



# 真菌センター

国立大学法人千葉大学  
真菌医学研究センター

2013年3月1日 第

12号

は ・ じ ・ め ・ に

真菌センターニュース第12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) 微生物資源分野 高橋弘喜 准教授就任 (4月1日)
- 2) 千葉大学感染症研究ネットワーク研究会開催 (6月23日)
- 3) 千葉県真菌症研究会学術講演会開催 (6月23日)
- 4) 病原真菌講習会開催 (真菌センター 7月10日-7月13日)
- 5) アスペルギルス研究会開催 (日本赤十字社医療センター 9月1日)
- 6) 千葉真菌症カンファランス開催 (10月26日)

# 1 挨拶



センター長 野本明男

感染症は、生物が存続する限り決してなくなることはない病気です。病原真菌は、ウイルス、病原細菌、寄生虫などと共に、感染症の原因となる病原体であり、その予防、診断、治療のための研究を推進することは、感染症対策として怠ってはなりません。

千葉大学真菌医学研究センターは、我が国唯一の病原真菌に特化した研究機関であり、病原真菌研究の分野で世界を牽引していくことが期待されています。

当研究センターは以前から全国共同利用施設（平成22年からは全国共同利用・共同研究拠点）としての歴史を持っており、当該分野の多くの研究者へ貢献していますが、約4年前に、当研究センターの研究の強化のため、「プロジェクト制」を導入しました。現在は、両ミッションのバランスを取りながら最大限の成果を出すことが求められています。幸い当研究センターの教職員や千葉大学本部のご協力のお陰で、この両ミッションを共に担える研究センターとして確立しつつあります。

全国共同利用・共同研究拠点として、約18,000株の真菌株の保存、維持、分譲を国際レベルで行っています。また、そのバイオリソースの付加価値を高めるために、分譲の際、分譲株に多くの医療情報および分子生物学的な情報を添えるよう努力しているほか、ある菌種については、全遺伝子に関する変異導入株を作製中で、今後、バイオリソースとして分譲等を開始するつもりです。さらに、将来は真菌研究に必要な遺伝子改変マウスなども真菌研究のリソースとして準備したいと考えています。実際に、当研究センターは、文部科学省の、ナショナルバイオリソースプロジェクトにおいて、病原微生物に関する中核機関として認定され活動しています。その他に、世界一流の研究を展開するべく、多くの国際および国内の共同研究を展開し

ています。以上の責務を果たすために、当研究センターの4分野が互いに協力し合って活動しています。

当研究センターでは、この4分野を一つの部門の下に置き、その部門の下に、4分野とは関係なく、複数（現在7名）のPI（Principal Investigator）を配置しています。PIに選ばれた研究者は各自のプロジェクトを世界レベルで推進するべく努力しています。助教や技術職員は、公開されたPIプロジェクトの内、どのプロジェクトの推進に協力するかで、再配属を行いました。このようなプロジェクト制を開始してから約4年が経過しました。この間、新たに感染免疫分野に教授と准教授を、微生物資源分野に准教授を外部から招き、当研究センターの将来を見据えた新分野を導入した他、毎年PIの発表会を行い、研究レベルの向上を図ってきました。平成24年1月にはPIプロジェクトに関する外部評価会も行き、厳しく評価していただき、当研究センターの方向性を確認しました。最近、このような努力が実りつつあるのを感じています。当研究センターが持つ、以上2つのミッションをバランス良く遂行するためには、教職員が互いにバランスについて語り合い、常に自身のスタンスを考えながら日常を過ごすことが肝心です。

さて、個々の病原真菌研究者が研究者として持つべき大切な心掛けがあります。もちろん病原真菌研究を極めることは当然重要ですが、病原真菌学を感染症研究全体の中で捉えることが必須です。したがって、真菌研究者の社会だけでなく広く感染症研究者の世界に踏み込み、互いに融合して議論を深めるべきです。更に研究を展開する上で肝に命じることは、細胞生物学、分子生物学、生化学など広い生物学分野の研究者と、同じ土俵の上で勝負していることを決して忘れるなということです。広大な生物学研究の場において抜きん出た成果を示すことが重要であり、その研究成果は、他の多くの研究分野に貢献することになります。そのような研究成果を病原真菌学から発信することが何より求められています。

