



真菌センター

NEWS

11号

国立大学法人千葉大学
真菌医学研究センター

2012年3月1日 第 11 号

は ・ じ ・ め ・ に

真菌センターニュース第11号をお届けいたします。

本年度も、数々の研究会、講習会などを開催し、すべて無事、盛会のうちに終了することができました。これも多くの方々のご支援、ご協力の賜物と心より御礼申し上げます。

当センターは各PI (Principal Investigator) がプロジェクト研究を推進するとともに、共同利用・共同研究拠点として、真菌・真菌症研究の発展に貢献する所存です。これまでと相変わらぬご支援、ご指導を賜りますようお願い申し上げます。



NEWS

- 1) 病原真菌講習会開催 (真菌センター 6月28日-7月1日)
- 2) 千葉真菌症研究会開催 (千葉 7月16日)
- 3) アスペルギルス研究会開催 (日本赤十字看護大学 9月3日)

1 挨拶



センター長 野本明男

千葉大学真菌医学研究センター長としての二期目も約半分が過ぎ、間もなく就任以来丸3年となります。最初の2年間は、当センターの改組に追われましたが、皆様のご協力のお陰で、一応新体制の形を作り上げることが出来ました。今年度は、

新体制に魂を込めることを目標として、活動してきました。当センターの新体制とは、「プロジェクト制」を採用している「共同利用研」体制のことであり、両者にバランス良く取り組むことが重要です。

当センターは、平成22年度文部科学省から「全国共同利用・共同研究拠点」として認定を受けており、この方向に沿った研究センターであることが求められています。また、ナショナルバイオリソースセンターとしての役割を与えられており、病原微生物に関する中核機関としての役割を与えられています。実際に現在、17,000株を超える真菌株の保存・維持・分与を行っており、世界でも有数の真菌のバイオリソースセンターとして、国内外に貢献しています。この数年は、これらの機能を更に強化するために、収集した真菌株の付加価値を上げること、社会の高齢化に伴っていよいよ重要性を増している真菌感染症対策に力を注ぐことを中心に活動してきました。当センターは、これまでも全国共同利用研究センターとしての長年の歴史がありますので、センターの各研究員はこれまでに培われた技術を保持しており、設備の老朽化への対処、および技術職員の定員確保が可能であれば、十分にその責務を果たすことが出来ると思います。当センターは、以上の責務を果たすために、4つの分野が互いに協力しあっています。

同時に、当センターは、この4分野を一つの部門の下に置き、選ばれた複数のPI (principal investigator) を中心として、世界レベルの研究を展開しようとしています (プロジェクト制)。この方針は、三上 襄前センター長によって示され、私の代で実行に移されました。現在、7名のPIが個人的なプロジェクトを掲げ、当センターの研究レベルを世界的レベルに高めようと日夜努力を続けています。「共同利用研としての責務遂行」と「PIプロジェクト推進」とは、互いに相容れない面が存在するのは当然ですが、そのバランスを上手く取りながら当センターを運営しなければなりません。

プロジェクト制がスタートして、2年以上が過ぎましたので、PIプロジェクト研究に対する外部評価会を開催しました (平成24年1月17日)。当センターの教員が担う研究とは、プロジェクト研究とセンターの責務を遂行するための研究の2種類があり、どちらの研究もセンターへ貢献することは確かですが、今回は、新しく導入したプロジェクト研究のみの評価を行いました。

以上のように、センターにおける研究者の評価は、一筋縄では行きません。また、プロジェクト研究の評価とは全く違うところに「全国共同利用研究センター」としての評価は存在しているように思います。私は、結局のところ、当センターの教員の本当の評価は、外部評価委員の先生方のお力をお借りするものの、最終的には、全体が見えている (?) センター長が行うべきであると感じております。今回、外部評価委員の先生方から貴重なご意見を多数いただくことができ、心より感謝しておりますが、同時に、当研究センター内でも、教職員同士の活発な議論を通し、各研究者それぞれが、2種類の研究にかかる力のバランスを考え、「全国共同利用研究センター」におけるベストの研究体制を常に保つことを目指すべきであると考えています。

