日本細菌学会, 東京, (2014.3)
- 4) 佐藤正明, 小川基彦, 安藤秀二. 臨床分離株を用いたクラミジアの ompA-MLTR 解析. 第 31 回日本クラミジア研究会, 札幌, (2013. 9)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 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  
(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)  
分担総合研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

新興寄生虫ならびに関連病原体の管理および評価に関する研究

研究分担者 野崎 智義 国立感染症研究所寄生動物部・部長  
研究協力者 八木田健司 国立感染症研究所寄生動物部・主任研究官

研究要旨:近年, 寄生虫・原虫, あるいはそれらに寄生する共生体が, 新興病原体としてヒトの健康問題の原因となることが明らかとなってきた. 魚, 食肉の生食を介した食中毒あるいは健康被害には, 現在は特定の種類ではあるが, クドア属およびサルコシスティス属が原因として関与し, また AAMs と称される自由生活性アメーバの共生体の一部が, 呼吸器疾患等ヒトの健康被害に関連している. 本研究では, これらの新興病原体に関する情報を収集, 整理し, それらの取扱いにおける安全管理のあり方をまとめた.

A. 研究目的

2000 年頃より生鮮食品の生食によりこれまでになかった新規の寄生虫による食中毒問題が発生した. その病因物質としてヒラメに寄生する *Kudoa septempunctata*, 馬肉に寄生する *Sarcocystis fayeri* が病因物質として特定された. しかし, 実際にはさらに別の種類も健康被害に関与していることが最近明らかとなってきた.

一方, 環境に生息する自由生活性アメーバに見られる共生体 (Amoeba-Associated Microorganisms: AAMs), *Legionella* 属菌はその代表であるが, その他の AAMs に関してもヒトの健康に影響を及ぼす可能性, 新興感染症との関連性が指摘されている.

これらの病原体は, 病原性などが不明な部分も多いが, 現状把握できる情報の中で病原体管理対応が必要と考えられ, その管理のあり方,

および評価に関する研究を行った.

B. 研究方法

寄生虫としてはクドア属, サルコシスティス属を対象とし, AAMs は現在に関するヒト健康影響の知られるものを対象とし, これらの全般的な生物学的情報に関する文献等, 情報収集を行い, 項目別に内容を整理した.

(倫理面からの配慮について)

ヒトの個人情報等に関する情報は取り扱わないことから, 倫理面からの配慮は行われていない.

C. 研究結果

1) 病原体名

クドア属: *K.septempunctata*, 和名ナナホシク



一過性の激しい消化器症状を引き起こすが予後は良い。AAMs の臨床像は呼吸器疾患(肺炎), 流産(家畜等動物)である。

#### 8) 致死率

死亡例なし

#### 9) ワクチンの有無

ワクチンなし

#### 10) 有効な薬剤の有無

食中毒では、薬物による治療は基本的に行われない。AAMs の場合は不明。

#### 11) 実験室感染の有無

なし

#### 12) 院内感染の有無

なし

#### 13) 培養の可否

クドア属ならびにサルコシスティス属に関しては培養不能。AAMs は可能。

#### 14) 培養方法

AAMs の選択的増殖培地はない。宿主となるアカントアメーバとの共培養を行う。

#### 15) 病原体の保管方法

クドア属ならびにサルコシスティス属は宿主に寄生させた形で維持することは可能と考えられる。AAMs はアメーバとの共生状態で維持する、あるいは凍結で保存可能。

#### 16) 感染実験を実施する場合に用いられ動物

嘔吐モデル動物としてスunks(*Suncus murinus*, 食虫目トガリネズミ科ジネズミ亜科ジャコウネズミ属), 下痢症モデル動物として乳のみマウス。 *P. acanthamoebae* はマウスで実験的に肺炎症状を

引き起こす。

#### 17) 感受性動物間における感染リスク

動物間の感染は起こらないのでリスクはない。

#### D. 考察

本研究で対象とした新興の病原体においては、その毒性、病原性が不明な点があり、安全管理のための情報は主として疫学的な調査結果に限定される。

対象としたクドア種ならびにサルコシスティス種は、食中毒としての原因、あるいはその可能性があること、また今後、新たな種類が関与する可能性も想定すると、現状としては包括的に、クリプトスポリジウム等現行の BSL2 管理対象となっている原虫類と同等の取り扱いが適切と考えられる。

AAMs では *Parachlamydia* ならびに *Mimivirus* の呼吸器疾患との関連が重視される。これらの病原体に関する診断法が確立してはいないので、重症例との関連性がある可能性もある。これらの安全管理を考える上では、AAMs として最も重要な重症肺炎を引き起こす *Legionella* 属菌が判断基準となること、また

