

# 平成 25 年度 共同利用・共同研究報告

## 2013 Fiscal Year Cooperative Research Program Report

研究課題 '13-1

### 新規抗真菌薬開発を目指したアスペルギルス属糸状菌の薬剤耐性機構とシグナル伝達機構の解析

阿部敬悦・五味勝也

(東北大学大学院農学研究科 生物産業創成科学専攻)

川本 進・清水公德・萩原大祐

(千葉大学真菌医学研究センター)

### Molecular mechanisms of drug-resistance and signal transduction in *Aspergilli* and their application to development of new antifungal drugs

Keietsu Abe, Katsuya Gomi

(Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University)

Susumu Kawamoto, Kiminori Shimizu, Daisuke Hagiwara

(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

### 研究成果

#### (1) アスペルギルス属糸状菌のアゾール系薬剤耐性に関する ABC トランスポーターおよびエルゴステロール生合成系を制御する転写因子の機能解析

麹菌において見出されたアゾール系薬剤耐性に関する新規 Zn<sub>2</sub>Cys<sub>6</sub>型転写因子 AtrR の *Aspergillus fumigatus* のオーソログ破壊株の RNA-seq 解析により, AtrR は薬剤排出 ABC トランスポーターだけでなく, エルゴステロール生合成酵素遺伝子の発現にも関わっていることが示された. 興味深いことに, エルゴステロール生合成酵素遺伝子は bHLH 型転写因子 SrbA 制御下のものと一致していたことから, これらの遺伝子発現が AtrR と SrbA の 2 種類の転写因子によって協調的に制御されている可能性が強く示唆された. 麹菌の atrR 破壊株は srbA 破壊株よりもアゾール系薬剤に対して高い感受性を示し,

atrR/srbA 二重破壊株と同等の感受性を示したことから, AtrR はエルゴステロール生合成のみならず薬剤排出トランスポーターも直接的に制御していることが示された. また, 両末端に GFP を連結させた AtrR と SrbA の細胞内局在解析を行ったところ, AtrR は構成的に核に局在し, SrbA は核膜または小胞体周辺に局在していた.

一方, *A. fumigatus* の AtrR 破壊株では麹菌と同様アゾール系薬剤に超感受性を示し, 標的分子 Cyp51A の発現が著しく低下していることが明らかになった. さらに, アゾール耐性に重要であると報告されている ABC トランスポーター Cdr1B の発現も低下しており, 感染治療において重要なアゾール系薬剤の応答に AtrR が中心的な機能を果たしていることが示唆された. また, AtrR 破壊株の低酸素条件下における生育が著しく悪くなるとともに, マウスを用いた感染実験の結果から病原性も顕著に低くなっていることが明らかとなったことから, 本菌の病原性にも深く関与していると推察された.

#### (2) アスペルギルス属糸状菌の浸透圧シグナル伝達系の機能解析と浸透圧シグナル伝達系下流致死因子の探索

*Aspergillus nidulans* を中心に二成分性情報伝達系 (TCS)-HOG MAP キナーゼ (MAPK) 経路が浸透圧応答シグナル伝達系として解析されてきた. ゲノム情報から *Aspergillus* 属糸状菌においては, 浸透圧シグナル伝達系が保存されている. TCS は, ヒスチジンキナーゼ (HK) → リン酸基中間因子 (YpdA) → レスポンスレギュレーター (RR) からなり, 下流 HOG-MAPK 経路を負に調節している. そのうち TCS の YpdA は必須因子であり, 新規創薬標的である. TCS の阻害によるシグナル伝達の遮断は, 下流経路を構成的に活性化して致死性を示すと考えられている. これまでに *A. nidulans* の sskA と srrA 遺伝子の単独および二重欠損株を作出し, さらにそれら欠損株において ypdA 遺伝子の条件発現株の造成を行った. 本年度は, これら ypdA 遺伝子条件発現株の ypdA 発現抑制時の表現型を詳細に解析した. ypdA 遺伝子の発現抑制は死形質を示し, ypdA 遺伝子発現抑制下に srrAΔ と srrAΔ

の単独破壊導入で生育が部分回復し, *sskAΔ srrAΔ* 二重破壊で完全回復した. 転写抑制により *ypdA* 遺伝子転写産物は非抑制時の10%以下に低下し, 抗YpdAペプチド抗体でのWestern解析からもYpdA蛋白質量が10%以下に低下した. YpdA発現量の低下に伴い, HogA MAPKの構成的リン酸化が確認された. *sskAΔ* は隔壁間長が長くなる形質を示すが, *ypdA* 遺伝子発現抑制下での *sskAΔ srrAΔ* 導入では, 隔壁間長が長いままで菌体量が野生型並に回復した.