## 2 PIプロジェクト発表会開催

平成25年1月30日、当センター講堂にてPIプロジェクト発表会が開催され、各PIから1年間の進捗状況が報告され、活発な討議が行われました。各PIの演題は以下のとおりです。

### 五ノ井 透

微生物資源分野教授 真菌糖鎖・受容体解析プロジェクトPI  
演題：病原真菌アスペルギルス・フミガータスと宿主の相互作用－糖鎖・糖鎖受容体を中心として－

### 高橋 弘喜

微生物資源分野准教授 微生物創生プロジェクトPI  
演題：次世代シーケンサーによる真菌の理解を目指して

### 川本 進

病原機能分野教授 分子細胞シグナリング解析プロジェクトPI  
演題：Cryptococcus neoformansの細胞周期制御と低酸素応答関連遺伝子の分子機能解析

### 知花 博治

病原機能分野准教授 カンジダ・グラブラータ フェノームプロジェクト PI

演 題：カンジダ・グラブラータの腸管適応戦略の研究

### 米山 光俊

感染免疫分野教授 ウイルス感染応答プロジェクト PI

演 題：自然免疫誘導におけるウイルスRNA認識の分子機構の解明

### 亀井 克彦

臨床感染症分野教授 臨床感染症プロジェクト PI

演 題：この1年の活動について

### 西城 忍

感染免疫分野 准教授 サイトカインプロジェクト PI

演 題：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の解明

(1月15日に報告)

## 3 微生物資源分野 高橋 PI 紹介

私たちは、2012年4月から当センターで研究をスタートさせました。私は、「バイオインフォマティクス」と呼ばれる実験研究者の方には余り馴染みのない分野でこれまで研究に従事してきました。主な目的は、大量データから計算機を駆使した新規知見の発見です。従って当プロジェクトでは、実験並びに計算科学を融合させた新たな展開を目指したいと考えています。

1995年のインフルエンザウイルスのゲノム解読以来、ゲノム科学は急速に進歩しています。近年では、次世代シーケンサーという超ハイスループット技術の登場によって生物学は大きな変換点を迎えており、この大量ゲノム情報によって、多くの生物種において全遺伝子セットが明らかになっています。当然、アスペルギルス症の原因菌である *Aspergillus fumigatus* においても、2005年に全ゲノム配列、29,420,142塩基対が決定され、10,087の遺伝子が予測されています (AspGD<<http://www.aspgd.org/>>, 2013年1月21日現在)。しかしながら、タンパク質をコードする遺伝子の僅か4%しか検証されていないことから分かるように、本菌の病原性発現および感染成立機構に関しては十分に解明されていません。

そこで私たちは、次世代シーケンサーを中心とした網羅的解析によって得られる大量データを軸として、真菌における細胞内タンパク質の機能的ネットワークを明らかにしたいと考えています。一つには、アスペルギルス属の宿主環境適応能をトランスクリプトーム解析によって明らかにしたいと考えています。当センターの有する多様な菌株リソースの種間・属間比較解析を通して、宿主適応能を支える分子基盤の解明に挑みたいと考えています。大量データの情報解析においては、要素技術の開発を行うことで、大量データからの知的発見を可能にします。

もう一つのテーマとして、数理モデルによる生命現象の理解に取り組みたいと考えています。数理モデルによって研究対象

をモデル化することで、以下の二つのことが実現可能です。

- **知識の溝を理解する**：対象となる生命システムを数理モデルで表現し、実データとの整合性を検証することで、我々の理解がどの程度なのかを明らかにできる。
  - **挙動を予測する**：構築した数理モデルを元にして、システムの挙動を予測できる。特に、実現困難な条件下で対象の挙動が予測できることは数理モデルならではの特徴である。
- 以上、大量データから生命の「構成要素の理解」、数理モデルによる「挙動の理解」という情報解析を軸とした二つの手法を駆使して、真菌の分子レベルでの理解を深めることを目指し、感染症研究に広く貢献したいと考えています。



