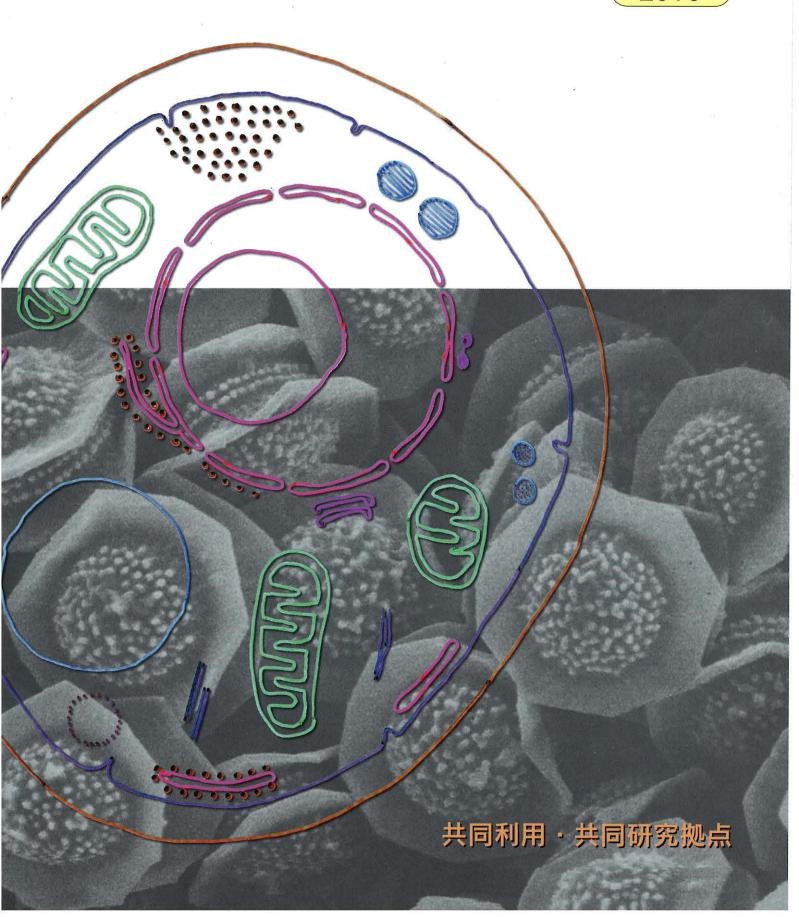
千葉大学

真菌医学研究センター概要

MEDICAL MYCOLOGY RESEARCH CENTER (MMRC) CHIBA UNIVERSITY

2010



目 次

はじめに1	
沿革2	
歴代所長・センター長3	
機構図3	1000
運営関係委員会4	
職員数4	The state of
真菌症研究部門 分野紹介	
病原機能分野	
川本プロジェクト5	
知花プロジェクト6	
感染免疫分野 电电子 电电子 电电子 电电子 电电子 电电子 电电子 电电子 电电子 电电	
米山プロジェクト7	
西城プロジェクト8	
臨床感染症分野	The second
亀井プロジェクト9	
微生物資源分野	A STATE OF
五ノ井プロジェクト10	
横山プロジェクト11	
バイオリソース管理室12	
病原真菌/放線菌の需要と同定13	100 TO
全国共同利用・共同研究拠点14	
平成22年度共同利用・共同研究受入課題15	STORY OF
真菌医学研究センター病原真菌講習会16	
ナショナルバイオリソースプロジェクト17	
国際交流協定18	TATE STATE
国際的な共同研究者等及び学生の受入状況18	5203035
地球規模課題対応国際科学技術協力事業19	
長崎大学熱帯医学研究拠点特定領域共同研究19	1000
主要設備および機器一覧20	
予算の状況21	
表紙電子顕微鏡写真: アスペルギルス症の主要な原因菌である Aspergillus fumigatusに近縁な菌種 Neosartorya glabra、N. fischeri、の	
子囊胞子の電顕写真像	





千葉大学真菌医学研究センター長 特任教授 **野本 明男**

はじめに

真菌医学研究センターは、病原真菌の研究、真菌による感染症および中毒症の発症メカニズムの研究、感染に対する個体の応答の研究、および真菌疾患の制圧に関する研究を展開している。また、全国共同利用・共同研究拠点として文部科学省に認定されている研究センターであり、この分野の研究支援のため、多くの病原真菌株の保存、維持、供給を行うバイオリソースセンターとしての役割も担っている。

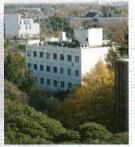
以上の実績故、真菌医学研究センターは、2002年に開始された国家プロジェクトであるナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)において、病原微生物関係の中核機関として選定された。本プロジェクトにより、真菌医学研究センターは、大阪大学、岐阜大学、長崎大学と共同して感染症研究や教育に必要な病原細菌、真菌および原虫の基準株や臨床分離株を収集・保存し、国際的な遺伝資源供給施設として活動している。第2期NBRPは、2007年に開始されている。

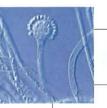
The objective of Medical Mycology Research Center (MMRC) is to overcome fungal diseases and related disorders by seeking diagnostic, therapeutic, and preventive measures through investigation of mechanisms by which fungal infections and host responses to the infections are caused. Principal investigators in MMRC are dedicated to their research projects by pursuing various basic biological and physiological studies on pathogenic fungi. In addition to those research projects, MMRC is involved in a nation-wide collaborative studies leaded by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (MEXT).

The number of pathogenic fungi and actinomycetes collected by MMRC is the largest in Japan and therefore comparable with those of the representative microorganism-preserving organizations in the world. Based on such achievements, MMRC was designated by MEXT as the core organization of "National BioResource Project (NBRP) – Pathogenic Microorganisms" in 2002 and has established a firm position as the facility for collection, preservation, and distribution of genetic resources of fungi and actinomycetes. Other members of the organization are Osaka University's Research Institute for Microbial Diseases (pathogenic bacteria), Gifu University's Graduate School of Medicine (pathogenic bacteria), and Nagasaki University's Institute of Tropical Medicine (pathogenic protozoa). The second phase of the NBRP has been launched by MEXT in 2007.