## 発表論文

- 1) Hagiwara D., Takahashi-Nakaguchi A., Toyotome T., Yoshimi A., Abe K., Kamei K., Gono T., S. Kawamoto S.: NikA/TcsC histidine kinase is involved in conidiation, hyphal morphology, and responses to osmotic stress and antifungal chemicals in *Aspergillus fumigatus*. PLoS ONE; 8(12):e80881 (2013).
- 2) Hagiwara D.: Yoshimi A., Sakamoto K., Gomi K., and Abe K.: "Response and adaptation to cell wall stress and osmotic stress in *Aspergillus* species." Stress Biology of Yeasts and Fungi: Application for Industrial Brewing and Fermentation. Takagi H. and Kitagaki H. eds, Elsevier, (2014) In press.

## 研究課題 '13-2

### *Cryptotoccus neoformans* の特異なゲノム安定化機構の分子基盤

—それを標的とした新規治療戦略を目指して

松浦 彰・高田実里

(千葉大学大学院融合科学研究科)

川本 進・東江昭夫・高橋弘喜

(千葉大学真菌医学研究センター)

### Molecular basis for specific regulation of genome integrity in *Cryptococcus neoformans* and its application to the development of novel therapeutic strategies

Akira Matsuura, Misato Takada

(Graduate School of Advanced Integration Science, Chiba University)

Susumu Kawamoto, Akio Toh-e, Hiroki Takahashi

(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

## 研究成果

*Cryptococcus neoformans* は環境に常在する担子菌酵母であり, 主に免疫機能の低下した人に感染し重篤なクリプトコックス症を引き起こす日和見感染真菌として知られている. 本菌は, 環状プラスミドが維持できない, 遺伝子ターゲティングの効率が悪く, 導入された直鎖状DNA断片の末端に高頻度でテロメア反復配列が付加される, などDNA修復に関連するユニークな性質をもつことが明らかにされている (Edman, 1992). 本研究では, 染色体末端の維持機構という観点から *C. neoformans* 特有のゲノム維持機構を明らかにし, さらにこのような特有のゲノム維持機構が *C. neoformans* の生活環とどのように関連し, あるいはどのように制御されているかを明らかにすることを目的とした.

本年度はまず, *C. neoformans* 一倍体細胞にテロメアDNA伸長酵素テロメラーゼの相同遺伝子 *CnEST2* の遺伝子破壊コンストラクトを導入することで, *CnEST2* 欠損細胞の作製を試みた. 得られた *CnEST2* 欠損細胞では染色体末端の構造が大きく変化していることが見いだされ, このことから, 本菌においても他生物種と同様, 染

染色体末端の維持にはテロメラーゼの活性が必須であることが明らかになった。CnEST2欠損細胞におけるゲノム再編成の分子機構を明らかにするため、真菌医学研究センター所蔵の次世代シーケンサーを用いて全ゲノムシーケンスを行ったところ、野生型株において複数のテロメア末端近傍に特異的に存在するレトロトランスポゾン様配列 *CnII* が、CnEST2欠損細胞で高頻度に増幅し、タンデムに並んで存在することが明らかになった。しかしながら、*CnII* が自身の活性により別の染色体座位に転移したことにより生じる新たな連結点の数は染色体末端の数に比べて少ないため、トランスポゾン様配列がゲノム中でコピー数を増加する要因として、主として組換えを介した機構が関与している可能性が考えられる。

*C. neoformans* における特異なDNA修復経路選択の分子機構をさらに解析するため、相同組換え、非相同末端結合に関わる進化的に保存された遺伝子の探索を行ったところ、ゲノム中に *RAD52*, *RAD51*, *MRE11*, *DMC1* の相同遺伝子を見いだした。それらのゲノム修復における役割を破壊株を作製することにより検討した結果、出芽酵母の相同遺伝子欠損の場合とは異なる表現型が観察された。今後は、テロメラーゼ活性の制御に必要な分子の探索をさらに進めつつ、テロメラーゼ、組換え関連因子を含めたDNA末端修復機構の選択制の違いが生じる機構を分子の側から解析することで、この生物種の特異なDNA損傷修復のメカニズムと生理的意義を明らかにしたいと考えている。