AAMs の特性としてアメーバ内での増殖などの実験的作業が想定され、その場合は宿主アメーバであるアカントアメーバの BSL2 レベル管理という規定が優先されること、以上を総合的に考えると、BSL2 レベルの管理対象とすることが適切と考えられる。

#### E. 結論

これまでヒトの健康面で問題とならなかったクドア種、ならびにサルコシスティス種が、食中毒リスク要因になることが明らかとなっている。また AAMs としてクラミジア、ウイルスの一部がヒトの健康に影響を及ぼす可能性が示唆されている。これらの新興病原体は、毒性、病原性の面で不明な点も多く、現状で情報は限定されるが、感染

性病原体としての取扱いに基づき、実験、その他の面で安全性を管理することが適切と考えられる。

#### F. 健康危険情報

*K. septempunctata* ならびに *S. fayeri* は食中毒の病因物質に特定されている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Sampo A, Matsuo J, Yamane C, Yagita K, Nakamura S, Shouji N, Hayashi Y, Yamazaki T, Yoshida M, Kobayashi M, Ishida K and Yamaguchi H. High-temperature adapted primitive Protochlamydia found in *Acanthamoeba* isolated from a hot spring can grow in immortalized human epithelial HEp-2 cells. *Environ. Microbiol.*, 16(2):486-497, 2014

##### 2. 学会発表

1) 八木田健司, 井上幸次. 角膜炎症例より分離された Megavirus 感染アcantアメーバ. 第46回原生動物学会大会, 広島, (2013.11)

2) 八木田健司, 内田雄治. 国産重種馬における *Sarcocystis fayeri* 汚染実態調査. 第82回日本寄生虫学会大会, 東京, (2013.3)

3) 八木田健司. 国内と畜馬肉および輸入馬肉中における *Sarcocystis* 汚染実態調査. 第45回原生動物学会大会, 兵庫, (2012.11)

#### 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

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  
(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)  
分担総合研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

ヒトに病原性のある真菌の解析とリスク分類

研究分担者	田辺公一	国立感染症研究所真菌部・室長
研究協力者	名木 稔	国立感染症研究所真菌部
	梅山 隆	国立感染症研究所真菌部
	山越 智	国立感染症研究所真菌部
	宮崎義継	国立感染症研究所真菌部・部長

研究要旨:

ヒトに病原性のある真菌全般のBSL分類の検討と、取り扱い方法の指針作り、新興・再興真菌症であるクリプトコックス症やマルネフェイ型ペニシリウム症の適切なBSL分類を再検討した。輸入真菌症の一つで、わが国でも患者発生が認められるコクシジオイデス症の原因真菌について、現状とそのリスク評価について文献的考察をもとに行った。感染症法においてはコクシジオイデス症の原因真菌として *Coccidioides immitis* のみが記載されているが、近年は *Coccidioides posadasii* による症例も認められている。この両者による感染症の感染様式、感染病態に差は無く、*C. posadasii* についても *C. immitis* と同様のリスク評価や法律上の扱いを行うべきと考える。北米で流行している高病原性 *Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症の現状とそのリスク評価について文献的考察をもとに行った。新興・再興真菌症であるクリプトコックス症やマルネフェイ型ペニシリウム症はBSL2相当と考えられた。*C. gattii* は従来その生息がオーストラリアを中心とする熱帯・亜熱帯地域に限定されており、ヒトへの感染発病は稀とされてきた。症状等は *C. neoformans* によるクリプトコックス症と類似するが、近年、カナダ・バンクーバー島周辺から北米西海岸にかけて集団発生がみられるガッティ型クリプトコックス症では、発病率、死亡率が高いとされている。近年、*C. gattii* 感染症は日本国内でも報告されるようになり、疫学情報の収集と病原性の評価が急務であると考えられる。

A. 研究目的

病原真菌に関して適切なバイオセーフティレベルについて検証し、わが国の研究室や検査室における適切な取り扱い方の指針を作成することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」で定められている「病原体等のBSL分類等」に定められているBSL分類について検

証を行った。平成24年度に対象とした病原真菌は、諸外国におけるBSL分類と異なる病原体のうち、わが国の実験室において取り扱う機会が多いと推定される *Penicillium marneffeii* ならびに、高病原性真菌として北米を中心にアウトブレイクが報告されている *Cryptococcus gattii* である。これらについて、文献を根拠に検証を行った。

