

ルス研究会. 福岡, 6月.

- 5) 岡 直美, 小林伸行, 高橋麻弓, 嶋田和也, 近藤一博. 脳に潜伏する HHV-6 はストレスを増幅してうつ病のリスクを上昇させる. 第 135 回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 小林伸行, 品川俊一郎, 永田智行, 繁田雅弘, 近藤一博. DNA メチル化量を指標としたアルツハイマー病患者の行動・心理症状出現機序の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会. 札幌, 10月.
- 7) Kobayashi N, Nishiyama T, Shimada K, Suka M, Yanagisawa H, Kondo K. Association between overtime of ordinary workers and human herpesvirus (HHV-) 6 and HHV-7 in saliva. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都, 10月.
- 8) Shimada K, Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, Kondo K. Human cytomegalovirus (HCMV) latency-associated protein ORF152 induces neuropathogenesis of congenital CMV Infection. 第 66 回日本ウイルス学会学術集会. 京都, 10月.

細菌学講座

講座担当教授：金城 雄樹	感染免疫学, 細菌学, 真菌学
准 教 授：岩瀬 忠行	細菌学, 分子生物学
准 教 授：杉本 真也	細菌学, 分子生物学
講 師：田嶋亜紀子	細菌学, 分子生物学
講 師：奥田 賢一	細菌学, 応用微生物学

教育・研究概要

I. 新規肺炎球菌ワクチンの開発

肺炎球菌は中耳炎, 肺炎や髄膜炎の主な起炎菌で, 菌体表層にある莢膜ポリサッカライドの構造の違いにより 100 種類近くの血清型に分類される。現在, 小児及び 65 歳以上成人に対し, それぞれ 13 価結合型ワクチン及び 23 価ポリサッカライドワクチンが定期接種に用いられている。小児ではワクチンの導入により侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率の一定の減少を認めた。しかし, 13 価ワクチンに含まれない血清型が顕著に増加していることから, 幅広い感染防御効果をもたらすワクチンが求められている。現在, 血清型に依存しない感染防御効果が期待される新規肺炎球菌ワクチンの開発に産学連携で取り組んでいる。

II. カンジダ眼内炎の解析

カンジダ属は粘膜や皮膚の常在真菌で, 院内での菌血症の主な原因となる (カンジダ血症)。カンジダ血症の合併症の 1 つにカンジダ眼内炎があり, 適切な治療が行われないと失明に至る可能性がある。カンジダ血症に合併するカンジダ眼内炎の発症及び病態は十分に解明されておらず, その病態を反映したマウスモデルも構築されていなかった。国立感染症研究所の阿部雅広研究員及び宮崎義継部長との共同研究にて, *Candida albicans* 及び non-*albicans Candida* (*Candida glabrata* と *Candida parapsilosis*) を用いて, マウス眼内炎モデルを構築した。本モデルを用いた解析にて, *C. albicans* が non-*albicans Candida* と比較して, 眼内への侵襲性が高いことを見出した。また, *C. albicans* は眼内にて増殖して炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導し, 好中球や炎症性単球の眼内への集積をもたらすことで眼内炎をひきおこす可能性が示唆された。

III. 抑制性受容体 leukocyte mono-immunoglobulin-like receptor 3 (LMIR3) の感染防御における役割

好中球やマクロファージなどに発現する抑制性受容体 LMIR3 の細菌や真菌感染における役割について、国立感染症研究所の上野圭吾主任研及び宮崎義継部長、順天堂大学の北浦次郎先任准教授と共同で解析を行った。LMIR3 欠損マウス的好中球は野生型マウス的好中球と比べて殺菌能が高いことを見出した。また、LMIR3 欠損マウスでは野生型マウスと比べて緑膿菌やカンジダの感染に対する抵抗性が高かった。抑制性受容体 LMIR3 は緑膿菌やカンジダの感染に対する好中球の機能を抑制的に制御することが示唆された。

IV. 休眠細菌の解析

病原細菌を含む多くの細菌が、低温や栄養飢餓、抗菌剤等のストレス暴露により、休眠状態になることが知られている。休眠状態の細菌は、通常の培養法では培養できないため、感染源を特定する上で大きな問題となっている。これまでの検討により、休眠状態への移行は一遺伝子の変異に起因し、ペリプラズム領域での鉄依存性 oxidative burst によることが判明した。また本メカニズムを基に開発した休眠細菌用の培地を用いることで、休眠状態の腸管出血性大腸菌（食中毒細菌）を分離培養することが可能になった。