図1 研究の流れ。これまでの仮説駆動型研究ではなく、データ駆動型による研究を展開することで新たな知的発見を目指す。

## 4

## 新任教員の紹介 横山特任助教

真菌が引き起こす免疫疾患のメカニズムの解明と治療法の開発を目指して

昨年（2012年）の8月から、感染免疫分野の特任助教として赴任した横山清司と申します。私は修士課程で、大阪大学の審良静男教授の下で自然免疫の研究を行い、同課程終了後、3年ほど米国で研究留学をした後、東京大学医科学研究所の清野宏教授の研究室で粘膜免疫の研究（主に経口免疫寛容誘導によるアレルギー治療法の開発）に携わりました。2006年に直属の上司であった廣井隆親先生が、東京都医学総合研究所のプロジェクトリーダーとして独立された折りに、一緒に異動し、以後6年間ワクシニアウイルスを用いたHIVワクチン開発や、抗体や低分子を用いたサイトカインシグナルの抑制による自己免疫疾患の治療法の開発に携わりました。

昨年8月からお世話になっている感染免疫分野は、細胞内のウイルスセンサーであるRIG-Iを同定された米山光俊教授と、真菌の細胞壁の構成成分であるβグルカンや、αマンナンをそれぞれ認識する受容体であるDectin-1, Dectin-2の機能を世界で初めて報告された西城忍特任准教授の二人のPIのジョイントプロジェクトであり、最先端のサイエンスに触れることが出来る魅力的な研究室です。直接の面識は有りませんでした。米山教授とは東京都医学総合研究所で、西城忍特任准教授とは東京大学医科学研究所で、それぞれ同時期に在籍をさせて頂いて

いたことに不思議なご縁を感じます。現在私は西城プロジェクトにおいて、真菌が原因と考えられる免疫疾患（自己免疫疾患やアレルギー）の発症のメカニズムの解析、治療法の開発を担当しています。最近はお昼にハンバーガーをオーダーしに千葉大病院の12階に出発していますので、お見かけの際はいつでも声をかけてください。（美味しいので個人的にお勧めです）



筆者 後列左から4番目

## 5

## ナショナルバイオリソースプロジェクトNBRP「病原微生物」の推進

文部科学省の事業であるナショナルバイオリソースプロジェクトは、平成14年に第一期5年がスタートし、平成23年に第二期が終了しました。「病原微生物」においてもこれまでの成果を総括し、平成24年第三期が始まりました。実施体制は、中核機関として千葉大学（真菌・放線菌）が、分担機関として大阪大学微生物病研究所及び岐阜大学大学院医学系研究科（細菌）と長崎大学熱帯医学研究所（原虫）が病原菌株の収集、保存、提供を行っています。また、広報は国立遺伝学研究所情報センターにおいてNBRPとして一括して管理し、web上で公開しています。

本プロジェクトは、細菌・真菌（含む放線菌）・原虫のいずれにおいても、(1) 基準株の充実と、(2) 高度病原菌、さらに、(3) これまで感染例の報告のある全ての菌種ならびに新鮮な臨床分離株を収集することを目的として、今後いかなる感染症が起っても、それに対応できる病原微生物株コレクションを目指しています。さらに菌株の質的向上を図るために、(4) 重要な菌株の遺伝子情報（細菌は16SrDNA、真菌ではITS、D1/D2領域の塩基配列、原虫では必須遺伝子等）を整備し、菌株の付加価値を高めようとしています。今後いかなる感染症が発生してもそれに適切に対応するためには、感染症の動向を監視し、検出法や診断法の確立のため、情報の明らかな新鮮な臨床

由来株、それぞれの感染症の基準となる原因菌株は継続的に収集する必要があります。

高度病原微生物の取り扱い、バイオセーフティレベル3の設備を持つ施設でないことと取り扱いが出来ないこと、また、感染症法が改定されて、さらに移動や取り扱いの制限が厳しくなることから、通常の菌株保存機関での扱いは出来ません。従って、病原微生物は、他のバイオリソースと異なり施設が整備され、かつ専門家がいる機関での収集・保存・提供が必須となります。