沿革

昭和21年 9月10日 千葉医科大学附属腐敗研究所が設立された(現在の習志野市和泉町)。

昭和24年5月31日 千葉大学腐敗研究所となった。

昭和48年 9月29日 生物活性研究所に改組された(6研究部)。

第1研究部 酵素化学研究部

第2研究部 薬理活性研究部

第3研究部 毒性病理研究部

第4研究部 活性天然物化学研究部

第5研究部 抗生物質研究部

第6研究部 食中毒研究部

第7研究部 生体膜研究部 (昭和52年4月18日より)

昭和52年10月29日 千葉市亥鼻1丁目8番1号に新営、移転した。

昭和62年 5月21日 生物活性研究所が廃止・転換となり、全国共同利用施設として真核微生物

研究センター(2研究部門5分野)が設置された(10年時限)。

感染研究部門:感染機構分野、真菌系統発生分野、真菌生態分野(客員)

活性応答研究部門:化学療法分野、形態応答分野

平成 2年 4月 1日 活性応答研究部門に、新たに作用機構分野(客員)が設置された。

平成 9年 4月 1日 真核微生物研究センターが廃止・転換となり、全国共同利用施設として

真菌医学研究センター(2研究部門6分野)が設置された(10年時限)。

病原真菌研究部門:真菌感染分野、系統·化学分野、生態分野(客員)

分子機能研究部門:機能形態分野、高分子活性分野、活性応答分野(客員)

平成 13年 4月 1日 病原真菌研究部門に、新たに真菌資源開発分野が設置された。

平成 16年 4月 1日 国立大学法人に移行した。

平成22年2月1日 1部門4分野に改組された。

真菌症研究部門 病原機能分野

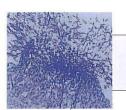
感染免疫分野

臨床感染症分野

微生物資源分野

バイオリソース管理室

平成22年 4月 1日 共同利用・共同研究拠点(真菌感染症研究拠点)に認定(5年間)された。

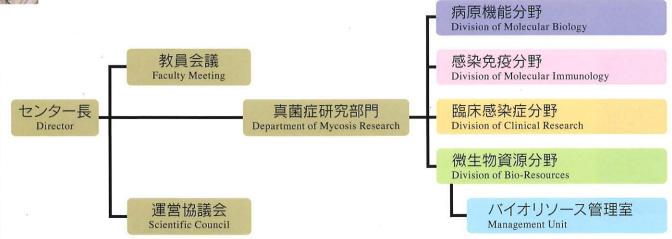


歴代所長・センター長

[腐 敗 研 究 所]	昭和21年 9月10日~昭和29年 3月31日 (兼) 昭和29年 4月 1日~昭和32年 5月21日 (事務取扱) 昭和32年 5月22日~昭和38年 5月21日 昭和38年 5月22日~昭和41年 5月21日 昭和41年 5月22日~昭和44年 5月21日 昭和44年 5月22日~昭和44年 8月4日 (事務取扱) 昭和44年 8月 5日~昭和48年 9月28日	小池敬事 小池敬事 相磯和嘉 宮木高明 相、高明 宮木高明
[生物活性研究所]	昭和48年 9月29日~昭和49年 1月9日 昭和49年 1月10日~昭和49年 3月31日 昭和49年 4月 1日~昭和53年 3月31日 昭和53年 4月 1日~昭和57年 3月31日 昭和57年 4月 1日~昭和61年 3月31日 昭和61年 4月 1日~昭和62年 5月20日	宮木高明相磯和嘉新井 正久我哲郎 不我哲郎
[真核微生物研究センター]	昭和62年 5月21日~平成 3年 5月20日 平成 3年 5月21日~平成 5年 5月20日 平成 5年 5月21日~平成 9年 3月31日	宮治 誠 寺尾 清 宮治 誠
[真菌医学研究センター]	平成 9年 4月 1日~平成11年 3月31日 平成11年 4月 1日~平成17年 3月31日 平成17年 4月 1日~平成21年 3月31日 平成21年 4月 1日~	宮治 西村和子 三上 野本明男



機構図





当センターの運営は、教授会に相当する「教員会議」と、本学の教授及び学外の学識経験者を含めた「運営協議会」によって行われる。

	真菌医学研究センター長	特任教授	野本明男
	真菌医学研究センター	教 授	4名
****	真菌医学研究センター	准教授	5名
教員会議構成員	本学大学院医学研究院	教 授	野村文夫
	本学大学院医学研究院	教 授	松江弘之
	亥鼻地区事務部管理課	課長	1名
	東京医科大学	教 授	坪 井 良 治
	真菌医学研究センター長	特任教授	野本明男
	真菌医学研究センター	教 授	4名
	本学大学院医学研究院	教 授	野村文夫
18 W 14 5 W A Z D	本学大学院医学研究院	教 授	松江弘之
運営協議会委員	東北大学大学院農学研究科	教 授	五味勝也
	国立遺伝学研究所	特任教授	菅 原 秀 明
	慶應義塾大学薬学部	特任教授	八木澤 守 正
	筑波大学大学院生命環境科学研究科	教 授	柿 嶌 眞
	キッコーマン(株)研究開発本部	部長	梶 山 直 樹

職員数 (常勤職員)

平成22年4月現在

区分	教 授	准教授	講師	助教	一般職員等	計
現員	4	5	0	4	8	21

真菌症研究部門

病原機能分野(Division of Molecular Biology)

進(教授·分野長·PI) 川本

分子細胞シグナリング解析プロジェクト (Project for Molecular Signaling Analysis)



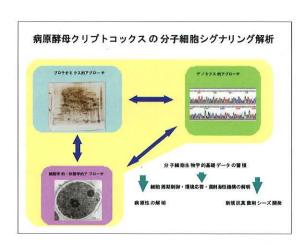
概要·実施体制

生化学・分子生物学・細胞生物学等の手法を用い、病原酵母 Cryptococcus neoformans などの分 子細胞研究を行い、病原機能などに関連するシグナリング解析を進め、抗真菌薬シーズ創出など真菌 症の分子制御に向けた分子細胞医真菌学への貢献を目指す。

We are conducting basic research on the molecular and cellular biology of pathogenic yeasts including Cryptococcus neoformans using both biochemistry and molecular biology methods based on gene and protein science and genome information as well as ultrastructural morphology and cell biology methods such as electron microscopy.

主なテーマ

病原真菌の病原性発揮機構、薬剤耐性獲得機構 の分子機能を制御することなどにより真菌感染症 制御を目指すことを最終目標にして、病原真菌の 分子細胞生物学的基礎研究を進める。病原真菌の 細胞構造・生理機能を遺伝子・タンパク質など分 子レベルで、更にはオルガネラレベル、細胞レベ ルで明らかにすることを目的にした分子細胞真菌 医学を志向している。遺伝子・タンパク質科学を 基盤とした分子生物学・生化学的手法および電子 顕微鏡など細胞学的・微細形態学的手法とを軸に



して真菌医学分野の、特に、病原酵母 Cryptococcus neoformans の細胞周期制御・低酸素環境スト レス応答・薬剤耐性の分子細胞機構解析など、各研究課題にアプローチしている。

Our group is involved in research on molecular and cellular medical mycology with the goal of deciphering the molecular functions involved in pathogenicity and drug resistance by elucidation of the cell structure and cell physiological functions at the molecular level, through analysis of genes and proteins, and at the organelle and cellular level. We are approaching to the molecular and cellular mechanism of cell cycle regulation, hypoxia stress response or drug resistance in Cryptococcus neoformans.

