



真菌センターNEWS

8号

国立大学法人千葉大学
真菌医学研究センター

2009年3月1日 第 8号

は ・ じ ・ め ・ に

真菌センターニュース第8号をお届けいたします。

本年も、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。

当センターは平成21年度の共同利用・共同研究拠点（真菌感染症研究拠点）として申請を予定しているとともに、次年度には研究組織の改編を計画し、新たな真菌医学研究センターとして、より一層の真菌、真菌症研究を推進する所です。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) 生態分野客員教授の採用 中国科学院微生物研究所 白 達彦 教授
- 2) 中国 吉林大学 白求恩医学部との部局間交流協定の締結
- 3) 中国 貴陽医学院 基礎医学院との部局間交流協定の締結
- 4) 公開市民講座開催（西千葉キャンパスけやき会館大ホール 5月18日）
- 5) 千葉真菌症研究会開催（千葉 6月28日）
- 6) アスペルギルス研究会開催（真菌センター 7月19日）
- 7) 病原真菌講習会開催（真菌センター 7月8-11日、7月15-18日）
- 8) 真菌分子細胞研究会開催（真菌センター 8月21、22日）
- 9) 千葉真菌症カンファレンス開催（千葉 12月11日）

1 病原性の放線菌の研究を振りかえって—思いつくままに—

三上 襄

1969年のアメリカのアポロ11号からニール・アームストロング船長が月面に降り立ったときに世界に送った言葉“*That's one small step for man, one giant leap for mankind*”は、船長の歩む姿は不恰好ではあったが、今でも脳裏に焼きついている光景と言葉である。これらの成果は、敗戦国のドイツから米国に渡ったロケット工学の科学者ベルナー・フォン・ブラウンに巨費を投じた結果もたらされた巨大科学プロジェクトの成果でもあった。一方、華やかなこれらのマクロコスモスでの出来事とは別に、1953年のジェームス・ワトソンとフランシス・クリックのDNAの二重らせん構造の発見、1956年のアーサー・コーンバーグによるDNAポリメラーゼの発見、さらには1957年の岡崎令治によるいわゆる岡崎フラグメントや1968年のハミルトン・スミスによる制限酵素の発見が続いた。これらの発見は、それぞれが新しい分子生物学の発展へのマイルストーンであり、眼には見えない小さな世界、すなわちマイクロコスモスの現象として、生物に興味を持つ小生も含めて多くの学生や若い研究者に与えたインパクトは強烈であった。

1944年、日本のペニシリンの開発研究が始まり、その結果日本において伝統的に育っていた優れた醤油や味噌さらには酒の発酵技術が、1957年の梅沢浜夫らによるカナマイシンの発見にも繋がり、地道な基礎研究が開花した結果でもあった。

千葉大学の唯一の附置研究所である腐敗研究所から微生物の授業に来ていた丸山先生より、微生物実験の面白さを教えていただいた。それが契機となり、微生物の生産する強力な薬剤である“抗生物質”に興味を持ち、同研究所の抗生物質研究部の新井正教授を紹介していただいたのが、小生の病原性の放線菌との“出会い”であった。当時、新井先生は、腐敗研究所の創立者である相磯和嘉先生（元千葉大学長）と共に日本における抗生物質研究のパイオニアの一人として研究を進めていた新進気鋭の若手の科学者であった。新井先生が、メキシコのゴンザレス・オチョア教授の関連病院を回って患者から集めてきた病原性の放線菌を持って帰国された時でもあった。小さなガラスの試験管の中にそのまま保存されていたのが蜜柑色をした放

線菌、それらが *Nocardia* であった。

Nocardia は、その殆どの菌種が病原菌である点で、同じ放線菌で抗生物質の生産菌の雑菌性の *Streptomyces* とは異なるが、気菌糸の着生など多くの点での共通性もある。*Nocardia* は、その病原性故に、大学の発酵学研究室や製薬会社での研究の対象とはならず、研究者人口が少ないことから、共同研究のパートナーは国外の研究者が中心となった。そのため、教科書的な存在の有名な国外の研究者から直接の指導を受けることができ、未熟な自分の立場も忘れて共同研究と一緒にさせていただくことができたことは、若い研究者にとって極めて“心地よい”研究環境で、また幸運なことであった。日本においては、*Nocardia* の研究者が少ないことと、通常の病原細菌とは、その生育性状などが異なることが相まって、当センターへの外部医療機関からの同定依頼が多くなり、年間100例を超えることもあるようになってきた。また、タイ国、ブラジル、イタリアなど世界各国からの依頼も多くあった。その結果、収集された菌株は1,500株を越え、世界的な保存機関ともなった。その実績が認められ、これらの菌株の保存は、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（National BioResource Project, NBRP）の支援を受けることになった。