V. プロファージ由来遺伝子 *pmoAB* による宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール

これまでの検討により、腸管出血性大腸菌（血清型：O157）のゲノムに組込まれているバクテリオファージ（プロファージ）に由来する遺伝子モジュール *pmoAB* が、宿主細菌の遺伝子発現システムを制御することで、宿主細菌の病原性をコントロールしていることを見出した。O157 は、多数のファージによる感染を受ける中で、病原性の弱い大腸菌 O55 から進化したとされているが、O157 で見いだされるこの遺伝子モジュール *x* は、O55 のゲノムには認められない。それゆえ、O55 から O157 に分かれる際に獲得/喪失したものと考えられ、本知見は、細菌の病原性を含む生態・進化に加え、細菌—ファージ間における相互作用を解析するうえで、新たな洞察となりうるものと考えられる。

VI. 哺乳類腸内における窒素固定

これまでの検討によってヒトならびにウマの腸内

から分離した窒素固定能を有する細菌を用いて、これらの細菌が哺乳類の腸内において窒素固定を行うかどうかを検討した。第一に、窒素固定遺伝子変異株とその親株をそれぞれ無菌マウスに投与し、マウスの腸内において窒素固定遺伝子が発現しているかどうかを検討した。また腸内容物をタンパク質合成阻害剤であるクロラムフェニコール含有培地に接種したのち、重窒素ガス ($^{15}\text{N}_2$) を満たしたパウチ内でインキュベートし、元素分析/同位体比質量分析計を用いて $^{15}\text{N}_2$ がアミノ酸へと窒素固定されているかどうかを検討した。また、機器メーカーとともに開発を行った $^{15}\text{N}_2$ 暴露用の閉鎖型循環式インキュベータを用いて変異株/親株を有するマウスを $^{15}\text{N}_2$ 含有空気環境下で飼育し、その体組織に ^{15}N が取り込まれるかどうかについても検討を行った。現在、共同研究を行っている東京大学のグループとともに更なる解析を行っている。

VII. 新規感染症治療法の開発

消化器・肝臓内科の光永真人講師等によって開発されたがんに対する光免疫療法が、微生物感染症に適用可能かどうかを検討した。多剤耐性黄色ブドウ球菌を感染させた実験動物を用いて検討したところ、効果的に標的病原体を除去できることが明らかとなった。また、抗体と反応しない非標的である実験動物の常在細菌や組織にはあきらかな障害を認めなかった。今後さらなる検討を行い、本法の可能性を検討する予定である。

VIII. 間質性膀胱炎の病因解明と治療法の開発

間質性膀胱炎は激しい疼痛と頻尿を主訴とする難病であり、その病因は解明されておらず、効果的な治療法についても標準化されていない。本学泌尿器科の古田昭准教授の臨床的経験によって本疾患に何らかの細菌の関与が疑われ、これを明らかにするため、共同研究を行っている。今回、細菌培養法を工夫することで、これまでほとんど分離されることがなかった細菌種が分離同定することが可能となった。

IX. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のバイオフィーム形成と薬剤耐性におけるトランスグリコシラーゼの関与

細菌の Lytic transglycosylase (LT) はペプチドグリカンの糖鎖を切断することで細胞分裂や細胞壁の恒常性維持に関わる酵素であり、黄色ブドウ球菌は *IsaA* と *SceD* の2つの LT を細胞外に産生する

ことが知られる。MRSA のバイオフィーム形成と β -ラクタム系抗菌薬耐性における IsaA と SceD の関与について明らかにするために検討を行った結果、IsaA は MRSA のバイオフィーム形成と β -ラクタム系抗菌薬耐性に関与することが明らかになった。IsaA は MRSA 感染症を難治化させる要因であるバイオフィーム形成と薬剤耐性を制御する上での標的分子となり得ると考えられる。