研究スタッフ

教授

: 川本 進

准教授 助教

:山口 正視

:清水 公德

技術職員

:大楠 美佐子

特任助教

:ヴィルトダゾ・エリック

技術補佐員:佐藤 里美

客員教授 :東江 昭夫 (東京大学名誉教授)

非常勤講師:園田 智子 非常勤講師:明石

(Professor: Susumu Kawamoto)

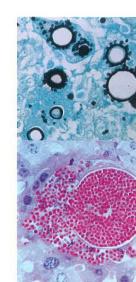
(Associate Professor: Masashi Yamaguchi) (Assistant Professor: Kiminori Shimizu)

(Research Technician: Misako Ohkusu) (Assistant Professor: Eric V. Virtudazo)

(Research Promotion Technician: Satomi Sato)

(Guest Professor: Akio Toh-e)

(Visiting Lecturer: Tomoko Sonoda) (Visitin gLecturer: Satoshi Akashi)



病原機能分野(Division of Molecular Biology)

博治(准教授・PI)

カンジダフェノームプロジェクト (Candida Phenome Project)



概要・実施体制

Candida 属真菌のうち C. glabrata は、C. albicans に次いで臨床分離例の多い病原真菌であり、 近年、臨床上問題となってきた non-albicans Candida の主要な種である。C. glabrata は、一倍体 生物であることや質の高いゲノム情報があること、さらに遺伝子数が少ないことから、分子生物学的 解析が病原真菌の中で最も容易である。我々は、C. glabrata を病原真菌のモデル生物として捉え、 全遺伝子に対する組換え体を構築している。これを用いて病原真菌の普遍性を探究し、人に対して副 作用が少なく抗菌スペクトラムの広い抗真菌薬の開発を可能にする標的の開拓を目指している。更に 構築した組換え体ライブラリーや最新ゲノム情報を全国及び海外の研究者と共有し、研究者コミュニ ティーの発展に寄与する。

In the genus Candida, C. glabrata is the second most frequently isolated species in clinical and representative forms of non-albicans Candida. As C. glabrata is a haploid organism with high quality full genomic sequence data available and a relatively small number of genes, we consider this Yeast species an ideal model for fungal pathogen research. Using this model species we have developed a highly efficient gene targeting system enabling high-throughput functional gene analysis. Our research aim is to modify all genes in the C. glabrata genome in order to identify common virulence factors in fungi and novel antifungal drug targets. We will share the genomic information and mutants with worldwide researchers.

主なテーマ

- 1. 次世代シーケンサーを用いたゲノム情報基盤の整備 Improvement of the genome database with next generation sequencer data
- 2. 体系的全遺伝子組換え株の構築 Construction of systematically created mutants liberally covering the entire genome
- 3. 遺伝子組換えライブラリーを用いた病原因子の網羅的研究 Comprehensive study for virulence factors using the mutant library
- 4. 遺伝子組換え株を用いた抗真菌薬の研究 Study of anti-fungal drug targets using the mutant library

1. ゲノム情報の整備 青山 (鈴鹿高専) 塚原(沖縄 先端バイオ) 2. 体系的組換え体の構築 木下、大岩、島田

宇野、笹本

3. 病原性の研究 4. 薬剤標的の研究 新見、ウッズ

研究スタッフ

准教授 : 知花 博治 (Associate Professor: Hiroji Chibana) 准教授 :佐野 文子 (Associate Professor: Ayako Sano) 非常勤講師 :新見 昌一 (Visiting Lecturer: Masakazu Niimi) 非常勤講師 : 高橋 容子 (Visiting Lecturer: Yoko Takahashi) 特任教員 :宇野 潤 (Post Doc: Jun Uno) 特任教員 :大野 道代 (Post Doc: Michiyo Ohno)

学振外国人研究員:ウッズ (JSPS Post Doc: Matthew Alan Woods) アラン 受託研究員 : 笹本 要 (Visiting researcher: Kaname Sasamoto)

倫子 技術補佐員 :村田 (Research Promotion Technician: Michiko Murata) 技術補佐員 :島田 五月 (Research Promotion Technician: Satsuki Shimada) 技術補佐員 : 木下 妻智子 (Research Promotion Technician: Sachiko Kinoshita) 技術補佐員 : 大岩 真理 (Research Promotion Technician: Mari Ohiwa)



感染免疫分野(Division of Molecular Immunology)

米山 光俊 (教授・分野長・PI)

感染応答プロジェクト

(Project for Immune Response in Infectious Diseases)



概要·実施体制

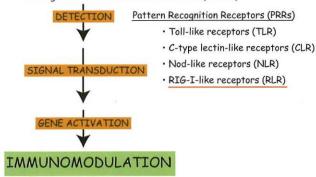
感染に対する我々の生体防御は、自然免疫と獲得免疫によって協調して行われている。本プロジェクトでは、特にウイルス感染に応答した自然免疫誘導に注目し、感染センサー分子によるウイルス由来の非自己核酸検知の分子機構の解明と、それによって引き起こされる免疫応答の生理機能を解析す

ることにより、ウイルス感染症に対する新 たな治療戦略の開発を目指した解析を行っ ている。

Innate immune system plays an essential role for self-defense against infection of a variety of pathogens. In this project, we focus on antiviral innate immunity, especially molecular machinery for detection of viral infection by sensor molecules and regulation of subsequent immune responses. The observations obtained from this study will help us to establish a novel therapeutic or preventive strategy against infectious diseases by viruses.

Pathogens (Virus, Bacteria, Fungus, Parasite)

Pathogen-associated Molecular Patterns (PAMPs)



主なテーマ

自然免疫における細胞内ウイルス感染センサーとして同定した *RIG-I-like receptor (RLR)* に焦点をあて、ウイルス検知とシグナル誘導の分子機構と、それによって制御される細胞生理機能について、分子生物学的、生化学的な解析を行う。

- 1) *RLR (RIG-I, MDA5, LGP2)* によるウイルス由来非自己 *RNA* の認識とそれに伴うシグナル活性 化の分子機構の解析
- 2) RLR を介したシグナルの生理機能の解析
- 3) RLR を標的とした新規抗ウイルス薬剤開発を目指した解析
- 4) 新規感染センサー分子の探索

We focus on the cytoplasmic viral sensor molecules, RIG-I-like receptors, and examine their molecular function in antiviral innate immunity.