微生物の分類に、分子分類的手法が導入され、結果が短時間で得られることから、革命的变化が起きた。*Nocardia* においても、菌株間の相違を遺伝子レベルで比べることも容易となり、我々も収集した菌株の16S rRNA 遺伝子解析を実施し、その結果、17種以上の新菌種を提案できた。現在約60種の *Nocardia* の菌種が認められているが、その約1/4が当センターの提案株となっている。また収集した菌株を使って、薬剤の不活化の研究も進み、アミノグリコシド系の抗生物質であるカナマイシンのリン酸化による不活化、マクロライド系抗生物質のグルコシル化による不活化などの新しい発見に繋がった。さらに抗結核剤であるリファンピシンの不活化は、全く新しい薬剤の耐性機構であり、最初に21位の水酸基のグルコシル化とリン酸化を報告した。これらの公表論文を通して、南アフリカのビッツ大学の分子生物学者のエリック・ダブス教授からの共同研究の依頼があった。彼からは、*Mycobacterium smegmatis*



三上教授最終講義



留学生に囲まれる三上教授

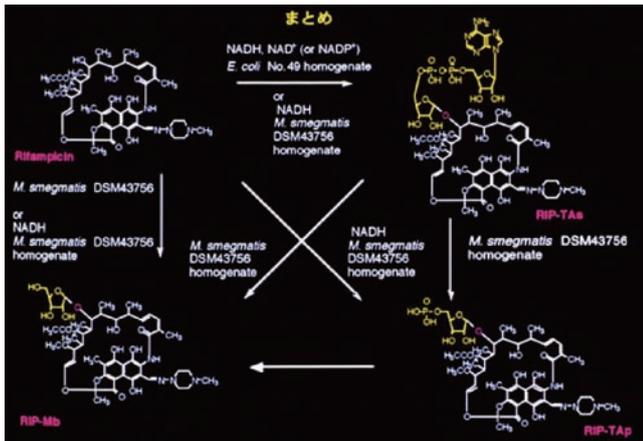


図1 *Mycobacterium smegmatis* 及び関連菌による
リファンピシンの不活化機構

が、これまでとは異なる不活化機構を有しているようだから一緒に研究しようとの話があり、共同研究が始まった。その結果、本菌種による不活化は、これまで抗生物質の耐性機構では全く報告のないリファンピシンの23位の水酸基のリボシル化という新しい不活化機構であった。その不活化の機構の解明が遺伝子的にも進み、リボースの起原がNADであり、全体的な不活化機構がADP-ribosylationであることを明らかにすることができた。また、このリボシル化は、病原性の大腸菌などにも存在することがフランスの研究者等と共同で明らかにすることができ、抗生物質の不活化機構としてのリボシル化を提案できた(図1)。

病原菌が薬剤を不活化する機構については、研究の仮説をそれなりに立てて実験を進めてきたが、多くの微生物は自分の

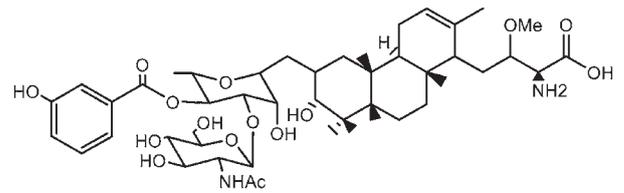


図2 *Nocardia brasiliensis* から発見された新規免疫抑制剤 brasilicardin

周りに豊富にある化合物を巧妙に使っていることがリボシル化でも明らかになり、微生物の進化は、極めて“合目的”に進み、普遍的でかつダイナミックに起こる現象であると新たに感じた。

全ゲノム解析が *Nocardia* にも及び、感染症研究所や北里大学との共同研究として世界に先駆けて *Nocardia farcinica* について発表することができた。*Nocardia* のゲノムについては、米国の研究者との競争であったが、我々が他より早く発表できたことの価値は、その後の我々の研究をさらに有利にしてくれた。全ゲノム解析結果から *Nocardia* には二次代謝産物の生産に関する多くの遺伝子があることが明らかになってきた。*Nocardia* の臨床分離株は、また生物活性物質の資源としても有用であり、マクロライド系の brasilinolide やテルペン系の brasilicardin (図2)、新規アンストラサイクリン系の brasilicyclin やペプチド系の asterobactin など20種以上の新しい生物活性物質を発見できたことは、研究の合間に臨床の方々の依頼で同定を行ったことへの“お返し”であったと自分勝手に思っている。

