

## 自己評価報告書

平成23年5月2日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2012

課題番号：20591205

研究課題名(和文)：

慢性肺アスペルギルス感染症の病態解析、新規診断法、治療法の開発と確立

研究課題名(英文)：

Development and establishment of physiopathology, diagnostic tool and treatment of chronic pulmonary aspergillosis

研究代表者

泉川 公一 (IZUMIKAWA KOICHI)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・講師

研究者番号：20404212

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：慢性肺アスペルギルス症、バイオフィルム、併用療法、カテーテル留置モデル

## 1. 研究計画の概要

深在性真菌症のうち、肺アスペルギルス症は増加の一途にある。慢性壊死性肺アスペルギルス症やアスペルギローマなどの慢性肺アスペルギルス症について、その病態は不明な点が多く、診断法、治療法についても十分に確立されていない。本研究は、実際の臨床症例を忠実に反映したモデルとして、慢性閉塞性肺疾患(COPD)をベースとした慢性肺アスペルギルス症のマウスモデルを作成し、局所における病態解析をはじめ、診断法開発、治療法の確立を目指すものである。

研究期間は5年間。実際の臨床病態に則したモデルを目指し、肺の器質的病変(COPD)マウスを作成、アスペルギルスを経気道的に感染させ、慢性感染モデルとする。到達目標として、①アスペルギルスの慢性感染に必要な因子、増悪因子の解明、②肺局所における宿主の免疫応答(炎症性サイトカイン、免疫担当細胞の動態解析)、③局所におけるアスペルギルス感染特異タンパクの検出とプロテオミクス解析による新規診断マーカーの検索、④抗真菌薬の治療効果の検討(併用療法も含む)、⑤IFN- $\gamma$ などを用いた免疫療法の有用性に関する検討を行い、病態解明、診断、治療にいたるまでを総合的に解析する。

## 2. 研究の進捗状況

## (1)アスペルギルス慢性感染マウスモデルの確立

初年度に、種々の条件において、マウスモデルの確立を試みるも、臨床分離株 *Aspergillus fumigatus* MF13 の conidia の気管内投与では、感染を確立できないために、アスペルギルスでバイオフィルム状態になっているカテーテルの経気道的挿入による感染モデル

の作成を試みた。再現性に問題はあるものの、約1週間の間、アスペルギルスが気管内に留まる条件を検索し得た。次年度までに、アスペルギルスをバイオフィルム状に付着させたカテーテルを経気道的に挿入し、免疫不全を加える方法により感染モデルの作成を試みた。免疫抑制剤の投与方法を静脈注射から経口連日投与に変更することで、アスペルギルスが気管内に留まる期間が1週間程度であったものが約4週間に延長し、さらに臨床的に類似したモデルに近づきつつある。

## (2)アスペルギルス感染マウスモデルにおける治療実験

慢性モデル作成と平行して、侵襲性肺アスペルギルスマウスモデル(免疫抑制剤使用)にて、抗真菌薬の経気道的投与という新しい治療法について検討している。抗真菌薬の効果を見やすくするために、1週間程度は生存が可能なモデルに変更した上で、抗真菌薬のエアロゾル吸入をチャンバー内で行っている。*miconazole* の経気道投与により、マウスの生存率が延長する結果を得られているが、再現性を検討する必要がある。

## 3. 現在までの達成度

## ②おおむね順調に進展している。

理由：アスペルギルスの病原性とマウスの感受性に関して、様々なデータ収集が出来ており、完成度を高めるためのマイナーチェンジを行う段階にあるため。

## 4. 今後の研究の推進方策

## (1)アスペルギルス慢性感染マウスモデルの確立

免疫抑制剤の投与方法をはじめ、使用するマウスに種類、カテーテルの材質などを細かく検

討し、さらに長期間にわたり慢性感染モデルの確立を目指す、

(2) アスペルギルス感染マウスモデルにおける治療実験

完成した慢性モデルを用いて実際の治療を行い、除菌率、生存率などを検討する。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

Kohno S, Izumikawa K. Posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis: The next strategy against the threat of azole-resistant *Aspergillus* infection. Clin Infect Dis 査読あり 51, 2010, 1392-1394

Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Kakeya H, Niki Y, Miyazaki Y. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. J Infect Dis. 査読あり 61, 2010, 410-418

Izumikawa K, Takazono T, Kohno S. Chronic aspergillus infections of the respiratory tract: diagnosis, management and antifungal resistance. Curr Opin Infect Dis 査読あり 23, 2010, 584-589

Takazono T, Izumikawa K. Efficacy of combination antifungal therapy with intraperitoneally administered micafungin and aerosolized liposomal amphotericin B against murine invasive pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 査読あり 53, 2009, 3508-3510

〔学会発表〕(計9件)

Takazono T, Izumikawa K, et al. Development of murine chronic aspergillus colonization model. 4<sup>th</sup> Advances against Aspergillus and Aspergillosis. 2010/2/4. Rome, Italy

Izumikawa K, Takazono T, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. 4<sup>th</sup> Advances against Aspergillus and Aspergillosis. 2010/2/4. Rome, Italy

泉川公一, 慢性肺アスペルギルス症の新知見, 第58回日本化学療法学会総会, 2010/6/4, 長崎

高園貴弘、泉川公一, 慢性肺アスペルギルスマウスモデル作成の試み、2010, 第4回アスペルギルス研究会, 2010/7/24, 千葉

泉川公一, 慢性肺アスペルギルス症 up to date, 第54回日本医真菌学会総会, 2010/10/16, 東京

泉川公一, 呼吸器真菌症の病態、診断、治療のup to date ~日本から何が発信できるか~, 第80回日本感染症学会西日本地方会, 2010/11/20, 松山

Izumikawa K, Takazono T, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. APSR2010, 2010/11/26, Manila, Philippines

Izumikawa K, Kohno S. Fungal infections in non-neutropenic patients Chronic Pulmonary Aspergillosis, ISHAM 2009, 2009/5/26, 東京

泉川公一, 河野 茂, 深在性真菌症の診断・治療を再考する 慢性肺アスペルギルス症, 第57回日本化学療法学会西日本支部総会・第52回日本感染症学会中日本支部総会, 2009/11/28, 名古屋

〔図書〕(計1件)

泉川公一, 医薬ジャーナル社, ガイドラインサポートブック IDSA GL: 真菌症治療のUP-TO-DATE ~2008~2010年のアスペルギルス、カンジダ、クリプトコックス IDSA GL改訂版を踏まえて~, 2010, 322 ページ

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
なし