

真菌感染症の病理 —酵母と糸状菌はココが違う—

若山 恵

(湘南医療大学 薬学部 医療薬学科)

真菌は光学顕微鏡下で観察可能な病原菌であり、その診断において病理学的診断がいまだ重要視される感染症である。

真菌感染症の病理診断は肉眼的、および光学顕微鏡的観察を基本とする。肉眼的観察では、病変の形成された臓器と空洞などの随伴所見、および病変の形や数、色調、出血の有無などの情報が得られるが、これらは一次的に形成された病変か血行性に菌が散布されてできた二次的な病変かの判断や、菌種の推定に重要である。さらに病変部から病理組織標本を作製し、光学顕微鏡下に観察するが、この際には通常の病理診断に用いるヘマトキシリン・エオジン染色標本に加え、PAS 反応、グロコット染色、アルシアン青染色、エラスチカ・ワンギーソン染色等を施した標本も作製し、菌の形態の観察と菌の染色性、組織反応、血管侵襲性について評価する。

菌種によって組織内の形態が異なるだけでなく、組織反応やその進展様式が異なることは、近年、よく知られるようになってきた。しかし、それでも判断に迷う菌に出会うことは決して稀ではない。真菌症の病理診断は治療に結び付く有用な情報として早急な判断を求められることもあるが、知識と経験をフル動員してもいくつかの推定菌種を挙げるにとどまる場合もある。特に培養で有意な菌の分離が得られなかった症例では、上記の観察法に加えて病理組織標本を用いた *polymerase chain reaction* (PCR) 法や *in situ hybridization* (ISH) 法などの分子生物学的補助診断法が有用であるが、ホルマリンの浸漬時間や菌数、菌の変性・壊死などの影響により十分な結果が得られない場合もある。

これらの欠点を補うために臨床情報に立ち戻り、病理所見と併せた総合的な判断を心がけている。真菌症の診断だけでなく、抗真菌剤の治療効果なども併せたさらに有用な判定法が望まれており、諸研究者による検討が続けられている。

病原真菌 *Trichosporon* および関連菌種の病原因子の解析と 治療への応用

杉田隆、松本靖彦、張音実、倉門早苗

(明治薬科大学 微生物学研究室)

現在、酵母は 3,000 菌種以上の存在が知られているが病原性を示す菌種は、*Candida* 属、*Trichosporon* 属、*Malassezia* 属および *Cryptococcus* 属と限定的である。前 3 者はヒトの腸管あるいは皮膚の常在菌であり、後者は環境由来菌である。

【*Trichosporon asahii*】 日和見感染症である深在性トリコスポロン症の原因菌の 90% 以上は *Trichosporon asahii* であり、また本症発症のリスクファクターは好中球減少である。Hog1 MAPK 経路は環境ストレス応答に関与しており、当該経路関連遺伝子を欠損させると、高温ストレスや細胞膜ストレス、酸化ストレス、抗真菌薬に感受性を示し、また、分生子の形成能は低下するが菌糸形成は促進する。このことから、Hog1 MAPK 経路は病原性に関与していると考えられる。

感染症は常在菌としての *T. asahii* が原因となるが、一方で環境由来株は III/IV 型アレルギーである夏型過敏性肺炎の原因抗原となる。

【*Malassezia*】 本菌は好脂性酵母であるため皮脂が豊富な頭皮や体幹に多く常在しているが、宿主の環境によっては脂漏性皮膚炎、癬風、アトピー性皮膚炎の原因あるいは増悪因子となることがある。癬風病変では豊富な菌糸を観察できる。これには Fus3/Kss1 MAPK 経路関連遺伝子の関与が考えられ、実際に当該関連遺伝子を欠損させると菌糸形成は阻害される。脂漏性皮膚炎は皮脂の分解産物である遊離脂肪酸が炎症を惹起することから病原因子はリパーゼとなる。リパーゼ遺伝子を欠損させると 3D 培養表皮モデルでの炎症応答は減弱する。

本講演では、*Trichosporon* と *Malassezia* を中心に病原因子の解析とそれに基づく治療法への応用について紹介したい。

ワイン原料の栽培技術を活用した和酒芋焼酎の商品開発

藤居知宏

(キリンホールディングス株式会社 飲料未来研究所)

