

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16853

研究課題名（和文）副鼻腔真菌症の原因真菌とその微生物叢解析による重篤化予防と疾患制御に関する研究

研究課題名（英文）Studies on the causative fungi of fungal sinusitis and disease control by analysis of microbiota

研究代表者

角田 梨紗子 (Risako, Kakuta)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40596095

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：副鼻腔真菌症の原因菌の同定とその微生物学的特性を明らかにすることで、疾患のコントロールを行うことを目的に本研究を行なった。本研究では、副鼻腔真菌症のうち浸潤性、非浸潤性共に検出された。原因となった真菌菌種同定のため、遺伝子解析を行なったところ、数種類の真菌が原因菌として同定された。また、副鼻腔真菌症の微生物叢解析では様々な菌種が微生物叢が構成していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、副鼻腔真菌症の原因真菌を菌種レベルで明らかにした報告はほとんど見られなかったが、本検討において副鼻腔真菌症の主な原因真菌が菌種レベルで明らかとなった。さらに副鼻腔真菌症の微生物叢についても明らかになった。近年高齢化や疾患および治療が多様化しており、副鼻腔真菌症は今後も増加することが考えられる。本検討結果は、今後の副鼻腔真菌症の治療のさらなる発展に貢献できることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study was conducted with the aim of controlling the disease by identifying the causative fungi of fungal sinusitis and clarifying its microbiological characteristics. In this study, both invasive and non-invasive fungal sinusitis were included. The causative fungus were identified by genetic analysis. Microbiota analysis revealed that the microbiota is composed of various bacterial species.

研究分野：耳鼻咽喉科感染症

キーワード：副鼻腔真菌症

1. 研究開始当初の背景

副鼻腔真菌症は、耳鼻咽喉科領域における真菌症の代表的な疾患である。近年高齢化や疾患や治療の多様化による易感染宿主の増加に伴い、副鼻腔真菌症の罹患率は増加傾向である。副鼻腔真菌症は、一般的に臨床経過と病理組織所見に基づき浸潤性・非浸潤性の大きく二つに分類される。頻度が多いのは非浸潤性であり、この場合原因真菌は副鼻腔内に留まるのみだが、浸潤性の場合には原因真菌が骨破壊を伴い頭蓋内や眼窩内に進展し、手術治療を行っても制御不能の場合も多く極めて予後不良である。このように副鼻腔真菌症でも、浸潤性か非浸潤性かにより大きく病態や予後が異なる。このような病態の違いは、これまでは免疫力低下など宿主側の要因と関連づけられてきており、原因となる真菌の種類や原因真菌の微生物学的な要因、さらにその発育母地となる副鼻腔の微生物叢との関連性についての検討はなされていない。

臨床現場において副鼻腔真菌症の診断は、培養検査や病理検査によって行われるが、培養検査の陽性率は低い。一方病理検査では、形態的診断となり菌種レベルの同定は不可能である。浸潤性の場合には抗真菌薬投与が必要となるが、代表的な原因真菌とされるアスペルギルスと接合菌では第一選択薬が異なる。適切な治療のためには原因真菌の菌種レベルでの同定が必要となるが、副鼻腔真菌症の原因真菌を菌種レベルで同定した報告は極めて少なく、菌種と病態との関連は不明である。さらに、アスペルギルス属の中には薬剤耐性を示すものも報告されているが、副鼻腔真菌症の原因真菌に関する薬剤耐性の情報も検索の限り見当たらない。2016年に厚生労働省において、薬剤耐性菌の増加を阻止する目的で、薬剤耐性(AMR)アクションプランが決定されたが、具体的な耐性菌減少の目標は細菌に関するもののみで、真菌症に関するものは盛り込まれていないのが現状である。今後、真菌感染症の増加にともない薬剤耐性真菌も増加していくと思われ、原因真菌菌種とその薬剤耐性に関する情報は極めて重要となる。

また、近年微生物叢と疾患の関連が取り上げられつつあるが、副鼻腔真菌症の微生物叢の解析はこれまでに行われておらず未知である。副鼻腔真菌症の微生物叢を構成する特徴的な微生物が特定できれば、本疾患の予防法や感染対策について新たな情報提供が可能となると考えられる。

2. 研究の目的

副鼻腔真菌症を微生物学的観点から解明し、重篤化の予防とエビデンスに基づいた治療戦略を提唱することを目的とする。具体的には、副鼻腔真菌症の原因菌を菌種レベルで明らかにすること、原因となった真菌の抗真菌剤に対する薬剤感受性、または耐性遺伝子の保有状況を明らかにすること、ならびに微生物叢を解明し、病態毎に比較することでそれぞれに適した予防法、治療法、感染対策法を提唱する。