これらの研究は、多くの内外の研究者や研究室のスタッフや院生等による成果であり、ここに感謝します。

2 文部科学省科学技術振興調整費 アジア科学技術協力推進戦略・地域共通 課題解決型国際共同研究および部局間協定 (吉林大学・貴陽医学院)

吉林大学 白求恩医学院は、中国吉林省长春市に有り、1951年 白求恩医科大学基礎医学部として創立され、1992年吉林大学に統合されて現在に至っています。建物は旧満州国国務院を使用しており、重厚な趣を持ち観光名所の1つです。

白求恩医学院との交流は、当医学院の王麗教授が、真菌医学研究センターにおいて博士課程を修了し母校に戻ったことにより始まり、日中医学協会より研究調査の支援を得て、東北地区における真菌症の調査を行い、平成18年から20年にかけて



吉林大学白求恩医学院との協定の合意



吉林大学白求恩医学院での共同研究会議

振興調整費でアジア科学技術協力推進戦略・地域共通課題解決型国際共同研究「真菌症原因菌の疫学的研究と真菌症対策拠点形成」を得て、共同研究を進めています。今後とも共同研究を推進するために、平成20年2月に今後5年間の部局間協定を締結しました。

また、平成20年7月、日中菌学フォーラム（長春 吉林農業大学）において病原真菌とマイコトキシンに関する2つのシ

ンポジウムを開催し、吉林大学白求恩医学院において共同研究会議を開催しました。

貴陽医学院微生物学部とは、王和教授が来日以後共同研究を続けていますが、平成18年7月から本プロジェクトに参加してもらい共同研究を進めています。今後とも共同研究を推進する必要性を双方が感じ、平成21年2月基礎医学院と部局間交流協定を締結しました。



吉林大学白求恩医学院



日中菌学フォーラム開会式



マイコトキシン シンポジウム



貴陽医学院基礎医学院と交流協定を締結



落花生畑の土壌採取



菌の分離と調査

3 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）が不可欠であり、世界各国は資源確保に向けて様々な戦略を取っています。欧米諸国と比較し日本は立ち遅れていましたが、文部科学省では、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年）に第一期5年間をスタートし、現在、二期目が進行中です。バイオリソースの1つである「病原微生物」においては、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、病原細菌をそれぞれサブ機関として担当しています。いずれの機関においても、世界水準の菌株の整備に向け保存株数、品質のさらなる向上に努めています。

また、2007年に施行された感染症法の改正により、病原微生物の保存や分譲事業が法的に厳しく規制され、設備等の整備が求められていますが、文部科学省の追加予算措置により、各機関とも設備を充実させることができました。また、次年度からは補助金制度となり、継続性が見込まれることとなりました。

今後、最高水準の菌株の保存と提供体制の整備のためには、病

原微生物の取り扱いを担当する人材育成や教育等、早急に対応して解決すべき問題も多くあります。真菌センターの将来においても、これら資源を質量ともに維持し、さらに優れた研究や教育の材料として提供していくことは極めて重要であると考えています。



神戸での分子生物学会における NBRP「病原微生物：新たな感染症研究への迅速な支援を目指して」の展示風景

4 公開市民講座開催



公開市民講座



宇根講師



三上講師



松丸講師

2008年5月18日（日）、西千葉キャンパスけやき会館にて第4回目となる真菌医学研究センター主催の公開市民講座を開催しました。参加者は約230名を数え、会場から寄せられた多くの質問から、カビに対する一般市民の関心の高さがうかがえました。