ワインでは特徴成分量が最大となる時期にブドウを収穫して醸造することが、より高品質のワインを造ることに重要であるが¹⁾、これは芋焼酎にも当てはまる。

芋焼酎の特徴香であるテルペン類は、使用するサツマイモの品種や部位によって、芋焼酎での含有量が大きく異なる²⁾。一方、焼酎原料芋はアルコール収率や反収が重視され、根塊の肥大とデンプン含有量から植え付け後約 150 日前後での収穫使用が一般的である。

そこで、ブドウでの知見も参考に、まず特徴香を多く含むサツマイモ品種としてハマコマチを選抜し、九州自作園地で栽培した。次に、栽培芋を数か月にわたって採取してβカロテン量やリナロール前駆体量の評価と焼酎試作評価を行い、従来より 60 日長い 210 日の栽培で特徴香成分量が最大となることを見出した。さらに、ハマコマチの特徴香(リナロール、βシトロネロール等)を最大限引き出す発酵技術の開発として、玄米黒麹の選抜、そして発酵酵母としてワイン酵母を選抜することで、特徴香 5 成分(リナロール、βシトロネロール、βダマセノン、ゲラニオール、ローズオキシド)を閾値以上の含有量へ増強することに成功した。

以上のように、醸造原料の栽培を通じた洋酒ワインと和酒芋焼酎の技術融合により、焼酎の原料、製法を改変することにより特徴的な芋焼酎開発のイノベーションを実現した。

1) Am. J. Enol. Vitic., 61(2): 176–185 (2010)

生物工学会誌, 89(12): 728–731 (2011)

2) 日本農芸化学会誌, 37(1): 49–52 (1963)

Agric. Biol. Chem., 54(6): 1353–1357 (1990)

Agric. Biol. Chem., 55(7): 1811–1816 (1991)

生物工学会誌, 89(12): 724–727 (2011)

醸造協会誌, 100(7): 520–526 (2005)

醸造協会誌, 107(10): 782–787 (2012)

サブテロメアはテロメアのサブじゃない

加納純子

(東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系)

真核生物は線状の染色体を持ち、その最末端にはテロメアと呼ばれるドメインが存在する。テロメアの DNA は単純な繰り返し配列からなり、それに結合する様々なタンパク質が生命維持のための重要な役割を果たしている。一方、多くの真核生物では、テロメアに隣接してサブテロメアと呼ばれるドメインが存在する。サブテロメアはテロメアとは異なり、多種類の比較的長い、各生物種のサブテロメア間で相同性の高い共通配列がモザイク状に組み合わさった複雑な DNA 構造を示す。このため、サブテロメアの DNA 配列の決定は困難を極め、サブテロメア研究はテロメア研究と比較して進捗が遅い。しかし、我々の最近の研究により、サブテロメアはテロメアとは異なる DNA/クロマチン制御や機能をもつことがわかってきた。

分裂酵母のサブテロメアは共通配列からなる SH (subtelomeric homologous) 配列領域とほぼユニークな配列からなる SU (subtelomeric unique) 配列領域からなる。SH 領域では、テロメア結合タンパク質や SH の一部配列からの転写産物を利用した RNAi 機構によってヘテロクロマチンが形成されている。SU 領域では、M 期において正確な染色体分配に寄与するセントロメアタンパク質 Sgo2 が間期特異的にサブテロメアに局在することにより、knob と呼ばれる凝縮クロマチン構造が形成されている。少なくとも Sgo2 は、SU 領域に存在する遺伝子発現の抑制およびサブテロメア全体の DNA 複製タイミングの維持に重要である。しかし、Sgo2 はどのようにして細胞周期依存的に局在を変えるのか、Sgo2 はどのようにして knob という凝縮構造をサブテロメアだけで形成誘導できるのか、Sgo2 (knob) はどのようにして SU 領域全体に局在を拡大するのかなど、不明な点が多く残されている。

そこで、Sgo2 のサブテロメア局在あるいは knob 形成に重要な新規因子を同定するため、SU 領域に挿入したマーカー遺伝子の発現が脱抑制される変異株をスクリーニングした。その結果、変異原因遺伝子として、ヒストン脱アセチル化酵素複合体のサブユニットが複数同定された。それらの遺伝子と、既に Sgo2 のサブテロメア局在に重要であることがわかっていた *set2* 遺伝子 (ヒストン H3K36 メチル化酵素をコード) との二重破壊株を作製すると、Sgo2 のサブテロメア局在がほとんど検出されなくなったことから、両者のヒストン修飾変化が Sgo2 のサブテロメア局在に対して redundant に機能していることが示唆された。