3. 研究の方法

検体の収集と病態毎の分類

東北医科薬科大学病院 耳鼻咽喉科、東北大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科、仙台市立病院 耳鼻いんこう科の3施設より副鼻腔真菌として手術を行う症例の副鼻腔内容物を収集する。検体を培養検査、病理検査にも提出し、真菌の検出状況を確認する。真菌症のバイオマーカー検査を行い、これらの結果を病態毎に分類する。

遺伝子解析による真菌菌種同定

収集した副鼻腔内容物から微生物 DNA 抽出を行う。遺伝子解析により原因真菌菌種の決定を行う。培養陽性であった株については、質量分析装置または遺伝子解析で菌種の同定を行う。

薬剤感受性測定と薬剤耐性遺伝子の解析

培養で発育した株については抗真菌薬に対する薬剤感受性測定を行う。また、検体から抽出された DNA から薬剤耐性遺伝子の解析により耐性状況を遺伝学的に確認する。

微生物叢の解析

検体から抽出した DNA を用いて次世代シーケンサーにより微生物叢の解析を行う。

上記①～④を病態毎に比較検討し、それぞれに適した予防法、治療法を検討する

4. 研究成果

期間中に副鼻腔真菌症を疑う症例から副鼻腔内容物を収集した。病理検査で真菌が指摘されなかったものは除外して検討を行った。浸潤性副鼻腔真菌症、非浸潤性副鼻腔真菌症ともに検出

された。培養陽性例、陰性例共に検体から DNA 抽出を行い、遺伝子解析により副鼻腔真菌症の原因となった真菌菌種を同定した。微生物叢解析では様々な菌種が微生物叢を構成していることが明らかとなった。これらの結果は、副鼻腔真菌症の治療の発展に貢献できることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kakuta N, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Masui T, Horiuchi S, Kakuta R, Tsubaki K, Ogawa M, Yano H.	4. 巻 98
2. 論文標題 Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Japan: Predominance of CTX-M-15 and emergence of hypervirulent clones.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 281-285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijid.2020.06.083.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Baba H, Kanamori H, Kakuta R, Sakurai H, Oshima K, Aoyagi T, Kaku M.	4. 巻 99
2. 論文標題 Genomic characteristics of <i>listeria monocytogenes</i> causing invasive listeriosis in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagn Microbiol Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 115-233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115233.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kakuta R, Nakano R, Yano H, Ozawa D, Ohta N, Matsuoka T, Motoyoshi N, Kawamoto S, Saiki Y, Katori Y, Kaku M	4. 巻 40
2. 論文標題 First Two Cases of Infected Aortic Aneurysm Caused by Non-Vaccine <i>Streptococcus pneumoniae</i> Serotype 23A.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Lab Med.	6. 最初と最後の頁 270-273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3343/alm.2020.40.3.270.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuoka T, Shimizu T, Minagawa T, Hiranuma W, Takeda M, Kakuta R, Kawamoto S.	4. 巻 21
2. 論文標題 First case of an invasive <i>Bacteroides dorei</i> infection detected in a patient with a mycotic aortic aneurysm-raising a rebellion of major indigenous bacteria in humans: a case report and review.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 625
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12879-021-06345-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hemmi T, Nomura K, Suzuki J, Kobayashi Y, Kakuta R, Sugawara M, Katori Y.	4. 巻 32
2. 論文標題 Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography in the Evaluation of the Olfactory Cleft and Ethmoidal Cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Craniofac Surg.	6. 最初と最後の頁 2462-2464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.00000000000007657.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 馬場 啓聡, 金森 肇, 角田 梨紗子, 桜井 博毅, 大島 謙吾, 青柳 哲史, 賀来 満夫
2. 発表標題 宮城県における侵襲性リステリア症の分子疫学的検討
3. 学会等名 日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角田梨紗子
2. 発表標題 スエヒロタケが原因と考えられた眼窩骨膜下膿瘍の一例
3. 学会等名 第6回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角田 梨紗子, 金森 肇, 北谷 栞, 香取 幸夫
2. 発表標題 東北大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科におけるSARS-CoV-2スクリーニングPCR検査の現状調査
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北谷 菜, 角田 梨紗子, 金森 肇, 香取 幸夫
2. 発表標題 東北大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科における最近10年間の血液培養検査の現状
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 角田梨紗子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 116
3. 書名 AMR対策を日常診療に活かす 感冒・インフルエンザ診療におけるAMR対策	

1. 著者名 角田梨紗子 香取幸夫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 116
3. 書名 耳鼻咽喉科診療と新型コロナウイルス感染症対策 ネブライザー療法の可否	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------