## 研究課題 '13-3

### 病原真菌における一酸化窒素 (NO) の生成機構と生理的役割

高木博史

(奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科)

川本 進, 知花博治, 東江昭夫, 萩原大祐

(千葉大学真菌医学研究センター)

### Synthetic mechanism and physiological role of nitric oxide in pathogenic fungus

Hiroshi Takagi

(Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology)

Susumu Kawamoto, Hiroji Chibana, Akio Toh-e, Daisuke Hagiwara

(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

### 研究成果

病原真菌はヒトに感染する際、自然環境と生体内における劇的な環境変化(温度、酸素濃度、栄養など)によるストレスに曝されている。真菌はこのようなストレスに応答し、耐性を獲得することで、増殖し、病原性を示すことから、一酸化窒素(NO)がシグナル分子として、真菌のストレス耐性や病原性の発揮に関わる可能性が考えられる。本研究では、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* に見出したNOの生成機構と生理的役割について、NO生成に関与する酵素(Mpr1, Tah18)のオルソログが存在する病原真菌を用いて解析する。平成25年度には、以下の研究成果が得られた。

まず、*Aspergillus fumigatus* や *Candida glabrata* については、プロモーター部位を改変したTah18オルソログ遺伝子の発現抑制株をそれぞれ作製し、解析を行った。その結果、*C. glabrata* のTah18発現抑制株を用いたカイコ感染実験では、野生型株と比較して毒性が顕著に低下していることを見出した。また、*Cryptococcus neoformans* については、Mpr1オルソログ遺伝子破壊株を作製し、解析を行った。その結果、50℃の熱ショックに対し、野生型株より高い感受性を示すことを見出した。

今後、Mpr1, Tah18の遺伝子破壊株、発現抑制株、過剰

発現株などを用いて、細胞内NOレベルを定量するとともに、ストレス耐性などの表現型を観察することで、病原真菌においてもMpr1やTah18がNOの生成と生理機能に関与するかどうか考察を行う。

## 研究課題 '13-4

### マイコウイルス由来新規抗菌性タンパク質の単離とそれを利用した抗病原性真菌剤の開発

森山 裕充 (東京農工大学大学院農学府研究院)  
川本 進・五ノ井 透・東江 昭夫  
(千葉大学真菌医学研究センター)

### Screening for antifungal proteins in mycoviruses and development of antifungal agents

Hiromitsu Moriyama  
(Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology)  
Susumu Kawamoto, Tohru Gono, Akio Toh-e  
(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

## 研究成果

我々はイネいもち病菌に感染するマイコウイルス *Magnaporthe oryzae* chrysovirus, MoCV1-Aが宿主菌に対して、菌糸生育抑制、異常な色素沈着や分生子形成抑制などの生育阻害現象をもたらすことを見出しており、MoCV1-Aウイルスの遺伝子がコードするタンパク質のうち、パン酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の遺伝子発現系の利用によりORF 4が抗菌性タンパク質をコードすることを明らかにしてきた。

本研究においては、MoCV1-A ORF4完全長(820残基)が、ヒト病原性酵母 *Cryptococcus neoformans* に対しても生育阻害効果を有するか否かの検討を行った。川本進教授の研究室で開発された *C. neoformans* 発現ベクターにMoCV1-A ORF4タンパク質を発現させたところ、パン酵母ADH1プロモーターの共役により、MoCV1-A ORF4タンパク質発現が確認され、ORF4発現の *C. neoformans* では、異常な液胞化や生育速度の減少、そして莢膜多糖形成の抑制が確認することができた(原著論文1)。

現在、MoCV1-A ORF4に関しては、パン酵母遺伝子

発現系を利用して、活性中心領域を明らかにする研究を行っており、今後は、短縮など加工されたORF4タンパク質を *C. neoformans* に発現させたり、異種発現させたORF4タンパク質を外部から作用させた時の生育抑制効果などを検討していきたい。