2 PI外部評価会開催

平成24年1月17日、当センター講堂にて外部評価委員の先生のご臨席の下、PI外部評価会が開催されました。評価結果は各PIにセンター長より伝えられ、次年度以降のPIプロジェクト研究に反映されることとなります。各PIのプロジェクト、演題は以下の通りです。

米山PI ウイルス感染応答プロジェクト

「RNAセンサーによる感染検知の分子機構と生理機能の解析」



米山 PI



西城 PI

西城PI サイトカインプロジェクト

「C型レクチンによる真菌感染防御機構と炎症反応制御機構」



川本 PI



知花 PI



五ノ井 PI



横山 PI



亀井 PI

川本PI 分子細胞シグナリング解析プロジェクト
「病原真菌の分子細胞シグナリング解析 ～ *Cryptococcus neoformans* 研究を中心として ～」

知花PI カンジダフェノームプロジェクト

五ノ井PI 真菌・放線菌と宿主の相互作用研究プロジェクト
「糖鎖・糖鎖受容体を中心とした真菌・宿主相互作用」

横山PI 形態変換・細胞質遺伝解析プロジェクト

亀井PI 臨床感染症プロジェクト

外部評価委員 (50 音順) :

柿蔭 真 (筑波大学大学院生命環境科学研究科教授)

北 潔 (東京大学大学院医学研究科教授)

笹川千尋 (東京大学医科学研究所 感染・免疫部門教授)

坪井良治 (東京医科大学医学部皮膚科学講座主任教授)



外部審査委員の先生方

3

地球規模課題対応国際科学技術協力事業「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」 村長保憲（特任助教）

地球規模課題対応国際科学技術協力事業（SATREPS）とは、独立行政法人科学技術振興機構（JST）と独立行政法人国際協力機構（JICA）が共同で実施している、地球規模課題解決のために日本と開発途上国の研究者が共同で研究を行う研究プログラムです。千葉大学真菌医学研究センターでは、2010年度から3年間のプロジェクトとして、感染症分野の研究課題「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」が採択されています。本プロジェクトの共同研究相手国研究機関であるサンパウロ州立カンピーナス大学は、ブラジル南東部のサンパウロ州カンピーナス市（人口108万人）に所在し、ブラジル国内で最も優れた学術機関の一つとして広く認められています。

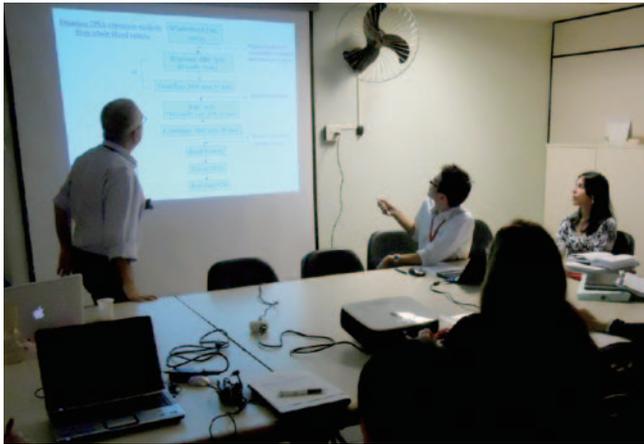
2011年の7月と11月にそれぞれ一ヶ月間、カンピーナス大学医学部付属病院に滞在し共同研究をする機会を頂きました。当センターとカンピーナス大学医学部は、本プロジェクト以前から長年の交流がありましたので、私のような新米研究者も快く受け入れていただきました。滞在期間中は、ブラジル側の研究代表者であるMaria Luiza Moretti教授の感染症科・感染制御部セクション内に執務室を用意して頂き、快適な環境で研究活動を行うことができました。私の現地での主な仕事は、リアルタイムPCRによるフザリウム症の迅速診断法を共同開発することでした。日本では免疫不全患者の全身性フザリウム症は