- 2) 2013年現在、菌種としての評価が定まっている病原真菌を対象に、「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」で定められている「病原体等のBSL分類等」に定められているBLS分類について検証、再評価を行った。平成24年度は地域流行型真菌症の原因真菌である、*Cryptococcus gattii* と *Penicillium marneffeii* を対象としたが、平成25年度も同じく地域流行型真菌症の病原真菌で、わが国でも旅行社に感染者が多く認められるコクシジオイデス症、ならびにその原因真菌である *Coccidioides* 真菌について、文献的検証をもとに評価を行った。
- 3) 2013年現在、菌種としての評価が定まっている病原真菌を対象に、「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」で定められている「病原体等のBSL分類等」に定められているBLS分類について検証、再評価を行った。平成25年度は地域流行型真菌症の原因真菌であり、旅行者に感染者が多く認められるコクシジオイデス症、ならびにその原因真菌である *Coccidioides* 真菌について、文献的検証をもとに評価を行った。平成26年度は、平成24年度に検討した、*Cryptococcus gattii* による高病原性クリプト

コックス症について再検証を行った。

(倫理面からの配慮について)

特記事項なし。

#### C. 研究結果

- 1) *P. marneffeii* は播種により重篤化する日和見病原体と考えることができ、一般検査室における健常者においては検査室内感染の可能性は低いと考えられる。また、有効な抗真菌薬も知られていることから、BSL2として取り扱うのが適当と考えた。*C. gattii* は健常者においても脳髄膜炎の原因となり致死的感染症を起こし、細胞性免疫不全患者においてはさらに重篤化する。環境から感染することが考えられるが、酵母様真菌として取り扱う検査室においては、実験室内空気感染等は想定しがたく、通常のPPEで充分対応可能と考えられた。
- 2) 現行の感染症法では、*Coccidioides* 属に関し *C. immitis* のみ規定されているが、臨床像等も *C. immitis* と相違のない *C. posadasii* も同様に取り扱うことが求められる。
- 3) *C. gattii* のバイオセーフティレベルは *C. neoformans* と同様にクラスIIが妥当であると考えられるが、北米流行型の *C. gattii* については流行地の拡大や強毒株の出現について注視する必要がある。

#### D. 考察

コクシジオイデス症はわが国でも認識は古い疾患である。本症の原因真菌として従来は *C. immitis* のみが記載され、感染症法にも規

定されているが、*C. posadasii*が新たな原因菌種として登録以後、わが国でも徐々に*C. posadasii*の分離が認められるようになっていく。しかしながら、この点で感染症法との認識のずれが生じ、*C. posadasii*の取り扱いがときに問題となる。厳密には感染症法に規定されていない菌種であるので、届け出の義務に関し解釈が分かれるところであるが、現在までの文献的な情報を総合すると、*C. posadasii*に関しても臨床像や感染菌量等に大きな相違はなく、*C. immitis*と同様に扱うのが良いと考えられる。従って、*C. posadasii*が分離された場合も、感染症法に則った取扱いを行うべきであろうが、この点について法の整備を早急に行うことが求められる。真菌の分野では、このように菌種についてその分類や規定の変更がしばしば行われるため、法の適応に関し、柔軟な改訂、運用が求められる。

北米大陸西岸における*C. gattii*の集団感染においては、高い発病率と致死率および流行地の拡大が懸念されている。しかし、ヒト間感染はほとんどないと考えられており、また流行地の拡大や感染者数の急激な拡大は認められていない。一方、オーストラリアおよび日本を含むアジア諸国においては*C. gattii*感染症は散発的にしか報告されていない。このことから、北米流行型すなわち遺伝子型VGIIの*C. gattii*については今後も感染性、病原性、伝播性について継続的に注視しつつ評価する必要がある。一方、北米型以外の*C. gattii*株については病原性と伝播性に関して*C. neoformans*と同等であるとみなすことができ、クラスII分類が妥当であると考えられる。*C.*

*gattii*感染症については起因菌の性状が刻々と変化しているため、感染症法による適応に関して柔軟な改訂、運用が求められる。

## E. 結論

新興真菌症の原因である *Penicillium marneffeii* と *C. gattii* は BSL2 相当と考えられる。*C. gattii* の バイオセーフティレベルは *C. neoformans* と同様にクラスIIが妥当であると考えられる。北米流行型の *C. gattii* については流行地の拡大や強毒株の出現について注視する必要がある。現行の感染症法では、*Coccidioides* 属に関し *C. immitis* のみ規定されているが、臨床像等も *C. immitis* と異なる *C. posadasii* も同様に扱うことが適当である。