アスペルギルス症の原因となり、重篤化をもたらす病原真菌 *Aspergillus fumigatus* に対する新たな薬剤開発を目的として、五ノ井教授の研究グループは、*A. fumigatus* を弱毒化する新規なマイコウイルスの探索とその応用研究を、高橋梓博士を中心として行っているが、本研究課題においては、マイコウイルス探索や同定に関して共同研究を行っている。これまでの探索研究の結果、4種のマイコウイルス由来の2本鎖RNAゲノムが同定されており、このうち、2種に関しては、宿主菌に生育阻害をもたらすことなどが確認できており、マイコウイルスである *Partitiviridae* 属と *Chrysoviridae* 属に分類されるが、既報のウイルスとは類似性は示すが同一ではなく、新種であることが確認されている。マウス感染を用いた実験でも病原性の抑制効果が示されており、今後、宿主菌に対する作用機作などについての検討や、上述したMoCV1-A ORF4の効能などについても、共同研究を継続させることで実施していくことが望まれる。

## 発表論文

- 1) Urayama S, Fukuhara T, Moriyama H, Toh-e A, Kawamoto S: Heterologous expression of a gene of *Magnaporthe oryzae* chrysovirus 1 strain A disrupts growth of the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology and Immunology* 58: 294-302 (2014).

## 研究課題 '13-5

### 病原性を有する *Aspergillus niger* 及び醸造黒麹菌のアレルゲン遺伝子の検索

鎌田洋一

(国立医薬品食品衛生研究所, 現岩手大学農学部)

横山耕治・高橋治男

(千葉大学真菌医学研究センター)

山田 修・高橋 徹 (酒類総合研究所)

橋本ルイ子 (千葉県衛生研究所)

渡辺麻衣子 (国立医薬品食品衛生研究所)

川上裕司・橋本一浩 (エフシージー総合研究所)

### Systematic screening of allergen genes of pathogenic *Aspergillus niger* and domestic *Aspergillus* fungi

Yoichi Kamata

(National Institute of Health Sciences, present address: Iwate University)

Koji Yokoyama, Haruo Takahashi

(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

Osamu Yamada, Toru Takahashi

(National Research Institute of Brewing)

Ruiko Hashimoto

(Chiba Prefecture Institute of Public Health)

Maiko Watanabe (National Institute of Health Sciences)

Yuji Kawakami, Kazuhiro Takahashi

(FCG Research Institute)

### 研究成果

発酵や醸造は古来より人類が行ってきたもので、食品の保存性の向上, 味覚の向上, 有用化学物質の生成などをもたらす, 人類の発展, 食文化の発展, また, 食品産業へ非常に大きな貢献をしている。発酵・醸造技術が産業化することは, 発酵・醸造食品由来の真菌の操作が大規模に行われることであり, 作業者が大量の真菌の暴露を受けることを意味する。また, 食品処理施設内に, 当該の真菌が定着することを示す。すなわち真菌を利用する産業分野においては, 単一種の真菌に, 大量かつ長期的に暴露を受けることとなる。アレルギー性疾患が, 我

が国の国民病として認知されている今日, 人に大量かつ長期の感作をもたらす真菌のアレルゲン性の有無を検証する研究は意義深いと考える。現在まで, *Aspergillus fumigatus*によるアレルギー性肺炎が真菌が原因のアレルギーとして広く認知されているが, 上述した産業利用されている真菌群については, 研究がなされていない。本研究では *Aspergillus niger* および醸造黒麹菌が保有する可能性のあるアレルゲン遺伝子を, ゲノム情報を利用して同定するための第一段階として, カビアレルゲンデータベースの作製とゲノム研究への応用手法を検討した。