まだそれほど多くありませんが、何故かカンピーナス近郊では症例数が増加し問題になっているそうです。感染症科・感染制御部セクションのラボには実験に必要な一通りの機器・機材は揃っていましたが、ハード面では不自由を感じませんでした。が、実際の実験はなかなか予定通りには進みませんでした。特に試薬の購入には一苦労させられました。日本と異なり納期が数週間遅れることや、日本国内で購入した場合より価格が数倍することが何度かありました。また、治安の問題から毎日暗くなる前（午後5時頃）に大学を出てホテルに戻らなければいけませんでしたが。私が滞在していたホテルは比較的治安の良い地域にありましたので、幸いなことに危険な場面に遭遇することはありませんでしたが、日本人を狙った強盗が近辺で発生しているという情報を事前に聞いていましたので、暗くなってからの一人での外出は控えなければいけませんでしたが。

ブラジル滞在中の一番の楽しい思い出は、休日にMaria Luiza Moretti教授の別荘に招待して頂き、ブラジルスタイルのバーベキュー（シュラスコ）をご馳走になったことです。別荘はカンピーナス市中心部から車で30分程走った牧草地の広がる農場地帯にあり、大きな庭（森？）に植えられたトロピカルフルーツの木には色鮮やかな鳥がやって来ていました。ブラジルの青空の下で鳥のさえずりを聞きながら食べるバーベキューには格別のものがありました。



カンピーナス大学で開催された Joint Coordination Committee の集合写真



カンピーナス大学でミーティングの風景



カンピーナス大学での実験風景

今回のブラジル滞在を通じて、共同研究者であるブラジルの先生方には大変お世話になり、日本ではできない貴重な体験をさせていただいたと思います。本プロジェクトは早くも2年目

が終了し、残すところ1年となりましたが、少しでも多くの研究成果が残せるように頑張っていきたいと思えます。

4 長崎大学共同利用研究「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」松澤哲宏（技術職員）

このプロジェクトでは現在、ケニア中央医学研究所（KEMRI）と共同で穀物中のマイコトキシン（カビ毒）産生菌の分離・同定およびマイコトキシンの検出を主に行っています。

今年度は、2012年1月3日～1月15日の日程でケニアに滞在し、ケニアの市場で売られているトウモロコシ粉、小麦

粉、米およびカシューナッツやピーナッツといったナッツ類をサンプルとして、検出キットを用いたカビ毒の測定とカビ毒産生菌の分離を行いました。穀物サンプルから菌の培養と分離を行うには、今回の滞在期間では日程的にギリギリでした。しかも KEMRI にある真菌の研究室では 10 年以上前の JICA のプロ



ケニア中央医学研究所（KEMRI）での実験の様子

ジェクトで導入された機器を現在でも使用しており設備的には古く、中には故障してしまって動かない機器もありました。そのため、当初予定していた遺伝子の塩基配列を解析して、分離した菌の同定を行う作業が予定通りに進まず、何度か実験計画の変更を余儀なくされてしまいました。しかし研究室の人達の研究に対する熱意は凄まじく、そんな設備面の不備など物ともせず、全員一丸となって一生懸命実験に取り組んでくれました。

来年度はケニアの先生を日本に招いて、更なる技術指導と共同研究の発展に取り組む事が決定しています。既にカビ毒に関する研究とは別の研究プロジェクトも動き始めており、今後ますます真菌医学研究センターとケニア中央医学研究所の交流が活発になっていくと思います。



トウモロコシからのカビ毒産生菌の分離

5 深海微生物と進化 山口正視 (准教授)

地球上の生物には、二重膜で囲まれた核をもつ真核細胞からなる真核生物と、核をもたない原核細胞からなる原核生物の2つの種類の生物しか存在しません。原核細胞は、数ミクロンと小さく、構造も単純ですが、真核細胞は、体積が原核細胞の約1万倍で、複雑な膜系と細胞骨格、およびミトコンドリアや葉緑体をもっています。真核細胞は原核細胞から進化したと考えられていますが、両者の細胞構造の違いはあまりにも大きく、真核細胞がどのようにして原核細胞から生じたかは、生物学上の最大のなぞとされてきました。真核細胞の起源については、共生説や膜進化説をはじめ、多くの仮説が提出されており、現在も、ゲノム解析、生化学および微細形態学的解析により、非常に活発に研究がなされています。