- 1) Molecular mechanism underlying detection of viral non-self RNA by RLRs (RIG-I, MDA5 and LGP2)
- 2) Analysis of physiological significance of RLR-mediated signaling
- 3) Studies on generation of novel antiviral drug candidate(s) targeting RLR system
- 4) Identification of novel sensor molecule(s) for detection of invading pathogens in innate immune system

研究スタッフ

教授 : 米山 光俊 (Professor: Mitsutoshi Yoneyama)

技術補佐員:上田 由美子 (Research Promotion Technician: Yumiko Ueda)

HIBA UNIVERSITY

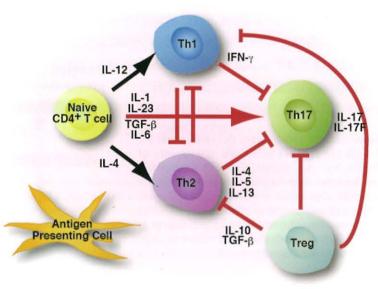
感染免疫分野(Division of Molecular Immunology)

西城 忍 (特任准教授·PI)

サイトカインプロジェクト (Project for Cytokine Research)



概要·実施体制



の役割を解明し、最終的に新たな治療薬の標的分子を見出すことを目的とする。

Cytokines play a central role in T cell differentiation, a series of events iniciated by sensing and processing of invading pathogens by antigen presenting cells. On the other hand, an excess of cytokine production causes inflammatory diseases including autoimmune diseases. We aim to find new therapeutic targets for inflammatory diseases and infectious diseases by investigating the roles of cytokines in pathogenesis.

主なテーマ

サイトカインの産生機構とその生理機能の解明を目的とし、個体レベルでの解析を行う。

- 1. サイトカインによる免疫恒常性維持機構の解明
- 2. 真菌によって誘導されるサイトカインとその感染防御における役割の解明
- 3. 自己免疫疾患、アレルギー性疾患の病態形成におけるサイトカインの役割の解明

Using gene-deficient mice, we are investigating the mechanisms of cytokine production and their roles in the infectious and inflammatory diseases.

- 1. Elucidation of the roles of cytokines in the maintenance of host homeostasis.
- 2. Elucidation of the roles of cytokines induced by fungal infection.
- 3. Elucidation of the roles of cytokines in the pathogenesis of inflammatory diseases.

研究スタッフ

特任准教授:西城 忍 (Associate Professor: Shinobu Saijo)

技術補佐員:鈴木 智明 (Research Promotion Technician: Tomoaki Suzuki)



臨床感染症分野(Division of Clinical Research)

亀井 克彦 (教授・分野長・PI)

臨床感染症プロジェクト

(Project to Link Basic Sciences and Clinical Researches)

概要·実施体制

活動状況:アスペルギルス症を当面の最大の目標としつつ、なぜ真菌症が発症するのか、その診断や治療はどうすれば良いのかを中心に研究を行い、並行して附属病院における診療活動及び学内外でのコンサルテーションを行っている。

実施体制: 教員2名 (+兼務1名)、技官2名、ポスドク2名、補助員4名で研究及び大学院学生4名 (修士1名、博士3名) の教育指導を行っている。

ACTIVITIES: The research of our group focuses on the mechanism of fungal diseases such as aspergillosis, and development of diagnostic/therapeutic methods for these diseases. In the clinical aspect, we take care of patients in the medicine clinic of the University hospital, also giving advice to physicians/clinical technologits all over the country.

STAFF: professors (3, including one working concurrently in the University hospital), technicians (2), post-doctoral fellows (2) and research assistants (4) are working in our group with four graduate school students.

主なテーマ

- 1) アスペルギルス症の病因・病態(病像)との関連性の解明 Investigation of characters (including virulence factors) of Aspergillus spp. and their relation with the development of various forms of aspergillosis
- 臨床マニュアルの作成及び教育
 Education of fungal diseases including preparation of educational clinical manuals on mycoses.
- 3) 真菌症の診断・治療法の開発
 Development of diagnostic & therapeutic methods for deep-seated mycoses.

研究スタッフ

非常勤講師: 渋谷 和俊

教授 : 亀井 克彦 (Professor: Katsuhiko Kamei) 助教 :田口 英昭 (Assistant Professor: Hideaki Taguchi) 助教 :渡辺 哲(兼任) (Assistant Professor: Akira Watanabe (concurrent position)) : 滝澤 香代子 (Research Technician: Kayoko Takizawa) 技術職員 技術職員 : 鎗田 響子 (Research Technician: Kyoko Yarita) :豐留 孝仁 特任講師 (Lecturer: Takahito Toyotome) :村長 保憲 特任助教 (Assistant Professor: Yasunori Muraosa) 技術補佐員:佐藤 綾香 (Research Promotion Technician: Ayaka Sato) 技術補佐員:八尋 真希 (Research Promotion Technician: Maki Yahiro) 技術補佐員:井上 京子 (Research Promotion Technician: Kyoko Inoue) 技術補佐員:今中 京子 (Research Promotion Technician: Kyoko Imanaka) 非常勤講師: 久米 光 (Visiting Lecturer: Akira Kume)

(Visiting Lecturer: Kazutoshi Shibuya)





微生物資源分野(Division of Bio-Resources)

五ノ井 透 (教授・分野長・PI)

真菌・放線菌と宿主の相互作用研究プロジェクト (Molecular Biological Study of Interaction between Pathogenic Fungi/Actinomycetes and Hosts)



概要·実施体制

微生物資源分野では、バイオリソース管理室(矢口貴志管理室長)と協力し、日本国内および海外のヒトや動物に由来する病原真菌・病原放線菌を収集、管理、分譲している。これらの菌株数は、現在約2万に達するが、菌のマーカー遺伝子やゲノムを解析し、また薬剤感受性や電子顕微鏡による形態観察、2次代謝産物の解析などを行い菌株資源、遺伝子資源としての付加価値の向上に努めている。さらなる独自の研究テーマ(PIプロジェクト)については次項以下に記載する。

In cooperation with Bio-Resource management office (Chief: Takashi Yaguchi, associate professor), we collect pathogenic fungi and actinomycetes in both inside and outside of Japan. We identify pathogenic fungi and actinomycetes as a public service, and analyze their phylogenetic relations. We store fungi and actinomycetes with the support of the National BioResource Projects in Japan, and distribute them upon request. Currently we stock approximately 20, 000 strains. We analyze sequences of marker genes and genomes, drug-sensitivities, and observe fine structures using electron-microscopy, to enhance biodiversity values. Other projects are listed below.

主なテーマ

1) ヒト・動物の病原真菌・病原放線菌の収集、分類、系統解析、二次代謝産物の解析、病原因子解析、 二次代謝産物生合成遺伝子、ゲノムの解析を行っている。

We collect, identify and phylogenetically analyze of human and animal pathogenic fungi and actinomycetes. We also analyze 2nd metabolites and their synthetic enzymes, pathogenic factors, and genomes.

2) 真菌・放線菌のヒトへの感染機構の解明を分子生物学的手法、動物モデル系、ゲノム解析などを用いて行っている。特に、近年は、糖鎖と糖鎖受容体を介した菌と宿主の相互作用解明に力を入れている。

We analyze infection mechanisms of human pathogenic fungi and actinomycetes using molecular methods, animal models, and genome analysis. In particular, we are trying to understand roles of cell surface glycans and their receptors (lectins) of human and fungi in infection.