テーマ：「カビ!? ～そろそろ気になりますね～ Part 3」

演題：カエルツボカビってどんな生き物？

宇根 有美

（麻布大学獣医学部病理学研究室准教授）

皮膚につくカビー真菌とスキントラブル

松丸 薫巳

（持田ヘルスケア株式会社学術マネージャー）

カビってクスリの材料に？

三上 襄

（千葉大学真菌医学研究センター長・教授）

講演内容：

湿度の高い季節がある我が国ではカビは非常に身近な存在です。食物に生えたり家の中に入り込んできたりするカビは嫌わ

れていますが、一方でカビの力を利用して作られる酒、味噌、醤油などの発酵食品は我が国の食生活になくてはならないものとなっています。さらに植物、動物が土に還っていくプロセスを考えれば地球環境にカビの存在は必要欠くべからざるものです。このように、ヒトの生活にとって、カビは良い面と悪い面とがあることは良く知られています。本講座では、まず、麻布大学、宇根准教授が、世界的規模の両生類の絶滅、減少に関係する新興病原体とされ、最近、日本でも演者自身らがそれによるカエルの大量死を初めて発見、報告した、カエルツボカビについて、その経緯や生物学的特徴などを講演しました。次に、持田ヘルスケア株式会社、松丸学術マネージャーが、水虫、たむし、フケ症など、ヒトのスキントラブルの原因となる、真菌による皮膚疾患や、それらをどう防いだらよいかなどについて紹介し、更に、三上真菌医学研究センター長・教授は、カビがクスリの材料としてどのように役立っているかなどについて、本研究センターの研究成果なども交えて解説しました。

2009年も公開市民講座を6月14日（日）に開催いたします。多くの方のご来場をお待ちしております（8ページ「お知らせ」欄参照）。

5 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、7月8日から4日間、講習会を開催しました。今年で22回目となりますが、参加者は全国から集まり、毎年大変ご好評をいただいています。

外国人向けの講習会も実施し、今年で4回目となりました。タイ国から2名、中国から3名の参加者と中国の2名の見学者を迎えて、病原真菌の同定と取り扱いについての講義と実習が7月15日から4日間、行われました。参加者は、熱心に講義を受講し、実習を行なうとともに、短い時間でしたが日本の文化に触れ、参加者同士の交流を深めていました。



実習風景



外国人講習会実習風景

6 第2回アスペルギルス研究会開催

昨年はじめて開催されたアスペルギルス研究会ですが、今年は倉島篤行先生（複十字病院呼吸器科）を代表として、2008年7月19日（土）に本センター講堂で行われました。この研究会は、内臓に感染する真菌症として一番重要となっているアスペルギルス症の克服を目的としたもので、わが国では他に類を見ないユニークな研究会です。発表内容は、アスペルギルスの細胞としての基礎的な菌学からアスペルギルス症の最新の診断・治療方法まで、きわめて広範でしたが、各方面の研究者が自由に討論しあうというこの会の特色が生かされた活発な会となりました。東北から九州まで全国から約30名の方々に参加



していただき大変好評でした。2009年はさらに発展した形での開催を予定しています。

7 第5回真菌分子細胞研究会／第2回真菌ワーブ研究会開催



第5回真菌分子細胞研究会は、文部科学省科研費特定領域「感染現象のマトリックス」が主催する第2回真菌ワーブ（縦系）研究会とのジョイントの会として8月21日から23日までの3日間にわたって開催されました。

今回も医学や薬学、農学や工学といった幅広い分野の約40人の参加があり、*Candida*、*Cryptococcus*、*Aspergillus*などについて、病原性、宿主応答、薬剤耐性、超微細構造解析、バ

イオインフォーマティクス、産業応用など多種多様な研究テーマについて、合計30演題発表がありました。この会では、その特長にもなっていますが、研究を始めてまもない学生から研究にどっぷり浸かった？中堅・シニアまでの幅広い年齢層の方々が発表者となっています。特に第5回真菌分子細胞研究会として行われた前半では、今年から、若手とポストドク・職員の2つの区分でベストプレゼンテーション賞が設けられたこともあって、自分の研究に対する熱意が伝わる立派な発表が続きました。後半のワーブ研究会では、中堅・シニアの方々が、10分という短い持ち時間の中でたくさんのデータを紹介しており、まさに真菌研究の最新版ダイジェストといった感じでした。また、臨床の話から有用物質生産の話までの幅広い研究が紹介され、「真菌」研究の幅広さを再認識することができました。

今後は、さらに数多くの若手が参加して活発に討論するようになる必要があると思われませんが、「真菌」という名の基に普段は全く接点がない研究者たちが顔をあわせることのできるこの研究会は、真菌という縦系の長さを示してくれる貴重な存在であると思われます。

（鈴鹿高専 中山浩伸准教授 記）

対岸の火事ではない？ 深在性真菌症

真菌は私たちの環境中のいたるところに棲息しています。その中には免疫力（体を守る働き）が低下した患者さんに非常に重い感染を引き起こすものもあります。ただし、免疫力が正常な健康人にふつうはこのようなことは起こりません。