## F. 健康危険情報

- 1) 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。
- 2) 日本人でのコクシジオイデス症の発生報告を多数認める。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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*, 2012
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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  $\beta$ -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol*, 2012
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 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  $\beta$ -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, 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) Saraya T, Tanabe K, Araki K, Yonetani S, Makino H, Watanabe T, Tsujimoto N, Takata S, Kurai D, Ishii H, Miyazaki Y, Takizawa H, Goto H. Breakthrough invasive *Candida glabrata* in patients on micafungin: a novel *FKS* gene conversion correlated with sequential elevation of MIC. *Journal of Clinical Microbiology*. 52:2709–2712, 2014.
- 22) Urai M, Kaneko Y, Niki M, Inoue M, Tanabe K, Umeyama T, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Potent drugs that attenuate anti-*Candida albicans* activity of fluconazole and their possible mechanisms of action. *J Infect Chemother*. 20(10):612–615, 2014.
- 23) Ikeda I, Ohno T, Ohno H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Fukushima S, Makino T, Ihn H. A case of *Fusarium paronychia* successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream. *J Dermatol*. 41(4):340–2, 2014.
- 24) 宮崎義継. 特集 感染症動向2015 播種性クリプトコックス症. *メディカル朝日*. 1: 16–17, 2015年, 朝日新聞社.