われわれは、「真核細胞がどのように生じたか」を解明する目的で、原核生物から真核生物への進化の途上にある生物を見つけ出すプロジェクトを立ち上げました。深海は、シーラカンスが、古生代のデボン紀(4億年前)から現在まで、ほとんどその形態を変えずに生き残ってきたことから推察されるように、非常に安定した環境にあり、そのような生物が生き残っている可能性が十分にあると思われます。

2010年5月に、海洋研究開発機構の研究船「なつしま」に乗船し、太平洋の1,200メートルの海底から、ウロコムシなどに付着している微生物を採集しました(図1)。はじめに行なったことは、微生物の自然なままの微細構造を、高い解像で観察できる方法の開発でした。通常、電子顕微鏡試料は、グルタルアルデヒド・四酸化オスミウムという化学薬品で固定したあと、エタノールで脱水しますが、この方法では、細胞の形がゆがんだり、細胞成分が抽出されることが避けられません。そこでわれわれは、試料をグルタルアルデヒドで固定したのち、液体プロパンを用いて急速凍結し、オスミウム・アセトンで凍結置換する方法を、新たに開発しました。その結果、本来球形と思われる細胞や液泡は球形を呈し、膜系はスムーズで、細胞の中身も抽出されている様子ではなく、微生物の自然な微細形態を、高解像で観察することに成功しました。

図2は、従来法で観察した微生物の電子顕微鏡写真で、細胞の形はゆがんでおり、膜系は波うって、細胞の中身は抽出されているように見えます。これに対して、図3は、われわれが開発した新しい方法(化学固定凍結置換法と命名しました)で、細胞やオルガネラの微細形態は自然で、細胞成分も抽出されている様子はありません。

図2(a)と図3(a)は、地上で普通にみられる細菌の仲間と考えられます。図2(b)と図3(b)は、大きさが約2.5ミ

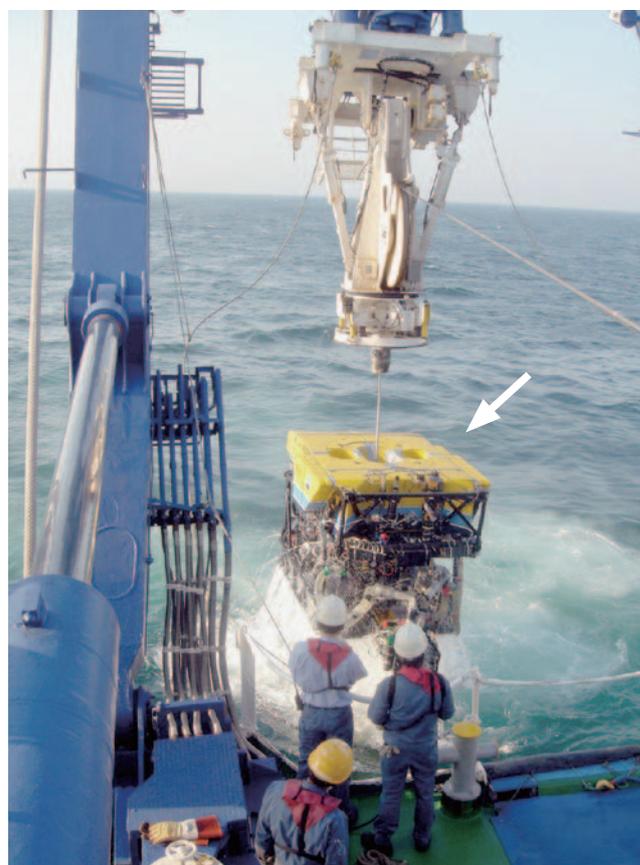


図1 深海で試料を採集するのに活躍するハイパードルフィン(矢印、海洋研究開発機構、研究船「なつしま」にて)