国際免疫学会が保持するアレルゲンデータベースから, カビアレルゲン部分を抽出し, リスト化した。その際, 各アレルゲンのアレルゲン性の強弱を評価し, リストに追加した。具体的には, アレルゲン遺伝子の同定後, 組換えアレルゲンタンパク質が作製され, あるいは, 粗抽出物から精製され, 当該真菌アレルギーと臨床診断された患者血清中のIgE抗体が結合することが確かめられたアレルゲン, および同アレルゲンタンパク質が臨床診断にまで応用できているアレルゲン, 不純物を含んだ粗抽出標品を用いた臨床成績によってのみ同定されたアレルゲンとして, その強弱をランキングした。これらの情報を総括し, インターネット上での検索に適合するよう, カビアレルゲンデータベースを構築した。*Aspergillus*属真菌については, その2種のゲノム情報が公開されている。作製したカビアレルゲンデータベース中のアレルゲン遺伝子に相同性のある遺伝子群が, 2種の *Aspergillus*属真菌中にあるかどうか, BLAST検索を行い, その結果をデータベース内に追加し, ゲノム中の遺伝子にアクセスできるようにした。構築したカビアレルゲンデータベースは, 一般サーバーを利用した公開を経て, 現在は岩手大学中のサーバー中に保持し, 運営を続けている。

### 公開データベース

・カビアレルゲンデータベース: <http://fungusallergen.agr.iwate-u.ac.jp/>

## 研究課題 '13-6

### 病原真菌の mild heat stress 応答分子の探索と診断マーカーへの応用

長 環 (福岡歯科大学)  
永尾潤一 (福岡歯科大学)  
中山浩伸 (鈴鹿医療科学大学)  
知花博治 (千葉大学真菌医学研究センター)

### The search of mild heat shock response molecules and application to a diagnosis marker for the pathogenic fungi

Tamaki Cho (Fukuoka Dental College)  
Junichi Nagao (Fukuoka Dental College)  
Hironobu Nakayama  
(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science)  
Hiroji Chibana  
(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

#### 研究成果

体外から39℃～40℃の温和な加温 (mild heat stress) をして骨折や癌の治療効果を上げる温熱療法がある。一方で、ヒトが病原体に感染すると体温は39℃～40℃に上昇し、これによる宿主免疫の活性化が亢進されることが知られている。すなわち、mild heat stressはヒト細胞に重要な生物活性を誘導すると考えられる。病原真菌 *Candida albicans* がカテーテルなど医療器具にバイオフィルムを形成しやすく、さらにバイオフィルムという増殖形態により薬剤に抵抗性を示すことが臨床現場で問題視されている。我々は、*C. albicans* のバイオフィルム形成時の抗真菌薬効果を37℃ (通常体温相当) と39℃、41℃ (発熱体温相当) を比較検討した。その結果、細胞壁合成阻害薬のミカファンギンは16倍、エルゴステロール合成阻害薬のフルコナゾールは4倍と37℃と比較して感受性がそれぞれ増加した (Cho T et al, 2012)。さらにこの温度下では菌糸形優位のバイオフィルムを形成する傾向が観察された。*C. albicans* のバイオフィルム形成に対する37℃と39℃の温度の影響を調べるために、マイクロアレイ法による網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、

37℃でのバイオフィルム形成に比べ39℃のバイオフィルム形成では、2℃の温度差で酵母形増殖にかかわる蛋白遺伝子が強く抑制され、一方で39℃において菌糸に特異的な表層タンパク遺伝子の発現が強くなった。本研究における mild heat stress は宿主の発熱刺激を想定したもので、そのような環境下で変動する病原真菌の細胞表面蛋白質は、宿主応答の有力な候補になると思われる。

## 研究課題 '13-7

### *Schizophyllum commune* による気管支喘息重症化メカニズムの解明

廣瀬晃一 (千葉大学大学院医学研究院)  
渡邊 哲 (千葉大学医学部附属病院)  
中島裕史 (千葉大学大学院医学研究院)  
豊留孝仁 (帯広畜産大学)  
亀井克彦 (千葉大学真菌医学研究センター)

### Roles of sensitization to *Schizophyllum commune* in the development of severe asthma

Koich Hirose  
(Department of Allergy and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)  
Akira Watanabe  
(Department of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital)  
Hiroshi Nakajima  
(Department of Allergy and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University)  
Takahito Toyotome  
(Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine)  
Katsuhiko Kamei  
(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

#### 研究成果

真菌への暴露、感作は喘息の重症化に関与することが知られている。スエロタケ (SC) は喘息、アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の発症に関与することが報告されている真菌だが、これまでにSC特異的抗体の効率