- 25) 宮崎義継, 金子幸弘, 樽本憲人. V. 感染症検査・真菌. パーフェクトガイド検査値事典 [第2版]. 477-481, 2014年, 総合医学社.
- 26) 梅山 隆, 宮崎義継. 侵襲性カンジダ症の診断～血清診断～遺伝子診断. . 侵襲性カンジダ症. 115-117, 2014年, 医薬ジャーナル社.
- 27) 金子幸弘, 浦井 誠, 宮崎義継. III 診断・治療法から見た大切な真菌症, 4 治療薬の選択と投与. 目で見える真菌と真菌症. p192-202, 2014年, 医薬ジャーナル社, 大阪.
- 28) 梅山隆, 大野秀明, 宮崎義継. 真菌症—よく目にする真菌症から今後注意すべき真菌症まで—Aspergillus: 病態と抗原価の関連. 感染症内科. 2(6):575-580, 2014年.
- 29) 大野秀明, 宮崎義継. 日本にも現れたクリプトコックス・ガッティ. 日経サイエンス. 44(5):76p76, 2014年, 日本経済新聞出版社, 東京.
- 30) 河野 茂, 亀井克彦, 二木芳人, 宮崎義継. 座談会: 深在性真菌症の診断・治療ガイドラインを読み解く. 呼吸. 33(5):435-43, 2014年.
- 31) 宮崎義継, 砂川富正, 大石和徳. ミニ特集: 病原体サーベイランス体制とその利用, 国立感染症研究所の立場から. 小児科. 55(4):403-6, 2014年.
- 32) 田辺公一, 宮崎義継. 耐性病原体 up-to-date～耐性メカニズムから治療戦略まで～, 1 抗微生物薬に対する耐性メカニズム, 2 抗真菌薬耐性. 化学療法の領域. 30(S-1):20-5, 2014年.
2. 学会発表
- 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, Germany (2012.06)
- 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, Berlin, Germany (June 2012)
- 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, Berlin, Germany (June 2012)
- 4) Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Ohno H, Miyazaki Y. Fungicidal effectiveness against biofilms of *Candida albicans*. 6th ASM conference of biofilms. Miami, USA. (2012.09-10)
- 5) 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, 京都, 2012 年 4 月
- 6) 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, 長崎, 2012 年 4 月
- 7) 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, 長崎, 2012 年 4 月
- 8) 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, 長崎, 2012 年 4 月
- 9) 泉川公一, 三原智, 森永芳智, 中村茂樹, 今村圭文, 宮崎泰可, 掛屋弘, 山本善裕, 柳原克紀, 梅山隆, 大野秀明, 宮崎義継, 田代隆良, 河野茂. 長崎大学病院における *Cryptococcus* の Multilocus Sequence Typing を用いた分子疫学調査. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸, 2012 年 4 月
- 10) 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, 長崎, 2012 年 4 月
- 11) 樽本憲人, 金城雄樹, 大川原明子, 前崎繁文, 渋谷和俊, 宮崎義継. マウスモデルにおける自然免疫の活性化によるカンジダ症増悪の免疫学的解析. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会, 長崎, 2012 年 4 月
- 12) 田辺公一, 大野秀明, 梅山隆, 知花博治, 宮崎義継. *Candida* 臨床分離株におけるミカファンギン感受性と FKS 遺伝子の解析. 第 60 回日本化学療法学会学術集会, 長崎, 2012 年 4 月
- 13) 名木稔, 田辺公一, 山越智, 梅山隆, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌 *Candida glabrata* はユニークなステロールトランスポーターによりアゾール耐性となりうる. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会, 長崎, 2012 年 4 月
- 14) 梅山隆, 山越智, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. 侵襲性肺アスペルギルス症の主要原因菌 *Aspergillus fumigatus* による肺胞上皮細胞への接着と侵入. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会, 長崎, 2012 年 4 月
- 15) 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学術集会, 長崎, 2012 年 4 月
- 16) 梅山隆, 山越智, 田辺公一, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の肺胞上皮細胞への接着と侵入機構. 第 33 回関東医真菌懇話会学術集会, 東京, 2012 年 5 月
- 17) 金城雄樹, 樽本憲人, 笹井大督, 大川原明子, 上野圭吾, 井澤由衣奈, 篠崎稔, 竹山春子, 前崎繁文, 渋谷和俊, 宮崎義継. NKT 細胞の活性化によるカンジダ症増悪機序の免疫学的解析~マウスモデルを用いた解析. 第 33 回関東医真菌懇話会学術集会, 東京, 2012 年 5 月
- 18) 樽本憲人, 金城雄樹, 笹井大督, 大川原明子, 上野圭吾, 井澤由衣奈, 篠崎稔, 竹山春子, 前崎繁文, 渋谷和俊, 宮崎義継. NKT 細胞の活性化によるマウスカンジダ症増悪機序の解析. 第 23 回日本生体防御学会, 東京, 2012 年 7 月
- 19) 宮崎義継, 荒岡秀樹, 梅山隆, 田辺公一, 山越智, 大野秀明. シンポジウム 2 症例から考える真菌症: 診断・治療の難しさ, 感染症としての面白さ 4) 接合菌症を疑うときに何をするか. 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, 東京, 2012 年 10 月
- 20) 金城雄樹, 山越智, 梅山隆, 大野秀明, 宮崎義継. カンジダ細胞壁マンナンの構造と炎症性サイトカイン誘導の関係. 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, 東京, 2012 年 10 月
- 21) 宮崎義継. 気管支鏡検査(TBLB および BAL)にて診断された肺コクシジオイデス症の一例. 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, 東京, 2012 年 10 月
- 22) 宮崎義継, 梅山隆, 田辺公一, 山越智, 金城雄樹, 大野秀明. 教育講演-4 肺真菌症をいかに診断するか. 第 49 回日本臨床生理学会総会, 長崎, 2012 年 10 月
- 23) 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, 東京, 2012 年 10 月
- 24) 田辺公一, 名木稔, 山越智, 梅山隆, 大野秀明, 宮崎義継. 病原真菌 *Candida glabrata* の細胞外ステロール取り込み活性化機構. 第 41 回薬剤耐性菌研究会, 下呂, 2012 年 10 月
- 25) 宮崎義継. 侵襲性真菌症への対応について. 平成 24 年度医師卒後臨床研修, 東京, 2012 年
- 26) 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・学術集会, 東京, 2012 年 11 月
- 27) 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 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京(2012 年 11 月大久保陽一郎, 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 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京, 2012 年 11 月
- 28) 田辺公一, 梅山隆, 金子幸弘, 山越智, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* の生体内における病原因子; 鉄欠乏における遺伝子発現調節. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京, 2012 年 11 月
- 29) 山越智, 梅山隆, 田辺公一, 金子幸弘, 橋本ゆき, 大野秀明, 宮崎義継. *Aspergillus fumigatus* の細胞壁, 分泌蛋白質 B-11 の機能解析. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京, 2012 年 11 月
- 30) 田辺公一, 梅山隆, 金子幸弘, 山越智, 大野秀明, 宮崎義継. *Candida glabrata* の生体内における病原因子: 鉄欠乏における遺伝子発現調節. 第 56 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京, 2012 年 11 月
- 31) 宮坂智充, 青柳哲史, 内山美寧, 國島広之, 賀来満夫, 石井恵子, 中山俊憲, 植村靖史, 大石和徳, 金城雄樹, 宮崎義継, 川上和義. 23 価肺炎球菌ワクチン接種後の抗体産生における NKT 細胞の役割に関する臨床免疫学的検討. 第 16 回日本ワクチン学会学