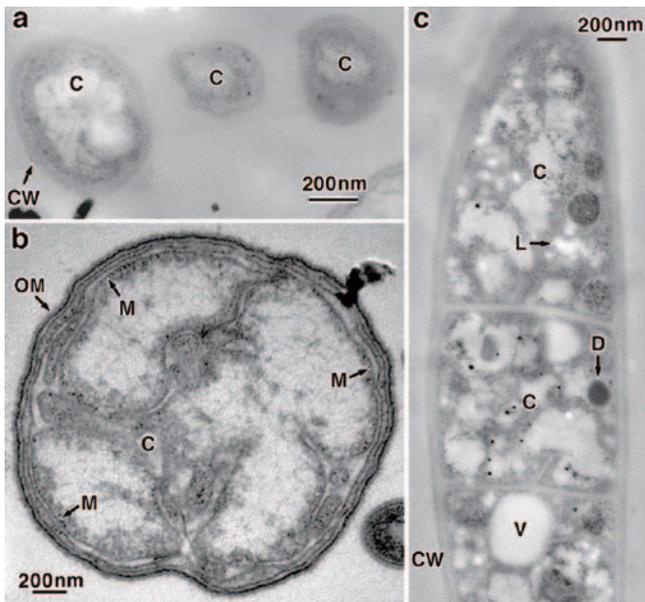


図2 従来法（化学固定法）で見た深海微生物。

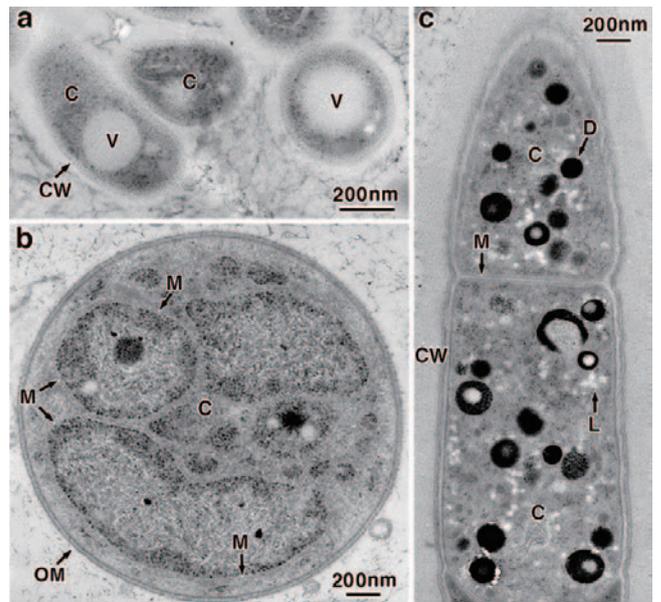


図3 新たに開発した方法（化学固定凍結置換法）で見た深海微生物。

クロンで、細胞壁をもたず、複雑な構造をした「核様体」をもち、またミトコンドリアをもたない、未知の生物である可能性があります。図2(c)と図3(c)は、一見、カビの先端部のように見えますが、「核」をもたないので真核生物ではなく原核生物です。しかし、細胞内は、いろいろな成分を含んでおり、通常の細菌とは考えにくく、これも未知の生物である可能性があります。

図4は、細胞壁様構造（白い部分）を細胞の真ん中にもつ、直径2.5ミクロンの球形の微生物で、「核」をもたないことから原核生物と考えられます。通常、細胞壁は、細胞の外側に存在しますので、この生物もこれまで知られていなかった微生物と思われる。最初の生命体が、38億年前に地球に誕生して以来、自然は様々な細胞構造を試してきたと考えられますが、細胞壁様構造を細胞の真ん中にもつこの細胞も、その試みの一つと思われます。細胞壁を細胞の中に作るデザインは、それで細胞を覆うデザインに比べて、生存に不利で、現在では殆どが絶滅してしまったと思われます。深海は温度が低く（0～4℃）、栄養が極端に乏しいために、深海に棲む微生物の倍加時間は、長いものでは数千年と推定されています。これらのことから、深海には、生命が誕生してから現在まで、細胞がこれま

