

自己評価報告書

平成23年 4月 6日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008~2011

課題番号：20790329

研究課題名 (和文) *Aspergillus fumigatus* 各形態を認識する宿主因子の探索研究課題名 (英文) Identification of host factors recognizing *Aspergillus fumigatus*

研究代表者

豊留 孝仁 (TOYOTOME TAKAHITO)

千葉大学・真菌医学研究センター・特任講師

研究者番号：90422245

研究分野：真菌感染症

科研費の分科・細目：細菌学 (含真菌学)・6911

キーワード：真菌、感染症、アスペルギルス

1. 研究計画の概要

我が国において、*Aspergillus*属菌 (主に*A. fumigatus*) が起因菌であるアスペルギルス症は増大の一途をたどっている。*A. fumigatus*を初めとする糸状菌-宿主相互作用の研究は途上にあり、未解明の部分が多く残されている。さらに*Aspergillus*属菌はその生育過程において、分生子から膨化分生子、そして菌糸へと形態を変える。その形態と共に表面構造も変化することが知られている。しかしながらこのような形態変化を考慮に入れた研究は非常に少ない。真菌と宿主の相互作用について分子レベルで解明することにより、いまだ不明な部分が多いアスペルギルス症成立の機序を明らかにするだけでなく、治療・創薬への応用が期待される。

そこで本研究課題では、*A. fumigatus*各形態と結合する宿主因子の探索・同定・機能解析を目的として研究を進めている。

2. 研究の進捗状況

これまでに不死化されている樹状細胞株 DC2.4細胞を用いて、細胞表面タンパク質の抽出を行い、*A. fumigatus*菌体と結合するタンパク質について質量分析法による解析を行ってきた。しかしながら、膜貫通領域を持つような受容体タンパク質の共沈はこれまでに確認されていない。共沈タンパク質の多くは核タンパク質であった。この理由として、糖鎖を認識するレクチン受容体のリガンドとの結合力の弱さ、またその発現

量の少なさが考えられる。一方で、多くの核タンパク質が結合したことから、このような細胞内タンパク質との相互作用が宿主による真菌認識に何らかの影響を与えていることも推測される。

並行して、これまでに *A. fumigatus* と結合することが示された血清たんぱく質2種について検討を進めた。蛍光ラベルした血清タンパク質で解析を行った結果、いずれも *A. fumigatus* の分生子、膨化分生子、菌糸においてこの血清タンパク質が結合していることを確認している。2種のうち、1種のたんぱく質が著しく生育を促進し、さらに分枝を促進することを突き止めている。現在、本血清タンパク質が *A. fumigatus* の生育に及ぼす分子メカニズムについて詳細に検討を進めている。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進んでいる

現在までに複数の宿主因子が *A. fumigatus* 菌体に結合することを見出している。

4. 今後の研究の推進方策

現在までに同定された宿主タンパク質について分子レベルでの解析を進めたい。また、これまではプルダウン法による分子の同定を進めてきたが核タンパク質のみが同定されている。この核タンパク質の結合が宿主応答に何らかの影響を与えているかどうかを解析すると同時に、フェージディスプレイ法などほかの方法での宿主因子同定を進めたいと考えている。

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 3 件)

- ① Toyotome T, Watanabe A, Iwasaki A, Kamei K, Strategy of *Aspergillus fumigatus* to evade attacks from host - projectile weapons and armor, *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 50, 139-145, 2009, 査読無
- ② 豊留孝仁、渡辺哲、亀井克彦、ゲノムプロテオーム解析による真菌病原因子の解明と抗真菌薬創薬への期待、*日本臨床*、66、2255-2260、2008、査読無
- ③ Watanabe A, Hashimoto Y, Higurashi H, Ochai E, Toyotome T, Nagayoshi M, Kamei K, Candidates for virulence factors of *Aspergillus fumigatus*, *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 49, 263-267, 2008, 査読無

[学会発表] (計 9 件)

- ① 豊留孝仁、渡辺哲、亀井克彦、*Aspergillus fumigatus* のバイオフィルム構築を促進する血清糖タンパク質の同定、第 54 回日本医真菌学会総会、2010 年 10 月 16 日 17 日
- ② 豊留孝仁、渡辺哲、亀井克彦、*Aspergillus fumigatus* バイオフィルム構築を促進する血清成分の同定、第 24 回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会、2010 年 7 月 9 日
- ③ Toyotome T, Watanabe A, Ochiai E, Kamei K, ERK-1/2 and AP-1 activation upon treatment with swollen conidia of *Aspergillus fumigatus*, 第 83 回日本細菌学会総会、2010 年 3 月 28 日 29 日
- ④ Toyotome T, Watanabe A, Ochiai E, Kamei K, The activation of host transcription factor, AP-1, triggered by *Aspergillus fumigatus*, The 17th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM2009), 2009 年 5 月 29 日
- ⑤ 豊留孝仁、渡辺哲、亀井克彦、宿主からの攻撃に対抗する *Aspergillus fumigatus* の戦略-具有する飛び道具と鎧-、第 52 回日本医真菌学会総会、2008 年 9 月 10 日