X. バイオフィームライフサイクルと病原性

バイオフィームライフサイクルの最終段階である菌の離脱は、生体内において新たな部位への感染を引き起こす。黄色ブドウ球菌バイオフィームから離脱した菌の病原性について *in vitro*, *in vivo* で解析した。浮遊細菌と比べ離脱細菌は、好中球による貪食に抵抗性を示した。離脱細菌では、貪食抵抗因子 poly-N-acetylglucosamine (PNAG) の発現量が多く、PNAG 分解酵素処理により好中球による貪食は増加した。マウス感染実験において、離脱細菌投与群では血中菌数、臓器内菌数が高い傾向にあり、マウス生存率も優位に低かった。以上よりバイオフィームから遊離した細菌は、好中球による貪食を回避し、感染を悪化させる可能性が示唆された。

XI. 黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成機序と制御法の開発

黄色ブドウ球菌による感染症の制圧に向けた基盤的研究を行い、いくつかの知見を得た。第一に RNA がバイオフィーム内の新たな成分であることを見出した。この細胞外の RNA は多糖と結合することでバイオフィーム内に局在していた。また、バイオフィーム形成を促進する RNA は、二次構造の形成などが必要であった。第二に、細胞壁結合タンパク質である SasG は、分泌タンパク質 Eap とバイオフィームの形成量を相補する一方で、その立体構造の形成には異なる役割を担っていた。第三に、納豆菌が黄色ブドウ球菌に対し発育阻止効果があり、次世代シーケンサーの解析によりその効果の発現には芽胞形成が重要である可能性を見出した。

「点検・評価」

1. 教育について

教育に関しては、コース臨床基礎医学のユニット「細菌・真菌と感染」、「感染症総論」の講義を担当した。ユニット「細菌学実習」は本プログラム内容の理解促進のため、109 名を数班に分け、8 名のスタッフが学生に密着した指導を行った。ユニット「免

疫学実習」においても当講座の教員がスタッフとして参加し、学生の指導を行った。また、演習としてユニット「感染・免疫テュートリアル」を担当し、ユニット「症候学演習」においてもチューターとして学生の指導を行った。

3 年次医学科生のコース研究室配属では 7 名を受け入れ、多岐にわたる研究指導を行った。また MD-PhD コースの学生を 2 名受け入れ研究指導を行い、うち 1 名は MD-PhD コースの単位を取得した。

看護学科（国領校）2 年次学生に微生物学、看護専門学校（西新橋校）1 年次学生に感染と免疫、柏看護専門学校 1 年次学生に微生物学の講義を行った。

大学院教育では、医学研究科医学系専攻博士課程の大学院生 1 名の研究指導を行い、その研究成果が米国微生物学会誌に掲載された。

2. 研究について

2018 年度は、これまでの基礎細菌学的研究に加え、新たに感染免疫学的研究やワクチン開発の研究を開始した。学内の研究室（総合医科学研究センター、感染制御科、消化器・肝臓内科、泌尿器科等）及び学外の研究機関（国立感染症研究所、大阪大学、順天堂大学、熊本大学、筑波大学、産業技術総合研究所等）とも積極的に共同研究を実施し、研究を進展させた。特に、黄色ブドウ球菌や大腸菌のバイオフィーム形成機序と制御法の開発に関する研究、侵襲性肺炎球菌感染症の研究、及び、真菌感染症の病態及び感染防御機構の解明に関する研究に関して、合計 10 報以上の英文原著論文を発表した。そのなかには、編集者が選ぶ注目論文に選出されたものや雑誌の表紙に掲載されたものもある。また、これらの研究成果について、種々の関連学会にて教育講演、シンポジウムや一般演題で発表した。さらに、競争的研究資金の申請を積極的に行い、文部科学省科学研究費補助金、AMED、JST ERATO、厚生労働科学研究費、及び各種財団助成金の獲得に繋がっている。今後も、学内外の研究室との共同研究を推進し、最新の研究成果を発表していくとともに、若手研究者の育成にも努めたい。

研究業績

I. 原著論文

- Ikeda-Dantsuji Y¹⁾, Nakamura S¹⁾, Ohno H (Saitama Med Univ), Inukai T¹⁾, Nagi M¹⁾, Ueno K¹⁾, Ume-yama T¹⁾, Kinjo Y, Yamagoe S¹⁾, Shibuya K (Toho Univ), Miyazaki Y¹⁾ (¹⁾ NIID) Intraspecies variation in the efficacy of adjunctive recombinant interferon- γ

