

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07103

研究課題名(和文) 血中のアスペルギルスのbiofilm形成促進因子の探索とアゾール薬耐性化の抑制

研究課題名(英文) Biofilm promoting factors for aspergillus in human serum and azole resistance of the fungus

研究代表者

亀井 克彦 (KAMEI, KATSUHIKO)

千葉大学・真菌医学研究センター・教授

研究者番号：10214545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト血清中のbiofilm形成促進因子の探索を行なった。まず簡便なbiofilm測定法を確立し、ついで血清の解析により10kDa以下の画分にfetuin Aとほぼ同等の強力なbiofilm形成促進活性を認めた。また、血清中の高密度リポタンパク質(HDL)複合体が*A. fumigatus*の生育を阻害することを発見した。*Aspergillus fumigatus*のbiofilm形成遺伝子の探索では、経時的に同一患者から得られた本菌の解析で、薬剤感受性、biofilm産生能、遺伝子変異を検討した。その結果、biofilm産生に影響する可能性がある遺伝子変異を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、アスペルギルスが感染時に、複数のヒト血清成分を自らのbiofilm形成に利用していることが明らかになったが、同時に、全く予想していなかった一部の血清成分はアスペルギルスに対して抑制的に作用していることも見いだされた。また、比較ゲノム法により、biofilm形成促進に関与する遺伝子候補が確認された。今後、これらの血清中の有効成分の解析やbiofilm形成遺伝子の解析により、難治化及び耐性化の原因であるbiofilm形成の抑制を標的とした全く新しい治療戦略への道が示された。

研究成果の概要(英文)：We searched for biofilm formation-promoting factors of *Aspergillus fumigatus* in human serum. First, a simple biofilm formation assay was newly established. Then using this method, we analyzed human serum to find biofilm formation promoting factors. We found potent activity in the fraction below 10 kDa, and this activity was as intense as that of fetuin A. We also found that high-density lipoprotein (HDL) complexes in serum strongly inhibited the growth of *A. fumigatus*.

In the search for biofilm-forming gene profile in *A. fumigatus*, we collected fungi obtained from the same patients over time and examined their drug susceptibility, biofilm-forming ability, and genetic mutations. As a result, we identified gene mutations with the potentials to significantly suppress biofilm production.

研究分野：医真菌学

キーワード：aspergillus biofilm azole resistance fungus ball serum component

## 1. 研究開始当初の背景

慢性進行性肺アスペルギルス症は *Aspergillus fumigatus* を主たる原因菌とする慢性感染症である。その5年生存率は50~60%とされ、悪性腫瘍に匹敵する予後不良の疾患である。わが国では高齢化やCOPDの増加に伴い、本疾患は今後もさらなる増加が予想されている。本症は抗真菌薬の治療に対して難治性であるが、これは、肺内に biofilm の塊とも言うべき強固な菌球が要塞のように機能しているためと考えられる。一方、近年、欧米各国を中心に、本菌において、アゾール薬に耐性をもつ株の急増が報告されているが、この現象は我が国でも確認されており、事態は深刻さを増している。biofilm が単なる真菌の要塞としての機能を持つのみでなく、その中で耐性菌を生み出す母地としても機能していることが明らかになってきており、本疾患の予後を改善するためには、biofilm の形成機序を明らかとし、その抑制、あるいは破壊する手段の解明が求められている。

## 2. 研究の目的

我々はヒト血清中の fetuin A が *A. fumigatus* の biofilm 形成促進効果を持つことを明らかとしてきたが、血清中には他にも biofilm 形成促進効果を持つ因子の存在が示唆されている。そこで、本研究ではその促進因子の発見を目的とした。一方、本菌は同じ菌種、同じクローン由来でありながらも様々な biofilm 形成能を示す菌株が混在しているものと考えられる。これらに対して比較ゲノム法による解析等を行なうことにより、biofilm 形成に関与する遺伝子群の手掛かりを得ることを目的として解析を進めた。

## 3. 研究の方法

### (1) 血清中の biofilm 産生促進因子の検討

#### ① 簡便な biofilm 定量方法の検討

検討に先立ち、*A. fumigatus* の biofilm 定量方法の改良を目的とした研究を行った。これまでの定量法は主に乾燥重量測定法を採用していたが、大量の菌体を要求し、簡便さに欠けることから、新たな簡便な biofilm 定量法の検討を行った。本法は24ウェルプレートにこれまでと同様に *A. fumigatus* を培養し、biofilm 形成後に上清を回収し、その重量を測定するものである。

#### ② 血清の分画とその分画が誘導する *A. fumigatus* の biofilm 形成評価

血清画分の調製を行った。本研究では過去の予備的検討を基に低分子量画分を標的とした。血清の分画は限外ろ過膜を用いて、保持されないろ液部分を回収することで以降の検討に用いる画分とした。Nominal Molecular Weight Limit (NMWL) が10kDa もしくは3kDa の限外ろ過膜を用いて、ろ液を得た。そのろ液を biofilm 定量実験に用いた。さらに、PD MiniTrap G-10 もしくは G-25 カラムを用いて、ろ液からの脱塩を行った。