3) 真菌感染と宿主の栄養状態やストレス状態との関連を動物モデルなどを用いて研究している。特に代謝関連分子と免疫関連分子の機能的リンク(相関)に興味を持っている。

We study effects of diets and mental stresses on fungal infections mainly using animal models and molecular methods. We are trying to clarify yet unknown links between metabolism and immune-related molecules.



研究スタッフ

教授 : 五ノ井 透 (Professor: Tohru Gonoi)

助教 : 大荒田 素子 (Assistant Professor: Motoko Oarada) 技術職員 哲宏 (Research Technician: Technical Staff) :松澤 特任助教 :酒井 (Assistant Professor: Kanae Sakai) 特任助教 : 高橋 梓 (Assistant Professor: Azusa Takahashi) 非常勤講師:鈴木 健一朗 (Visiting Lecturer: Kenichiro Suzuki)

技術補佐員:土屋 由紀子 (Research Promotion Technician: Yukiko Tsuchiya)

微生物資源分野(Division of Bio-resources)

横山 耕治 (准教授・PI)

形態変換・細胞質遺伝解析プロジェクト (Morphogenesis, Cytoplasmic Inheritance Project)



概要・実施体制

真菌は生物の中でも、微生物の中でも独特の進化を遂げ、様々な多様性を示す。この多様性は、遺伝子の中に進化の過程を経て組み込まれた結果であり、遺伝子の多様性を含んでいる。この遺伝子の蓄えは人類にとっても財産であり、生物の謎をひもとくカギを握っていると同時にかけがえのない資源でもある。この資源を活用し社会に還元できる成果を期待し研究を進めている。

The fungi accomplished peculiar evolution and shows various diversities. This diversity is the result of being incorporated through the process of evolution into a gene, and includes the diversity of a gene. The savings of this gene are property also for human beings, and while they have grasped the key which reads the mystery of a living thing, they are also irreplaceable resources. The result which utilizes these resources and can be returned to society is expected, and research is advanced.

【病原性真菌の形態変換機構の解明】

(The study of morphogenesis of pathogenic fungi)

細胞骨格の細胞学的動態解明を通して形態変換と病原性を解明する。

(Elucidate cell biological dynamic statistics of cytoskeleton to study the pathogenicity and morphological change)

【真菌の進化の解明】

(The study of fungal evolution)

ミトコンドリア遺伝子の動態を解明して、細胞質遺伝に関わるメカニズムと進化について解明する。 (Elucidate dynamic statistics of the mitochondrial gene to study the mechanism of cytoplasmic inheritance and evolution of fungi)

主なテーマ

・Candida albicans の二形性の研究(The study of dimorphism of Candida albicans)

形態変換における細胞骨格の動態からその役割を明らかにする

(Elucidate cell biological dynamic statistics of cytoskeleton on morphological change)

病原性、形態形成に関わる遺伝子発現と発現タンパク質の解明

(Studies on gene expression and proteome analysis of morphogenesis and pathgenesis.)

細胞壁合成の方向性決定因子解明 (Elucidate the chemotactic factor for the polarity of cell wall synthesis)

・真菌の進化に関する研究 (The study of fungal evolution)

チトクローム b 遺伝子解析 (Analysis of cytochrom b gene)

全ミトコンドリア遺伝子解析 (Analysis of mitochondrial gene)

遺伝子に基づく真菌の同定、真菌症の迅速診断法の開発

(Development of genetic diagonostic methods based on the genes for fungal diseases.)

・病原真菌、関連菌の生物活性物質産生性 (Productivity of new biologically active metabolites)

研究スタッフ

准教授: 横山耕治(Associate Professor: Koji Yokoyama)非常勤講師: 村山琮明(Visiting Lecturer: Somei Murayama)非常勤講師: 高橋治男(Visiting Lecturer: Somei Haruo Takahashi)技術補佐員: 各務清美(Research Promotion Technician: Kiyomi Kagami)



微生物資源分野(Division of Bio-Resources)

矢口 貴志 (准教授・室長)

バイオリソース管理室 (Management Unit of Microbiological Resources)



概要・実施体制

病原真菌・放線菌の「保存・管理・提供」体制を整備し、最新情報が付加された信頼できる菌株の 提供を通じて、真菌症ならびにその原因菌の研究・教育の基盤を支援している。

We are developing a system for preservation, management and distribution of pathogenic fungi and actinomycetes. We support the base of research and education of mycoses and their pathogens in order to supply reliable strains that are added new information.

主なテーマ

菌株管理の一環として、病原真菌の形態および系統解析、種内多型および培養系並びに非培養系における迅速同定の研究を実施している。主要なテーマは以下のとおりである。

- 1. 病原性 Aspergillus および関連菌における形態および系統解析による分類学的研究ならびに迅速 同定への応用
- 2. 病原性 Candida 属の分子疫学的手法による分類学的研究

We are also studying on morphological and phylogenetical analysis and intra-species polymorphism of fungal pathogens, and rapid identification in the culture or non-culture system. The main themes are following as:

- Studies on the classification of pathogenic Aspergillus spp. and related species based on phenotypic and molecular characteristics, and application for rapid identification.
- 2. Reexamination and genotyping of pathogenic Candida spp.

研究スタッフ

准教授 : 矢口 貴志 (Associate Professor, Head of Management Unit: Takashi Yaguchi)

 助教
 : 田中 玲子
 (Assistant Professor: Reiko Tanaka)

 非常勤講師
 : 堀江 義一
 (Visiting Lecturer: Yoshikazu Horie)

技術職員 : 伊藤 純子 (長村 由美) (Research Technician: Junko Ito (Yumi Osamura))

研究支援推進員: 大楠 悦子 (Research Promotion Technician: Etsuko Ohkusu) 研究支援推進員: 菊池 和代 (Research Promotion Technician: Kazuyo Kikuchi) 研究支援推進員: 清水 由巳 (Research Promotion Technician: Yumi Simizu)

非常勤技術職員:矢澤 勝清 (Adjunct Research Technician:Katsukiyo Yazawa)





病原真菌/放線菌の需要と同定

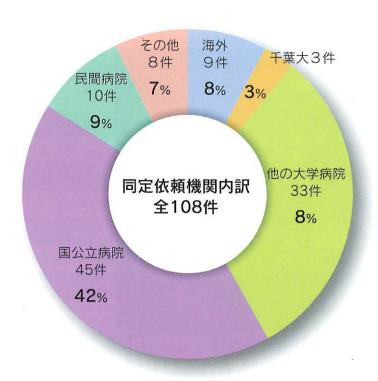
菌株保管数

	属	種	菌株数
真 菌	365	1,952	16,382
放線菌	46	252	2,026

分譲件数と分譲先内訳 (2009~2010)

	真 菌	放線菌
教育	24	24
大学の研究	32	2
企業の研究	10	0
保存機関	2	0
海外	15	4

同定依頼機関別の内訳



全国共同利用・共同研究拠点

本センターは、現在、全国に86ある文部科学省の全国共同利用・共同研究拠点のひとつとして平成 21年度に真菌感染症研究拠点に認定されました。本センターの全国共同利用・共同研究拠点としての 目標は、