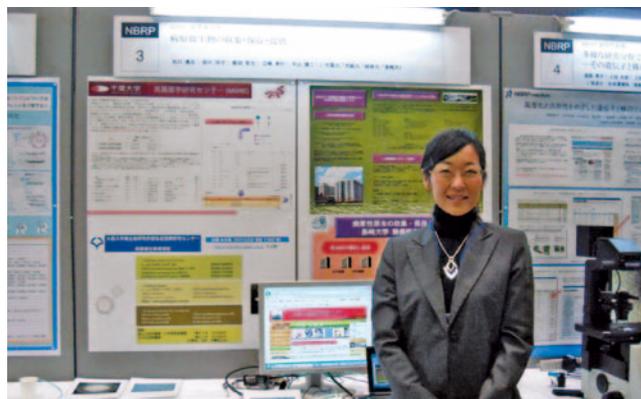
病原真菌利用者の傾向は以下のとおりです。

1. 菌株を複数株まとめて使用
2. 目的は、薬剤評価、系統解析、スクリーニングソースが多い
3. 出現頻度が高く、もしくは希少な新鮮臨床株、基準株は需要が高い
4. 菌株使用数に対して、論文になりにくい
5. 教育株として提供が多い（講習会参加者に、細菌学会を通じて、年間400 - 500株提供）

また、分譲数が多い菌種は *Candida* spp.、白癬菌、*Aspergillus* spp. の順であり、これは以下の表で示す保存菌株の分類とほぼ一致し、これまでの利用者のニーズに沿った収集・保存を行っていると考えられます。

	保存菌株の分類	株数(株)
1	<i>Candida</i> 属	5,562
2	<i>Aspergillus</i> 属	3,066
3	<i>Cryptococcus</i> 属	1,665
4	白癬菌	1,428
5	<i>Fusarium</i> 属	773
6	黒色真菌	678
7	<i>Malassezia</i> 属	447
8	接合菌	217

今後、(1) DNA での提供の推進、(2) 高付加価値データベースの構築と公開、(3) 共同研究のアレンジ、(4) 研究コミュニティの要望の反映 を通して、提供数の拡大を図っていきたいと考えております。



2012年12月福岡での分子生物学会での展示

## 6 第6回アスペルギルス研究会

2012年9月1日に日本赤十字社医療センター講堂において第6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。この会は先進諸国で最も深刻な真菌症となっているアスペルギルス症に関して基礎的および臨床的研究を自由に討論することにより、診断と治療を進歩させることを目的としています。2007年に当センターの共同利用研究会として発足し、2011年からは臨床感染症分野に事務局を置いて、広く全国の研究者に開かれた会として発展してきました。今回の参加者は全国から55名に達し、症例報告のほか、*Aspergillus* が産生する物質、環境由来の *Aspergillus fumigatus* の薬剤感受性に関する演題など、12の興味深い演題が発表されました。5時間という長時間の集会になりましたが、最後の演題まで参加者による極めて活発な質疑応答がなされ、成功のうちに終了しました。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。第7回は2013年夏頃の開催を予定しています。



# 7 第26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24年7月10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26回目となり、累積の受講生は300名を超えています。本年も定員を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。

## プログラム：

- 7月10日（火） オリエンテーション（矢口）  
真菌感染症概論、バイオハザード（亀井）  
基本手技（田中）  
補助診断法（亀井、田口）  
臨床材料の取り扱い（渡邊）  
薬剤感受性試験法（渡邊・鎗田）
- 7月11日（水） 病原性酵母（田中）  
菌株保存法（横山）  
病原性アスペルギルス（矢口）

- 7月12日（木） 感染症法（川本）  
皮膚科領域真菌症原因菌（矢口、高橋）  
薬剤感受性試験の測定と判定（渡邊・鎗田）  
病原性放線菌（五ノ井・矢澤）
- 7月13日（金） 病原性接合菌・新興真菌症原因菌（矢口）  
基本手技の結果の解析（田中）  
真菌細胞概論（山口）