- therapy against cryptococcal meningoencephalitis in mice. *Med Mycol* 2018; 56(3) : 382-6.
- 2) Sugimoto S, Arita-Morioka K¹⁾²⁾(¹ Fukuoka Dent Coll), Terao A, Yamanaka K²⁾, Ogura T²⁾(² Kumamoto Univ), Mizunoe Y. Multitasking of Hsp70 chaperone in the biogenesis of bacterial functional amyloids. *Commun Biol* 2018; 1 : 52.
 - 3) Arita-Morioka K¹⁾²⁾, Yamanaka K²⁾, Mizunoe Y, Tanaka Y¹⁾ (¹ Fukuoka Dent Coll), Ogura T²⁾ (² Kumamoto Univ), Sugimoto S. Inhibitory effects of Myricetin derivatives on curli-dependent biofilm formation in *Escherichia coli*. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 8452.
 - 4) Abe M¹⁾²⁾³⁾, Kinjo Y, Ueno K¹⁾, Takatsuka S¹⁾, Nakamura S¹⁾, Ogura S³⁾, Kimura M³⁾, Araoka H³⁾⁴⁾, Sadamoto S⁵⁾, Shinozaki M⁵⁾, Shibuya K⁵⁾(⁵ Toho Univ), Yoneyama A³⁾⁴⁾(³ Toranomon Hosp, ⁴ Okinaka Memorial Inst Med Res), Kaku M²⁾(² Tohoku Univ), Miyazaki Y¹⁾ (¹ NIID). Differences in ocular complications between *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* infection analyzed by epidemiology and a mouse ocular candidiasis model. *Front Microbiol* 2018; 9 : 2477.
 - 5) Ueno K¹⁾, Urai M¹⁾²⁾(² Tokyo Univ Agriculture), Izawa K³⁾, Otani Y¹⁾⁴⁾, Yanagihara N¹⁾⁴⁾, Kataoka M¹⁾, Takatsuka S¹⁾, Abe M¹⁾, Hasegawa H¹⁾, Shimizu K⁴⁾(⁴ Tokyo Univ Sci), Kitamura T (Univ Tokyo), Kitaura J³⁾(³ Juntendo Univ), Miyazaki Y¹⁾ (¹ NIID), Kinjo Y. Mouse LIMR3/CD300f is a negative regulator of the antimicrobial activity of neutrophils. *Sci Rep* 2018; 8(1) : 17406.
 - 6) Okuda K, Yoshii Y, Yamada S, Chiba A, Hironaka I, Hori S, Yanaga K, Mizunoe Y. Detection of bacterial DNA from central venous catheter removed from patients by next generation sequencing : a preliminary clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17(1) : 44.
 - 7) Takatsuka S¹⁾, Inukai T¹⁾, Kawakubo S¹⁾²⁾ (² Waseda Univ), Umeyama T¹⁾, Abe M¹⁾, Ueno K¹⁾, Hoshino Y¹⁾, Kinjo Y, Miyazaki Y¹⁾, Yamagoe S¹⁾ (¹ NIID). Identification of a novel variant form of *Aspergillus fumigatus* CalC and generation of anti-CalC monoclonal antibodies. *Med Mycol J* 2019; 60(1) : 11-6.
 - 8) Ueno K¹⁾, Urai M¹⁾²⁾(² Tokyo Univ Agriculture), Sadamoto S³⁾, Shinozaki M³⁾, Takatsuka S¹⁾, Abe M¹⁾, Otani Y¹⁾⁴⁾, Yanagihara N¹⁾⁴⁾, Shimizu K⁴⁾, Iwakura Y⁴⁾(⁴ Tokyo Univ Sci), Shibuya K³⁾(³ Toho Univ), Miyazaki Y¹⁾ (¹ NIID), Kinjo Y. A dendritic cell-based systemic vaccine induces long-lived lung-resident memory Th17 cells and ameliorates pulmonary mycosis. *Mucosal Immunol* 2019; 12(1) : 265-76.