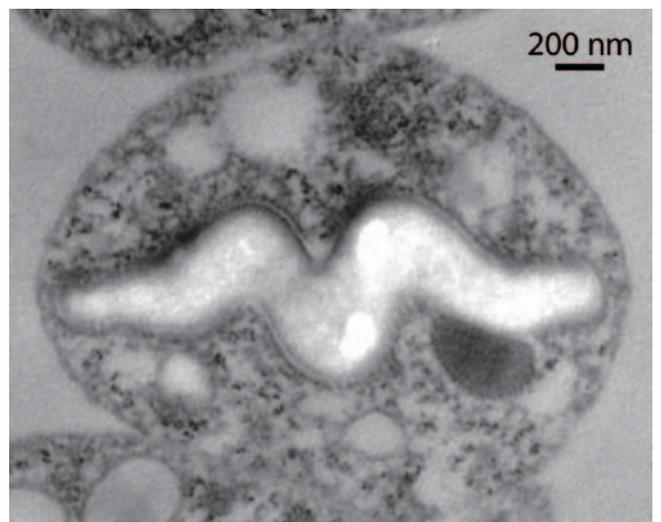


図4 特異な細胞構造をもつ深海微生物。

でたどってきた様々な進化の過程を示す生命体が、「生きている化石」として現在も生き残っていると考えられます。深海は、生物進化のなぞを解く「巨大な生きた資料館」なのです。

6 ナショナルバイオリソースプロジェクト「病原微生物」

文部科学省の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（National BioResource Project: NBRP）は、平成19年度に第2期がスタートし本年度で終了します。それに先立ち、昨年7月に第2期におけるプロジェクトの成果が評価されました。病原微生物においては、「収集と整備は、新興感染症が深刻な問題となる中でその重要性は増し、収集・保存・提供数の目標を達し、十分な水準である」との評価でした。ただし、今後は他省庁との連携、国家施策としての位置づけを考慮

し、国民の健康を守るための研究基盤の整備・高度化という視点を明確するように指摘を受けました。

第2期に引き続き第3期の申請においても、真菌センターが中核機関として病原真菌と病原放線菌を、長崎大学が原虫を、岐阜大学、大阪大学が病原細菌をそれぞれ分担機関として担当します。

本プロジェクトは（1）標準株、（2）クラス2、3の病原菌、（3）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きても、速やかに対応できる病原微生物コレクションを目指しています。さらに、保存株ごとに臨床情報や、生理生化学、遺伝子などの菌学的情報を整備し高付加価値化を図っています。いずれのリソースにおい

ても国内で代替える保存機関は他になく、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今後も継続していきます。



2011年12月神戸での分子生物学会におけるナショナルバイオリソースプロジェクト「病原微生物」の展示風景

7 第5回アスペルギルス研究会

2011年9月3日に日本赤十字看護大学において第5回アスペルギルス研究会（代表世話人：複十字病院 倉島篤行先生）が開催されました。この学術集会は、昨年度までは千葉大学の共同利用研究会として行われていましたが、本年度からは正式に発足したアスペルギルス研究会の学術集会として体制も新たに開催されました。新たに発足したアスペルギルス研究会の目的はこれまでと変わらず、アスペルギルス症の診断と治療に関する医学的研究の発展に寄与することであり、この学術集会は本症に関する基礎的および臨床的研究を自由に討論する場としています。今回も42名と多数の先生方にご参加を頂きました。

発表内容は例年 *Aspergillus* 属およびアスペルギルス症に関する基礎研究から症例報告まで幅広いものとなっています。今年もアスペルギルス症症例報告や *Aspergillus* のバイオフィルム形成や薬剤感受性に関する演題など、9つの演題が発表されました。発表時間が質疑応答含めて30分と余裕のあるプログラムでしたが、各演題とも時間いっぱいまで活発な議論が行われました。

その後の情報交換会でも引き続き、多くの先生方に参加を頂いて非常に盛況でした。



8 第25回病原真菌講習会開催

病原真菌（病原放線菌を含む）の取り扱いおよび同定法について、医師、臨床検査技師、関連分野の研究者を対象に、平成23年6月28日から4日間、講習会を開催しました。毎年1回定員12名で開催し、本年度で25回目となり、累積の受講生は300名を超えています。本年も定員大きく超える応募があり、講習は好評の内に終了しました。