- ○真菌・放線菌によるヒト真菌症の克服を図り、安全・安心社会の構築に寄与するとともに、これらの微生物資源・遺伝子資源の活用を軸とする共同利用研究及び研究会の実施を通して、我が国の真菌及び放線菌に起因する疾患の研究発展に資することを目的とする。
- ○真菌・放線菌の菌学・遺伝学・形態学・分子生物学・細胞生物学的解析及び真菌に特有のヒト生 体防御システムの研究を平行して進め、総合的な真菌症対策を推進する。
- ○本センターの持つ人材と資源を活用し、真菌症の診断法の開発はもとより、病態を含めた真菌の 感染機構の解明や新規治療薬の開発などの研究成果を広く世界に発信し、また、真菌症における リファレンスセンターとしての機能を充実して、アジアをはじめ世界の中核的真菌症研究拠点の 構築を目指す。

事などです。

この目的で、平成23年度にも文部科学省の支援を得て、全国の国公私立の研究・教育機関や医療機関、その他の適切な機関に所属する研究者との共同利用・共同研究を推進する経費補助、あるいは関連研究会開催のための経費補助を公募いたしました。平成23年度の公募内容につきましては、本センターホームページをご参照ください。また、平成24年以降も、同公募を続けていく予定です。どうぞ、各年の11-12月にホームページ等に発表される公募要領をご確認の上、応募いただきます様お願いいたします。



研究会開催(第4回アスペルギルス研究会)

CHIBA UNIVERSITY

平成22年度共同利用·共同研究受入課題

	研究課題 Candida glabrataカイコ感染モデルを利用したパラサイト戦略	代表	Sender Sender	Pa (Votat	505 Mary
重点 1.	の研究	鈴鹿医療科学大学薬学部	准教授	中山	浩伸
重点2.	Candida albicans における新規病原性関与遺伝子の特定	東京工業大学	准教授	梶原	将
ī.	千葉大学医学部附属病院における深在性真菌症症例の動向	千葉大学医学部附属病院	講師	猪狩	英俊
2.	真菌の産生するマイコトキシンの分析に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	衛生微生物部長	小西	良子
3.	ヒト遺体より分離された真菌相の解析と鑑識への応用の検討	獨協医科大学医学部	教授	徳留	省悟
4.	病原糸状菌の薬剤排出系 ABCトランスポーター遺伝子発現に関 与する転写因子の機能解析	東北大学大学院農学研究科	教授	五味	勝也
5.	放線菌・細菌由来のキトサン加水分解酵素の抗菌活性について の研究	千葉大学大学院融合科学研究 科·園芸学部	教授	安藤	昭一
6.	遺伝子塩基配列を指標とした Fusarium 属菌の同定方法に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	衛生微生物部長	小西	良子
7.	皮膚科領域で分離される真菌の同定と分子疫学	きさらづ皮膚科クリニック	院長	高橋	容子
8.	海洋微生物を素材とした抗真菌物質の探索	北海道大学大学院薬学研究院	教授	小林	淳一
9.	病原性真菌の病理学的検出・同定法の検討	北里大学大学院感染制御科学 府&北里生命科学研究所	講師	村山	琮明
10.	病原性真菌由来の揮発性分子を利用した感染および宿主応答の 研究	奈良女子大学理学部	教授	鈴木	孝仁
11.	真菌症原因菌に対する新規生体接着剤の抗真菌効果の検討	京都大学再生医科学研究所	准教授	玄	丞烋
12.	真菌のストレス応答シグナル伝達の分子解析	横浜市立大学大学院医学研究科	准教授	三浦	惠
13.	病原性真菌 C. glabrata の常在化機構の解析と発症抑制	徳島文理大学理工学部	講師	水野	貴之
14.	Candida glabrata 表層多糖の宿主免疫応答に及ぼす影響	東北大学大学院医学系研究科	教授	川上	和義
15.	Candida glabrata のステロール取り込みの分子機構の解明	鈴鹿医療科学大学薬学部	准教授	中山	浩伸
16.	真菌による肺血管構築改変機序に関する遺伝子病理学的解析	東邦大学医療センター大森病院	部長	渋谷	和俊
17.	Aspergillus fumigatus が産生するバイオフィルムと Fetuin の関連についての基礎的研究	久留米大学医学部	教授	渡邊	浩
18.	特発性間質性肺炎患者における抗真菌抗体価測定	みやぎ県南中核病院	主任部長	岡田	信司
19.	Trichophyton tonsurans の分子多型にもとづく疫学的研究	金沢医科大学	教授	望月	隆
20.	真菌感染による「痒み」のマウスモデルの作製と発生機序の解析	富山大学大学院医学薬学研究部	教授	倉石	秦
21.	17種漢方配合生薬の抗真菌作用の検討	(助宮崎県産業支援財団結集型 研究推進室	研究員	西片	奈保
22.	病原性真菌を含む真菌によるプラスチック複合材料のかび抵抗 性評価法の検討	千葉県産業支援技術研究所	上席研究員	飯嶋	直人
23.	希少な分離菌株からの新規生理活性物質の探索研究	星薬科大学薬学部	教授	河合	賢一
24.	Aspergillus section Nigri の分子生物学的手法及び形態による類別とマイコトキシン産生性	大阪府立公衆衛生研究所	細菌課長	久米田	裕
25.	カイコ幼虫感染モデルを用いた Cryptococcus neoformans 転写因子 SII 遺伝子等の病原性の検証と機能解析	東京大学大学院薬学系研究科	教授	関水	和久
26.	ヒト病原菌を含む新規真菌類の探索源としての樹木寄生真菌および随伴・共生真菌の分子同定	鹿児島大学農学部	准教授	畑	邦彦
27.	真菌に生物種を越えて保存されているサイクリン依存性キナー ゼとサイクリンの構造機能相関に関する研究	千葉大学大学院医学研究院	准教授	田村	裕
28.	TOF-SIMS(飛行時間型二次イオン質量分析装置)による真菌 細胞内脂質局在の解析	国立感染症研究所	主任研究官	田辺	公一
29.	真菌様深海微生物の微細形態と進化	海洋研究開発機構	プログラム ディレクター	丸山	Œ
30.	線虫を宿主とした時の病原性真菌 C. glabrata の局在と機能解析	徳島文理大学理工学部	講師	水野	貴之
31.	Candida glabrata 遺伝子組換え株の細胞壁マンナンの構造への 影響	東北薬科大学	教授	大川	喜男
32.		鈴鹿工業高等専門学校	講師	青山	俊弘

真菌医学研究センター病原真菌講習会

病原真菌講習会は、病原真菌・放線菌の基本的取り扱いの知識と技術を習得するために、本センターが実習を中心にして実施している講習会で、年1回定員12名で開催している。2010年度は第24回目に当たり、累積受講生は290名余になる。例年、定員大きく超える応募があり、大変好評を得ている。