 - 9) Takahashi M¹⁾, Izawa K¹⁾²⁾, Urai M (NIID), Yamaniishi Y¹⁾³⁾(³ Tokyo Med Dent Univ), Maehara A¹⁾²⁾, Isobe M¹⁾²⁾, Matsukawa T¹⁾⁴⁾(⁴ Hokkaido Univ), Kaitani A¹⁾²⁾, Takamori A²⁾, Uchida S²⁾, Yamada H²⁾, Nagamine M²⁾, Ando T²⁾, Shimizu T²⁾, Ogawa H²⁾, Okumura K²⁾, Kinjo Y, Kitamura T¹⁾, Kitaura J¹⁾²⁾ (¹ Univ Tokyo, ² Juntendo Univ). The phyto sphingosine-CD300b interaction promotes zymosan-induced, nitric oxide-dependent neutrophil recruitment. *Sci Signal* 2019; 12(564) : eaar5514.
 - 10) Ueno K¹⁾, Yanagihara N¹⁾²⁾, Otani Y¹⁾²⁾, Shimizu K²⁾(² Tokyo Univ Sci), Kinjo Y, Miyazaki Y¹⁾ (¹ NIID). Neutrophil-mediated antifungal activity against highly virulent *Cryptococcus gattii* strain R265. *Med Mycol* 2019 Jan 18. [Epub ahead of print]
 - 11) Abe M¹⁾²⁾, Nakamura S¹⁾, Kinjo Y, Masuyama Y (FUJIFILM), Mitsuyama J (Toyama Chemical), Kaku M²⁾(² Tohoku Univ), Miyazaki Y¹⁾ (¹ NIID). Efficacy of T-2307, a novel arylamidine, against ocular complications of disseminated candidiasis in mice. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Feb 7. [Epub ahead of print]
 - 12) Shimbashi R¹⁾²⁾, Chang B¹⁾, Tanabe Y (Niigata Pref Shibata Hosp), Takeda H (Yamagata Saisei Hosp), Watanabe H (Kurume Univ), Kubota T (kochi Univ), Kasahara K (Nara Med Univ), Oshima K²⁾(² Tohoku Univ), Nishi J (Kagoshima Univ), Maruyama T (Mie Hosp), Kuronuma K (Sapporo Med Univ), Fujita J (Univ Ryukyus), Ikuse T (Niigata Univ), Kinjo Y, Suzuki M (Nagasaki Univ), Kerdsin A (Kasetsart Univ), Shimada T¹⁾, Fukusumi M¹⁾, Tanaka-Taya K¹⁾, Matsui T¹⁾, Sunagawa T¹⁾, Ohnishi M¹⁾, Oishi K¹⁾ (¹ NIID); and the Adult IPD Study Group. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan. *PLoS One* 2019; 14(2) : e0212418.
 - 13) Takatsuka S¹⁾, Inukai T¹⁾, Kawakubo S¹⁾²⁾ (² Waseda Univ), Umeyama T¹⁾, Abe M¹⁾, Ueno K¹⁾, Hoshino Y¹⁾, Kinjo Y, Miyazaki Y¹⁾, Yamagoe S¹⁾ (¹ NIID). Identification of a novel variant form of *Aspergillus fumigatus* CalC and generation of anti-CalC monoclonal antibodies. *Med Mycol J* 2019; 60(1) : 11-6.
 - 14) Yonemoto K, Chiba A, Sugimoto S, Sato C (AIST), Saito M, Kinjo Y, Marumo K, Mizunoe Y. Redundant and distinct roles of secreted protein Eap and cell