でも…ほんとうに大丈夫なのでしょうか？



図2

肺結核後遺症をもつヘビースモーカーに発症した肺アスペルギルス症の肺CT写真。この患者には全身的な免疫低下は認められなかった。

図1

アスペルギルス・フミガーツスの分生子頭（本センターホームページ 真菌・放線菌ギャラリーより）。肺真菌症の原因菌としては最も多い種である。

Q 深在性真菌症ってなんですか？

A 真菌による感染症で最も身近で、しかも頻度が高いのはミズムシです。これは感染する場所が体表に局在しているため、表在性真菌症と呼ばれています。

それに対して、真菌が肺、肝臓、腎臓、脳など、体の深部に入り込んで感染を起こすような状態を深在性真菌症といいます。おもに骨髄移植・臓器移植を受けた後や、ステロイドや免疫抑制薬を投与されているような、免疫力が低下している患者さんに起こることがある感染症で、診断が遅れた場合は治療がとて難しい病気です。

Q 免疫力が低下している状態でなければ深在性真菌症は起こらないと考えていいのでしょうか。

A 実はそうでもないのです。海外の一部の地域に棲息している真菌の中には健康な人にも深在性に感染を起こすものもあります。ですから、海外旅行を計画するときは、旅行する地域についての正確な情報を手に入れましょう（詳しくは「目で見える真菌感染症シリーズ6 輸入真菌症」をご覧ください）。

また、海外旅行などとは関係なく、健康な人の肺などにも感染する真菌も国内に存在します。さらに、肺にもともと基礎疾患があるような人では、通常は免疫力が低下している人に感染することが多い真菌（例えば、アスペルギルス属菌など）の胞子が呼吸によって肺の奥に吸入され、そのまま感染を起こしてしまう例もみられます。

Q 肺の基礎疾患というのはどういうものですか。

A たとえば昔結核や肺炎にかかったことがあって肺に空洞、気管支の拡張などの後遺症が残っている場合、へブースモーカーで肺気腫となってしまう場合などです。このような状態では健康な肺にはもともと備わっている防御システムが十分に働かなくなっています。真菌だけでなく他の微生物（ウイルス、細菌、結核など）にも冒されやすいため、注意が必要です。

Q どんな症状が出るのですか。

A アスペルギルス症をはじめとした肺真菌症には様々な病型があり一概には言えませんが、発熱、胸痛、咳、血痰または喀血などを起こすことが多いようです。深在性真菌症は早期発見・早期治療が重要です。上に挙げたような肺の基礎疾患を持っている人がこのような症状が出現してきたときには、速やかに専門医の診察を受けることをお勧めします。また全く自覚症状がないまま肺に感染を起こす例もありますので、定期的に健康診断や人間ドックを受けましょう。

Q 非常に恐いですが、何か対策はありますか。

A はじめにも述べた通り、アスペルギルス属菌をはじめとする病原性真菌（人に病気を起こす可能性のある真菌）は私たちの暮らしている環境中の至るところに棲息していますので、これらの真菌を全く吸入せずに生活することは不可能です。ただ、吸入の機会、吸入する胞子の量を減らすことは感染に対するある程度の対策にはなりますので、廃屋、屋根裏、地下室、建築現場などの埃やカビの多い場所は可能な限り避けるほうがよいでしょう。どうしてもそのような場所に行かなければならないときは専用の感染防御マスク（N95 マスク）の着用をお勧めします。

Q 診断してもらうためには、どんな診療科を受診すればいいのですか。

A 上に述べたような深在性真菌症は多くの場合まず肺に病巣を作りますので、呼吸器科を受診するのがよいでしょう。最近は感染症科が設けられている病院も増えておりますので、そちらを受診してもいいかもしれません。また真菌医学研究センターでは一般の方々からのお問い合わせにも応じておりますので、ご不明な点などがございましたらご質問をお寄せ頂ければ幸いです。

千葉大学真菌医学研究センター

連絡先：真菌感染分野

亀井克彦 k.kamei@faculty.chiba-u.jp tel: 043-226-2491

渡邊 哲 fewata@faculty.chiba-u.jp

●お知らせ

●千葉大学真菌医学研究センター公開市民講座開催

本年6月14日（日）午後2時より千葉大学西千葉キャンパス内けやき会館大ホールで当センター主催の公開市民講座を開催いたします。今年で5回目となりますが、毎年、大変ご好評をいただいています。今回は、高橋治男先生（千葉県衛生研究所 上席研究員）「食べ物とカビ」、半谷吉識先生（キッコーマン（株） 研究開発本部）「しょうゆを作るカビ・麹（こうじ）菌」、川本 進先生（当センター 教授）「酵母のふしぎ」に講師をお願いしています。

詳細はホームページ（<http://www.pf.chiba-u.ac.jp/>）などでお知らせいたします。

●第23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。今年も、6月30日より4日間の予定です。詳細は決定次第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