期日: 例年7月に4日間

会場: 千葉大学真菌医学研究センター講習会室、講堂

内容(実習・講義): 病原性酵母、病原性アスペルギルス、皮膚科領域真菌症原因菌、輸入および新興病原真菌、病原性接合菌、病原性放線菌、薬剤感受性試験法、菌株保存法、感染症

法など

参加者職種内訳: 臨床検査関係者(病院·企業)、医師、大学教員、行政関係者、医薬品等関連

企業など



講習会風景

ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP)

ライフサイエンス研究の推進には、バイオリソース(生物遺伝資源)が不可欠であることから、世界各国では資源確保に向けて戦略的な政策をとっており、病原微生物においてもその例外ではない。バイオリソースの国家的な基盤整備は、欧米諸国に比べて日本は立ち遅れていたが、文部科学省では新世紀重点研究創生プラン(RR2002)の設立を機に、ナショナルバイオリソースプロジェクト(National BioResource Project: NBRP)を平成14年度(2002)にスタートさせた。現在、真菌センターはNBRP「病原微生物」の中核機関として病原真菌・放線菌を、また長崎大学が原虫を、岐阜大学、大阪大学が病原細菌を分担機関として担当している。細菌・真菌(含む放線菌)・原虫のいずれにおいても研究者に希望の強い、

- (i) 基準株の充実
- (ii) クラス2、3の病原菌
- (iii) これまで感染例の報告のある全ての菌種を収集すること

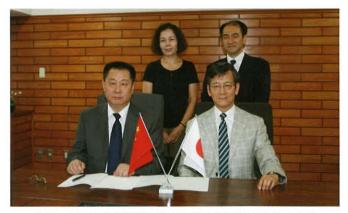
を目標として、今後いかなる感染症が起っても、それに対応する研究者のニーズを満たす病原微生物株コレクションを目指している。いずれのリソースにおいても国内で代替えする保存機関は他になく、耐性菌や新興感染症など次々と変遷する病原体の研究に対応するため感染症研究に必須なリソースとして改良を続ける。また、利用者へのリソース提供以外にも、後継者育成、技術指導や教育支援も実施している。

病原真菌においては、今後増加が予想される高度病原性を有する輸入真菌症原因菌と薬剤感受性面から問題視されている新興・再興真菌症原因菌などに注力している。今後、関係者の一層の努力が必要であり、真菌センターの将来においても、これらの資源を維持し、さらに優れた世界的にも認められる資源として発展させることは極めて重要である。



国際交流協定(大学間交流協定・部局間交流協定など)

真菌医学研究センターではこれまでにも海外の大学との大学間交流協定や部局間交流協定を積極的に進めて活動している。千葉大学は、相互の学術交流を目的に、1996年にハンガリー共和国デブレツェン大学との間に、2001年にブラジル連邦共和国州立カンピーナス大学との間に、大学間交流協定を締結しているが、真菌医学研究センターは、その交流において中心的な役割を果たして来た。また、真菌医学研究センターは、2002年には、タイ国保健省医科学局国立衛生研究所と部局間交流協定を締結し、国際交流を行って来た。2007年11月にはチェコ共和国・パラツキー大学医学歯学部との間に、2008年2月には中国・吉林大学白求恩医学院医学院との間に、それぞれ部局間交流協定を締結し、国際交流を推進している。更に、2010年9月には、新たに、中国・新疆医科大学附属第1病院との間に部局間交流協定を締結し、また、2011年1月には、ブラジル・パラナ州立ロンドリーナ大学病理生物学センターとの部局間交流協定を締結した。更に、中国、ブラジル、インドネシア、チェコ(日本学術振興会・平成20年度外国人特別研究員事業)等から研究者を受け入れ、国際共同研究を積極的に推進している。



中国・新疆医科大学附属第1病院と部局間交流協定締結

国際的な共同研究者等及び学生の受入状況

■国際的な共同研究員等の受入状況

区分	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
外国人研究員	1	1	1	2	1	1
外国人研究者	4	1	1	5	3	1
国際協力機構による受入	1	1	0	2	2	2
その他	2	8	11	12	1	1

■学生の受入状況

	区分	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
Į.	开究 生	1	0	0	2	1	1
6	开究留学生	1	0	1	1	1	0
	医学薬学府	6	13	17	17	15	8
大学院生	自然科学研究科	9	7	5	1		
	融合科学研究科				1	2	3
学部生(医学	学部基礎配属を含む)	12	9	4	0	2	2

地球規模課題対応国際科学技術協力事業 (JST & JICA)

「AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策」プロジェクト

JICA および JST の地球規模課題対応国際科学技術協力事業により、平成22年度から3年計画でブラジル国サンパウロ州立大学カンピーナス校医学部感染症科との間で「AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策」の協力事業を開始した。これは文字通り AIDS を始めとする免疫不全患者に発症する真菌症の診断法・治療法の研究を行い、実用化に至った成果をブラジルに提供してブラジル及びわが国の医療の向上に役立てようというものである。主なテーマとして本センターで開発した DNAチップによる病原真菌の同定、 β -グルカンによる真菌症の診断、リアルタイム PCR および LAMP 法による真菌症の診断や原因菌の同定、薬剤最適投与法の検討などが進められている。本事業の研究成果はブラジルのみならず周辺中南米諸国およびブラジルの影響下にあるポルトガル語圏アフリカ諸国の医療レベルにも影響を与える大規模なものであり、多方面から期待を寄せられている。専用 HP(http://www.pf.chiba-u.ac.jp/jica/index.html)に最新の活動状況が掲載されている。

長崎大学熱帯医学研究拠点特定領域共同研究

本センターは、『熱帯地域、特にアフリカおよびベトナムで発生している真菌症・放射菌症の原因菌の収集と形態的、生理学的、分子生物学的解析』をテーマに平成22年度より長崎大学熱帯医学研究所との共同研究を展開しています。本研究では、ケニアなどサハラ以南のアフリカ地域、ベトナム、タイなどを中心とする東南アジア地域において主として患者より採取される菌を単離・培養・保存して、真菌・放線菌症の地域特異性を明らかにし、疫学的研究を進めるとともに、菌の形態学、細胞生理学、分子生物学的解析を行うことにより、簡便な診断・同定法の開発や適切な薬剤の選択・開発により、現地の医療に貢献し、人々のQOLの向上を図ることを目的としています。さらに単離された菌は、可能な範囲で日本に持ち帰り、将来の真菌症・感染症研究の研究開発資源とすること、これらの研究を通じて、現地および日本国内の真菌症研究者の育成を図ることをも目指しています。皆様の一層のご支援をお願いたします。





長崎大学熱帯医学研究所・一瀬ケニア拠点長とともに ケニアの Kenya Medical Research Institutes (KEMRI) を訪問

主要設備および機器一覧

それぞれの設備および機器については、機種並びに問い合わせ先を括弧内に記載しました。 なお、共同利用・共同研究を希望される方は、各研究分野の研究内容を参照の上、本センターの教 員に直接問い合わせてください。