wall-anchored protein SasG in biofilm formation and pathogenicity of *Staphylococcus aureus*. Infect Immun 2019; 87(4): e00894-18.

II. 総 説

- 1) Kinjo Y, Takatsuka S¹, Kitano N¹, Kawakubo S¹, Abe M¹, Ueno K¹, Miyazaki Y¹ (¹ NIID). Functions of CD1d-restricted invariant natural killer T cells in antimicrobial immunity and potential applications for infection control. Front Immunol 2018; 9: 1266.
- 2) 杉本真也. News & Hot Paper Digest 細菌から発見されたセルロースの新規な修飾. 実験医 2018; 36(11): 1880-1.
- 3) 杉本真也. Opinion こんなところにも!? バイオフィルム研究の魅力. 実験医 2018; 36(16): 2823.

III. 学会発表

- 1) 杉本真也, 山中邦俊¹, 小椋 光¹(¹ 熊本大), 水之江義充. 8型分泌装置に依存する Curli 形成の制御機構の解明. 第15回21世紀大腸菌研究会. 南陽, 5月.
- 2) 奥田賢一, 長堀隆一, 山田聡美, 杉本真也, 佐藤主税¹, 佐藤真理¹(¹ 産業技術総合研究所), 岩瀬忠行, 橋本和弘, 金城雄樹, 水之江義充. ペースメーカーより分離された *Propionibacterium acnes* が形成するバイオフィルムの生化学的性質と構造. 第32回日本バイオフィルム学会学術集会. 宇都宮, 7月.
- 3) Sugimoto S, Arita-Morioka K (Fukuoka Dent Coll), Terao A, Yamanaka K¹, Ogura T¹ (¹ Kumamoto Univ), Mizunoe Y, Kinjo Y. Regulation of bacterial amyloid biogenesis by molecular chaperones and proteases. International Symposium on "Proteins; from the Cradle to the Grave". Otsu, Aug.
- 4) 金城雄樹. (大会企画シンポジウム: アゲラスフィンから始まったNKT細胞研究と, その最前線) iNKT細胞を介する生体防御. 第62回日本薬学会関東支部大会. 東京, 9月.
- 5) 上野圭吾¹, 大谷淑子¹⁾²⁾, 柳原 尚¹⁾²⁾, 清水公徳²⁾(² 東京理科大), 定本聡太³⁾, 篠崎 稔³⁾, 澁谷和俊³⁾(³ 東邦大), 金城雄樹, 宮崎義継¹⁾(¹ 国立感染症研究所). (シンポジウム2: 菌種別の最近のトピックスと問題点) *Cryptococcus gattii* によるクリプトコックス症~基礎研究における最新の話題~. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 6) 阿部雅広¹⁾²⁾, 中村茂樹¹⁾²⁾, 満山順一³⁾, 金城雄樹, 犬飼達也¹⁾, 名木 稔¹⁾, 梅山 隆¹⁾, 山越 智¹⁾, 賀来満夫³⁾(³ 富山化学工業), 宮崎義継¹⁾²⁾(¹ 国立感染症研究所, ² 東北大). カンジダ眼内炎マウスモデ

ルでの *Candida albicans* 播種性感染・眼内炎に対する抗真菌薬 T-2307 有効性の検討. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.

- 7) 金城雄樹, 上野圭吾¹⁾, 定本聡太²⁾, 篠崎 稔²⁾, 大谷淑子¹⁾³⁾, 柳原 尚¹⁾³⁾, 清水公徳³⁾(³ 東京理科大), 澁谷和俊²⁾(² 東邦大), 宮崎義継¹⁾(¹ 国立感染症研究所). (シンポジウム3: 真菌と宿主攻防の最前線) クリプトコックス・ガッティの莢膜多糖による免疫回避機構及び樹状細胞ワクチンを用いた感染防御機構の解析. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 8) 柳原 尚¹⁾²⁾, 上野圭吾¹⁾, 大谷淑子¹⁾²⁾, 清水公徳²⁾(² 東京理科大), 宮崎義継¹⁾(¹ 国立感染症研究所), 金城雄樹. 好中球による高病原性真菌 *Cryptococcus gattii* に対する殺菌機構. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 9) 上野圭吾¹⁾, 定本聡太²⁾, 篠崎 稔²⁾, 大谷淑子¹⁾³⁾, 柳原 尚¹⁾³⁾, 阿部雅広¹⁾, 清水公徳³⁾(³ 東京理科大), 澁谷和俊²⁾(² 東邦大), 宮崎義継¹⁾(¹ 国立感染症研究所), 金城雄樹. 高病原性クリプトコックス症に対するワクチンとその感染制御作用. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 10) 大谷淑子¹⁾, 上野圭吾¹⁾, 柳原 尚¹⁾²⁾, 清水公徳²⁾(² 東京理科大), 宮崎義継¹⁾(¹ 国立感染症研究所), 金城雄樹. 病原性真菌 *Cryptococcus gattii* の莢膜多糖による抗原被覆作用. 第62回日本医真菌学会総会・学術集会. 東京, 9月.
- 11) Chiba A, Mizunoe Y, Kinjo Y, Sugimoto S. Extracellular RNA contributes to robust biofilm organization. 8th ASM (American Society for Microbiology) Conference on Biofilms. Washington, D.C., Oct.
- 12) Sugimoto S, Arita-Morioka K¹, Terao A, Yamanaka K²⁾, Ogura T²⁾(² Kumamoto Univ), Tanaka Y¹⁾(¹ Fukuoka Dent Coll), Kinjo Y, Mizunoe Y. Regulation of bacterial amyloid biogenesis by multitasking molecular chaperon DnaK. 8th ASM (American Society for Microbiology) Conference on Biofilms. Washington, D.C., Oct.
- 13) 岩瀬忠行, 金城雄樹. バクテリオファージ由来遺伝子 pmoAB による宿主細菌の遺伝子発現と病原性のコントロール. 第135回成医会総会. 東京, 10月.
- 14) 金城雄樹. (教育講演8) 肺炎球菌感染症: ワクチンの研究. 第67回日本感染症学会東日本地方学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京, 10月.
- 15) 杉本真也, 山中邦俊¹⁾, 小椋 光¹⁾(¹ 熊本大), 水之江義充, 金城雄樹. バイオフィルム形成に重要なバクテリア細胞外アミロイド形成の制御機構. 第41回日本分子生物学会年会. 横浜, 11月.