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 病原性接合菌 輸入および新興真菌症原因菌 病原性放線菌 薬剤感受性試験法 菌株保存法

職種内訳：

臨床検査関係（病院）	8名
医師・歯科医師	2名
研究者	2名

地域別受講者：

東北	1名
東京	3名
関東	3名
関西	1名
四国	3名
九州	1名



身体をまもるしくみについて

1. 免疫とはなんですか。

免疫とは、病原菌などから私達の身体を守るしくみのことで、多くの種類の細胞の共同作業で成り立っています。

2. では、どの様な細胞が働いているのでしょうか？

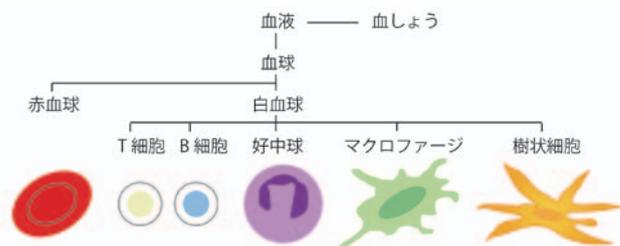
免疫系を担当している細胞は、血液中の「白血球」と呼ばれる細胞です。さらに細かく分類するとT細胞やB細胞、ナチュラル・キラー（NK）細胞、NKT細胞などの「リンパ球」、好中球やマクロファージといった「食細胞」、樹状細胞などのリンパ球に抗原を提示する「抗原提示細胞」などの種類があります。（図）

3. これらの細胞にはどのような働きがあるのでしょうか？

T細胞やB細胞は「免疫記憶」という現象を誘導し、予防接種や、「はしかに2度かからない」2度なし現象などで主役となっています。一方で、好中球やマクロファージといった食細胞は、初めて出会う病原菌に対しても「抗菌ペプチド」や「活性酸素」、「消化酵素」などの物質を利用して、殺菌・分解することができます。前者を「獲得免疫」、後者を「自然免疫」と呼びますが、この2種類の免疫システムは極めて密接な関係にあり、互いに協調して生体防御を担っています。

4. では、免疫系は私達の身体にとって、とても大事なものですね？

はい。とても大事です。免疫系が働かない場合、病原体に



血液は、「血しょう」という液体成分と、「血球」という細胞群からできています。血球は、さらに「赤血球」と「白血球」に分類されています。血球のうち、免疫を担当しているのは白血球ですが、白血球に分類される細胞は数多くあります。ここでは、T細胞、B細胞、好中球、マクロファージ、樹状細胞などを模式的に書きましたが、これ以外にも好酸球、好塩基球、NK細胞、NKT細胞などが知られています。またごく最近発見された、ナチュラル・ヘルパー細胞という、アレルギーに深く関係する細胞も白血球の1つです。

よる感染症だけではなく、がんなどにもかかりやすくなると言われています。一方で、花粉症などのアレルギーも免疫反応の1つで、免疫反応が過剰に起きてしまう現象です。カビなどもアレルギーを引き起こす場合があります。さらに、本来は免疫系による攻撃から守られているはずの自分自身の細胞が、何らかの原因で免疫反応を引き起こしてしまう場合があります。これは、自己免疫疾患と呼ばれています。真菌医学研究センターでは、これらの免疫系のしくみを調べる研究も進められています。

連絡先：西城 忍

saijo@faculty.chiba-u.jp

●お知らせ

●第26回病原真菌講習会開催

当センターでは、毎年、病原真菌（病原放線菌を含む）の取り扱いおよび同定法について、医師、臨床検査技師、関連分野の研究者を対象に、講習会を開催し、大変ご好評をいた

だいています。詳細は決定しだいホームページなどでお知らせいたします。

国立大学法人千葉大学
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/



国立大学法人 千葉大学
National University Corporation
Chiba University