《電話:043-222-7171 (代表)、ホームページ:http://www.pf.chiba-u.ac.jp/》

	To the state of th
(1)透過電子顕微鏡	(日本電子 JEM-1400: 山口, 内線5928)
(2)走査電子顕微鏡	(日立 S-3400N: 矢口, 内線5918)
(3) ウルトラミクロトーム	(ライカ ウルトラカットS:山口,内線5928)
(4)レーザースキャンサイトメーター	(オリンパス LSC-101: 大楠, 内線5941)
(5)ガスクロマトグラフ質量分析計	(ヒューレット・パッカード HP6890: 松澤 , 内線5916)
(6)ガスクロマトグラフ	(ヒューレット・パッカード 5890: 田口 , 内線5914)
(7)高速液体クロマトグラフ	(ヒューレット・パッカード HP 1050: 田口 , 内線5914)
(8)紫外可視分光光度計	(島津 UV-2500PC: 大荒田, 内線5916)
(9)赤外分光光度計	(日本分光 FT/IR-420: 大荒田, 内線5916)
(10) 蛍光分光光度計	(パーキン・エルマー PL-50B: 鎗田 , 内線5913)
(11) 生物発光・化学発光マイクロプレー	トリーダー (パーセプティブ 400: 鎗田 , 内線5913)
(12) フローサイトメーター	(ベクトン・ディッキンソン FACS Caliber: 田口, 内線5914)
(13) バイオセルトレーサー	(ヒダン BioCell-Tracer: 田口, 内線5914)
(14) 落射蛍光微分干渉顕微鏡	(ニコン Y-FL: 田中 , 内線5916)
(15) 連続式卓上型培養槽	(セリシェン バイオフロIV: 松澤 , 内線5916)
(16) 液体シンチレーションカウンター	(アロカ LSC-5100: 田中, 内線5916)
(17) 遺伝子導入装置	(バイオラッド PDS-1000/He: 清水 , 内線5941)
(18) 遺伝子データ解析システム	(ABI Prism 3130, Genetic analyzer 673-A: 松澤, 内線5916)
(19) ジェネテックアナライザー	(ABI Prism 3130, 3100N: 松澤, 内線5916)
(20) 核酸集積片作製装置	(Nano-Potter NP12: 松澤, 内線5916)
(21) マイクロアレイスキャナー	(GeneTAC UCII: 清水, 内線5941)
(22) 急速凍結装置	(GmbH 社製 EMCPC-M: 山口, 内線5928)
(23) リアルタイムPCR	(ABI PRI SM 7000: 大荒田, 内線5916)
(24) マルチビーズショッカー	(安井機器 MU601U(S): 大楠, 内線5941)
(25) オールインワン蛍光顕微鏡装置	(キーエンス BZ-9000: 清水, 内線5941)
(26) LC-MS/MS	(ABI API Qstar Pulsar: 清水, 内線5941)
(27) イメージングアナライザー	(アマシャム Typhoon 8610: 大楠, 内線5941)
(28) ルミノイメージアナライザー	(富士フィルム LAS-1000UVmini: 清水, 内線5941)
(29) フルオロイメージアナライザー	(富士フィルム FLA-7000: 田中, 内線5916)
(30) 大型プリンター	(エプソン PX9000: 鎗田, 内線5913)
(31) 共焦点レザー顕微鏡	(ツァイス LSM 5 EXCITER: 大楠 , 内線5941)
(32) 卓上超遠心機	(ベックマン Optima: 大楠, 内線5941)
NEWS ON THE RESERVE OF THE STATE OF THE STAT	(

(33) 次世代型 DNAシーケンサー (ロッシュ 454 GS Junior: 松澤, 内線5916)

MEDICAL MYCOLOGY

予算の状況

■運営費交付金

単位:千円

区 分	研究関連経費	特別教育経費	管理経費	計
平成16年度	88,090	0	2,265	90,355
平成17年度	59,671	54,714	15,457	129,842
平成18年度	59,052	50,360	10,051	119,463
平成19年度	56,981	45,860	9,680	112,521
平成20年度	55,557	45,860	6,902	108,319
平成21年度	51,438	45,860	9,482	106,780
平成22年度	51,202	9,127	9,472	69,801

■科学技術振興調整費

単位:千円

平成16年度			
平成17年度			
平成18年度	1件	24,778	平成18年度から3ヶ年
平成19年度	(継続)	27,458	
平成20年度	(継続)	26,667	

■ナショナルバイオリソースプロジェクト

単位:千円

区分	委託金額	再委託金額	委託金額合計	備	考
平成16年度	11,500	24,500	36,000		
平成17年度	9,400	16,800	26,200		
	代表機関分	分担機関分	プロジェクト総額		
平成18年度	7,000	14,000	21,000		
平成19年度	16,122	59,608	75,730		
平成20年度	9,100	10,900	20,000		
平成21年度	9,100	10,900	20,000		
平成22年度	8,400	10,600	19,000		

■科学研究費補助金

単位:千円

				THE CONTRACTOR OF THE PERSON O
区分	件数(文部科学省)	採択金額	件数(他省庁)	採択金額
平成16年度	6件	19,600	4件	9,500
平成17年度	7件	18,000	3件	5,500
平成18年度	8件	18,000	4件	9,500
平成19年度	8件	23,600	2件	10,000
平成20年度	8件	23,100	3件	9,800
平成21年度	10件	26,970	3件	7,800
平成22年度	9件	29,040	3件	6,000

■委任経理金(奨学寄附金)

単位:千円

区分	件数	受入れ金額
平成16年度	6件	4,820
平成17年度	17件	16,780
平成18年度	28件	17,880
平成19年度	22件	16,170
平成20年度	14件	12,317
平成21年度	16件	12,557

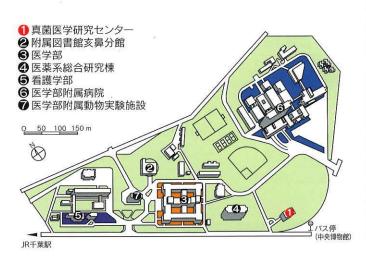
■民間等との共同研究等

単位:千円

区分	民間との共同研究		受託研究	
平成16年度	4件	10,340		
平成17年度	5件	11,420	1件	3,000
平成18年度	3件	6,000	1件	2,610
平成19年度	5件	9,060	4件	7,300
平成20年度	2件	5,510	8件	49,263
平成21年度	3件	6,304	6件	24,756



JR千葉駅前の⑦番バス乗り場から「大学病院行」に乗車し、 「中央博物館」で下車、徒歩1分



千葉大学真菌医学研究センター

〒260-8673 千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8番1号 TEL 043 (222) 7171 (代表) FAX 043 (226) 2486 (ホームページ: http://www.pf.chiba-u.ac.jp/)