的なスクリーニング方法の報告は無く、喘息患者におけるSC感作率は不明である。我々はこれまでの共同研究によりSCによるABPM患者血清を用いて主要抗原を探索・同定し、この主要抗原を用いてSC特異的抗体測定ELISA法を確立した。このELISA法を用いて喘息患者における感作率を検討した結果、47名の喘息患者（Step2 6名，Step3 29名，Step4 12名）中、4名がSC特異的IgG陽性、6名がSC特異的IgE陽性であることが明らかとなった。さらにSC特異的抗体陽性喘息患者と陰性喘息患者の呼吸機能を比較した結果、SC特異的IgE陽性喘息患者は陰性喘息患者に比較し1秒率（FEV1.0）が有意に低下していることが明らかとなった。

これまでの報告でも真菌感作が生じている喘息患者においては、複数の真菌に感作が生じている傾向が見られたため、本研究ではアスペルギルス、カンジダ、アルテルナリアに対する特異的IgE抗体の有無を検討した。その結果、SC特異的IgE抗体陽性喘息患者は、陰性喘息患者に比較し有意にアスペルギルス感作が高率に成立していることが明らかとなった。今後はSC感作が喘息患者における呼吸機能低下の独立した因子であるか否か、症例数を増やした多変量解析が必要と考えられた。

## 研究課題 '13-8

### 海洋生物を素材とした抗真菌剤の開発

五ノ井透（千葉大学真菌医学研究センター）  
小林淳一，久保田高明  
（北海道大学大学院薬学研究院）

### Development of antifungal agents from marine microorganisms

Tohru Gonoï  
(Medical Mycology Research Center, Chiba University)  
Jun'ichi Kobayashi, Takaaki Kubota  
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

### 研究成果

沖縄で採取した*Agelas*属の海綿より単離したプロモピロールアルカロイドNagelamide類、*Amphimedon*属の海綿

より単離したマンザミンアルカロイドZamamiphidin A, *Hyrtios*属の海綿より単離したインドールアルカロイドHyrtimomine類、*Plakortis*属の海綿より単離したオキシリピンManzamenone類、Spongiidae科の海綿より単離したメロテルペノイドNakijiquinone SおよびNakijinol Cならびにアセチレン脂肪酸誘導体Taurospongins類に、抗菌および抗真菌活性が認められた。

今後は、特異性の高い抗真菌活性を示す化合物の探索を継続して行う予定である。

### 発表論文

- 1) Kubota, T.; Ishiguro, Y.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Fromont, J.; Gonoï, T.; Kobayashi, J: "Manzamenones L-N, dimeric fatty-acid derivatives from an Okinawan marine sponge of the genus *Plakortis*". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23: 244-247.
- 2) Kubota, T.; Kamijyo, Y.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Fromont, J.; Gonoï, T.; Kobayashi, J: "Zamamiphidin A, a new manzamine related alkaloid from an Okinawan marine sponge *Amphimedon* sp." *Org. Lett.* 2013, 15: 610-612.
- 3) Tanaka, N.; Asai, M.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J: "Manzamenone O, new trimeric fatty-acid derivative from a marine sponge *Plakortis* sp." *Org. Lett.* 2013, 15: 2518-2521.
- 4) Tanaka, N.; Kusama, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J: "Nagelamides U-W, bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp." *Tetrahedron Lett.* 2013, 54: 3794-3796.
- 5) Tanaka, N.; Momose, R.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J: "Hyrtimomines D and E, bisindole alkaloids from a marine sponge *Hyrtios* sp." *Tetrahedron Lett.* 2013, 54: 4038-4040.
- 6) Tanaka, N.; Kusama, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J: "Nagelamides X-Z, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp." *Org. Lett.* 2013, 15: 3262-3265.
- 7) Tanaka, N.; Momose, R.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J: "Hyrtimomines, indole alkaloids from Okinawan marine sponges *Hyrtios* spp." *Tetrahedron* 2014, 70: 832-837.

- 8) Suzuki, H.; Kubota, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Fromont, J.; Gonoï, T.; Kobayashi, J: "Nakijiquinone S and nakijinol C, new meroterpenoids from a marine sponge of the family Spongiidae" *Chem. Pharm. Bull.* 2014, 62: 209-212.
- 9) Kusama, T.; Tanaka, N.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kashiwada, Y.; Kobayashi, J: "Agelamadins A and B, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp" *Org. Lett.* 2014, 16(15): 3916-3918.
- 10) Kubota, T.; Suzuki, H.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Fromont, J.; Gonoï, T.; Kobayashi, J: "Taurospongins B and C, new acetylenic fatty acid derivatives possessing a taurine amide residue from a marine sponge of the family Spongiidae" *RSC Advances* 2014, 4: 11073-11079.