職種内訳：臨床検査関係（病院他） 7名  
医師・薬剤師 3名  
研究者 2名

地域別受講者：東京 2名  
関東 5名  
東海 1名  
九州 4名



講習会風景（第25回）

## 生活環境中のカビと人との関わり

**Q** カビと人の病気との関係は？

**A** カビによる人の病気で最も多いのは、水虫、インキンなどの白癬と呼ばれる皮膚の病気です。その他、ぜんそくの約1割が、カビが原因と言われています。また、免疫が低下した人には、カビによる感染症に罹ることがあります。

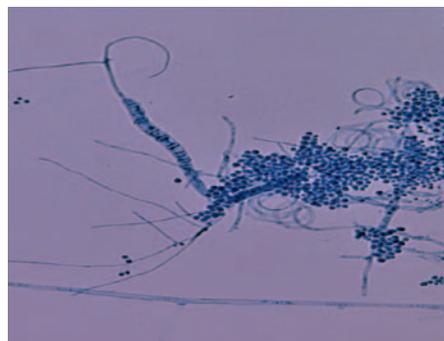
**Q** カビが繁殖しやすい条件は？

**A** カビが生えるためには、温度、湿度、栄養源が必要になります。

カビは温度 20 度～ 30 度、湿度 60%以上で生育しやすく、75～90%で最も繁殖します。また、カビは少しのモノでも、例えば食べこぼし、石鹸カス、手の油なども栄養にすることができます。そのため、梅雨の時期は、温度、湿度の面からカビがとても生えやすい環境になります。しかし、最近は冬でも家の中全体を暖かくし加湿していますので、カビにとっても生活しやすい環境になっています。

**Q** 空気中にどのくらいカビは存在するの？

**A** 環境によって異なりますが、空気 1 m<sup>3</sup>あたり数百から数千個のカビの胞子が浮遊しています。呼吸量から考えると、人は 1 日にカビの胞子を約 10,000 個吸い込んでいることになります。なるべくカビを吸わないように、カビ対策を行う必要があります。



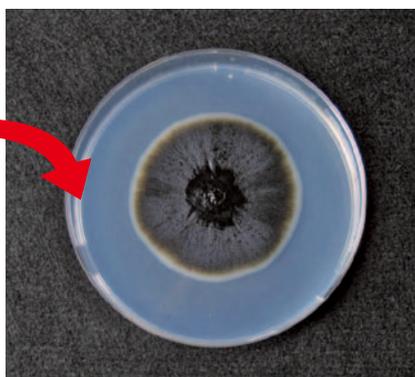
代表的な白癬菌  
*Trichophyton mentagrophytes*

**Q** カビの生えやすい場所は？

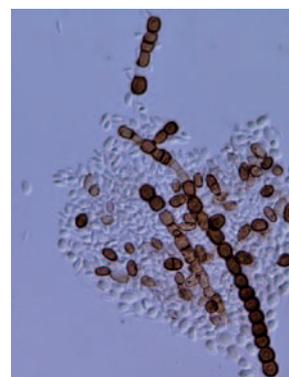
**A** 温度、湿度、栄養源が揃った場所で、カビは生えやすくなります。特に台所、風呂場、洗面所などの水回り、結露しやすい窓などには、多くのカビが生えます。また、風通しが悪く空気が淀んでいる場所、押入れ、下駄箱などもカビは生えやすいです。

**Q** カビを防ぐには？

**A** 温度、湿度をカビの生えにくい条件にし、栄養源を取り除けば、カビを防ぐことができます。温度、湿度はエアコンを使用すれば制御できますが、省エネの関係で難しい場合は、窓を開けたり換気扇を回したりして、空気の流れを作ることが大切です。カビの栄養源を取り除くには、まめに掃除をすることが必要です。



流し台の汚れを寒天培地で培養



顕微鏡で観察  
*Aureobasidium*

**Q** 特にカビが目立つ浴室でのカビ対策は？

**A** 入浴後は、湯船の蓋を閉めて（残り湯を洗濯などに使用する場合は）、窓、ドアを開け、換気扇を回して換気を行います。カビの生えやすい壁際に空気を通すには、窓、ドアを少し開けることが重要です（全開にすると浴室の中央が空気の通り道になってしまいます）。ただ、浴室のドアを開ける際、湿気を他の部屋に拡散しないよう、注意が必要です（換気扇で外部に排出するようにします）。

また、石鹸カスが残らないように、壁や床を洗い流します。この時、冷水で洗うことで、浴室の温度も下げることができ、カビの繁殖を抑えられます。



**Q** カビが生えてしまったらどうすればいいの？

**A** 市販のカビ取り剤を使用すると、カビを殺菌し、カビによる黒ずみを漂白することができます。ただ、カビは非常に生えやすいため、定期的に除菌することが大切です。



*Aspergillus fumigatus*  
感染症やアレルギーの原因となる

連絡先：矢口貴志（バイオリソース管理室）  
t-yaguchi@faculty.chiba-u.jp

●お知らせ

第27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。詳細は決定した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