- 16) 米本圭吾, 千葉明生, 杉本真也, 斎藤 充, 金城雄樹, 丸毛啓史, 水之江義充. 黄色ブドウ球菌のバイオフィルム・病原性における分泌タンパク質 Eap と細胞壁アンカータンパク質 SasG の多様な機能の解明. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 11 月.
- 17) 金城雄樹. NKT 細胞の α ガラクトシルセラミド類似細菌糖脂質の認識および感染免疫における役割. 第 24 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会. 横浜, 12 月.
- 18) Takatsuka S¹⁾, Hayashizaki K, Ueno K¹⁾ (¹ NIID), Kubo M (Tokyo Univ Sci), Kinjo Y. The critical role of IL-21+ NKT cells in the formation of germinal center B cells by a protein-based pneumococcal vaccine. 第 47 回日本免疫学会学術集会. 福岡, 12 月.
- 19) 金城雄樹. (特別講演 1) 高病原クリプトコックスに対する感染防御機構. 第 2 回東北医真菌研究会. 仙台, 12 月.
- 20) 金城雄樹, 高塚翔吾¹⁾, 川久保俊¹⁾, 林崎浩史, 宮崎義継¹⁾ (¹ 国立感染症研究所). 糖脂質に着目した肺炎球菌感染防御. 第 5 回糖鎖免疫研究会. 東京, 2 月.

熱帯医学講座

講座担当教授：嘉糠 洋陸 衛生動物学・寄生虫学
 教授：石渡 賢治 寄生虫感染と粘膜免疫

教育・研究概要

I. マウスに慢性感染する消化管寄生線虫に対する新しい再感染防御

ヒトの消化管寄生線虫感染モデルとしてマウスの小腸に慢性感染する *Heligmosomoides polygyrus* が利用されている。本線虫は、宿主に飲み込まれた感染幼虫が小腸組織に侵入し筋層で発育後、8日頃に成熟して管腔へ戻り2ヶ月以上寄生する。この感染を駆虫薬投与で終息して4週後に再感染させると、二度目に感染させた *H. polygyrus* は管腔に戻って1週間も経たないうちに宿主免疫によって排除されることから、とくに再感染防御モデルとしてしばしば用いられている。しかしながら、筋層で発育している感染後6日の *H. polygyrus* を初感染と再感染で比較すると、後者で少ないことがわかった。これは、再感染させた感染幼虫が粘膜組織に侵入できない可能性を示している。このことを確認する目的で感染後1日から6日までの感染動態を調べた。その結果、予想外に感染後1日にはほとんどが胃粘膜組織から回収され、2日からは小腸組織を6等分したうちの上部1/6に最も多く存在していた。感染後1日の回収される総数に初感染と再感染で差を認めないが、2日の小腸上部1/6からの回収数に両方で差を認め、6日には有意に再感染で少なかった。これは、再感染時の胃粘膜への侵入によって免疫記憶が刺激され、1日から2日にかけて *H. polygyrus* が胃から小腸上部1/6に移動する際に、粘膜侵入を阻止するという形で再感染防御が起きていると考えられる。この新しい再感染防御に特異性があるのか明らかにできていないが、この機序を明らかにすることによって新しい粘膜防御相を提示できる可能性がある。

II. 改良マゴットセラピー (Maggot Debridement Therapy: MDT) に向けた高機能マゴットの樹立

MDTとは、ヒロズキンバエ幼虫が患者の壊死組織だけを摂食する性質を利用し、人体の難治性創傷