# 平成 25 年度 共同利用・共同研究研究会報告

## 2013 Fiscal Year Cooperative Research Meetings Report

### 研究会－1

#### 感染症研究

#### グローバルネットワークフォーラム2013

山本友子（千葉大学大学院薬学研究院）  
高屋明子（千葉大学大学院薬学研究院）  
佐藤慶治（千葉大学大学院薬学研究院）  
米山光俊（千葉大学真菌医学研究センター）  
川本 進（千葉大学真菌医学研究センター）  
亀井克彦（千葉大学真菌医学研究センター）

#### Infectious diseases research network forum 2013

Tomoko Yamamoto, Akiko Takata, Keiji Sato  
(Department of Microbiology and Molecular Genetics,  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba  
University),  
Mitsutoshi Yoneyama, Susumu Kawamoto,  
Katsuhiko Kamei  
(Medical Mycology Research Center, Chiba University)

#### 研究成果

千葉大学学内で進められている数多くの感染症研究についてこれらをネットワーク化し、更なる研究のグレードアップを目指して、昨年度から開始された【千葉大学感染症研究ネットワーク】であるが、第2回目となる今年度は平成25年11月30日（土）に千葉大学薬学部120周年記念講堂（医薬系総合研究棟Ⅱ 1階）にて開催された。前回の「学内の研究ネットワーク化」からさらに進展させ、全国さらに国際的な感染症研究のネットワーク化を目指し、会の名称も「感染症研究グローバルネットワークフォーラム」と変更された。内容は学内の感染症研究グループによる一般演題（計8題）に加え、第一線で活躍しておられる国内外の4名の先生方による特別講演が行われ、まさにグローバルの名称にふさわしい内容となった。参加者は118名に達し、全体を通じて非常に

活発な議論が行われた。なお、プログラムは以下のとおりである。

開会の挨拶

山本友子（薬学研究院 教授）

セッション1

座長：松田和洋

（エムバイオテック（株） マイコプラズマ感染症  
研究センター長）

石和田稔彦（医学部附属病院 講師）

「小児細菌性髄膜炎予防ワクチンと日本への導入効果に  
関する研究」

西村 基（医学部附属病院/医学研究院 助教）

「臨床細菌検査の動向

—質量分析計による細菌同定など—」

野呂瀬一美（医学研究院 助教）

「トキソプラズマ性網脈絡膜炎の病態解析

—ケモカインとT細胞の動態—」

特別講演1

座長：西城 忍（真菌医学研究センター 准教授）

金城雄樹（国立感染症研究所 室長）

「感染免疫におけるiNKT細胞の役割」

特別講演2

座長：伊藤素行（薬学研究院 教授）

常世田好司

（German Rheumatism Research Centre Berlin,  
Department Head）

「感染を記憶する骨髄」

セッション2

座長：高橋弘喜（真菌医学研究センター 准教授）

星野忠次（薬学研究院 准教授）

「2価金属原子対を標的とした抗ウイルス薬の開発」

神田達郎（医学研究院 講師）

「B型肝炎ウイルスに対する肝細胞自然免疫応答」

### 特別講演 3

座長：八尋錦之助（医学研究院 准教授）

飯田哲也（大阪大学微生物病研究所 教授）

「次世代DNAシーケンサを用いた感染症研究」

### セッション 3

座長：米山光俊（真菌医学研究センター 教授）

西城 忍（真菌医学研究センター 准教授）

「C型レクチンと真菌感染防御機構」

西田篤司（薬学研究院 教授）

「アレルギー性気管支肺真菌症患者から単離された  
*schizophyllum commune*（和名：スエヒロタケ）が  
生産する化学物質」

### 特別講演 4

座長：高屋明子（薬学研究院 准教授）

荒川宜親（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）

「新型多剤耐性グラム陰性菌が獲得した耐性機構と  
それらの地球規模での拡散」

閉会の挨拶

笹川千尋

（真菌医学研究センター長，東京大学名誉教授，日本  
生物科学研究所常務理事）