#### ③ SDS-PAGE および染色による分画タンパク質の可視化

SDS-PAGE は常法に従って行った。試料として10kDa以下のFBS画分および脱塩後の試料を用いた。トリクロロ酢酸-アセトン法によるタンパク質沈殿を行い、100 $\mu$ L 試料を10倍濃縮した。ゲルの濃度は15%ゲルを使用した。ゲルの染色には銀染色と同程度の感度が得られるゲル-ネガ

タイプ染色キット（ナカライテスク）を用いた。

#### ④高比重リポタンパク質の精製

高比重リポタンパク質（HDL）はHDL Purification Kit（Cell Biolabs, Inc.）を用いてFBSから精製した。HDLのタンパク質濃度をBCA法により決定した。

#### (2)Biofilm形成に関与する遺伝子の探索研究

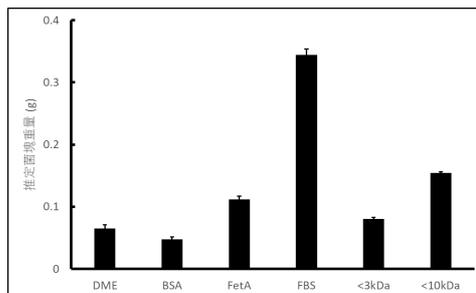
慢性肺アスペルギルス症の同一患者から経時的に喀痰その他によりアスペルギルスの収集を行なう。これらに対して、詳細な同定及びMIC測定を行ない、さらにShort tandem repeat（microsatellite）解析によりクローンの同一性の確認を行なう。その結果、同一クローンであることが証明されているにもかかわらずアゾール系抗真菌薬への感受性が異なる*A. fumigatus*株を収集し、これらについて薬剤感受性とbiofilm生産能との関連を検討した。さらにbiofilm生産能に差が認められた菌群を中心に比較ゲノムによる解析を行なった。

### 4. 研究成果

#### (1)血清中のbiofilm産生促進因子の検討

##### ①簡便なbiofilm定量方法の確立

まず、これまでに乾燥重量測定法を用いて検討してきたダルベッコ改変イーグル培地（DME培地）、これに10%となるようにFBSを添加した培地、5 mg/mLとなるようにウシ血清アルブミン（BSA）を添加した培地、2 mg/mLとなるようにfetuin Aを添加した培地を準備し、*A. fumigatus*分生子を添加し、30時間、37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下にて培養を行った。培養後に上清を回収し、*A. fumigatus*未接種ウェルとの比較から、菌塊重量を推定した。その結果、BSA添加培地ではその菌塊重量は増大せず、fetuin A添加培地では約2倍に、またFBS添加培地では5倍以上の増大が認められた（下図）。これらの傾向はこれまでの乾燥重量測定法と同様であった。本法は

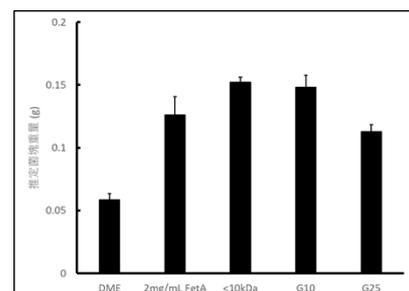


*A. fumigatus*のbiofilm形成について簡便に評価できる他、薬剤感受性などの検討にも応用できると考えられた。本研究ではこれ以降、この方法を用いて検討を行った。

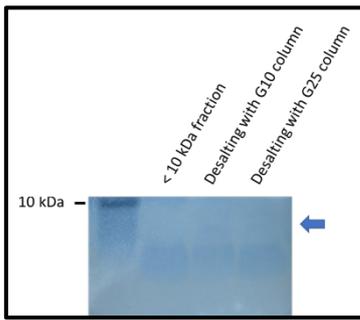
##### ②*A. fumigatus*のbiofilmを誘導するFBS画分

3kDa以下の画分を10%添加した培地では形成された菌塊はDMEとほとんど変わらなかったが、10kDa以下の画分を10%添加した培地ではfetuin Aを添加した培地と同等の菌塊が形成された（左上図）。このことから、3から10kDaのFBS画分にbiofilm形成促進因子が存在すると考えられた。

さらに、塩類の除去を行うためにセファデックス G-10 もしくはG-25脱塩カラムを用いて脱塩を行って検討を行った（右図）。その結果、G-10カラム処理後でも元の画分とほぼ同等の菌塊形成が認められた。一方、G-25カラム処理後で



は菌塊形成に若干の低下が認められた。G-25 カラムでは排除限界が相対分子質量 5000 となっており、一部の biofilm 形成因子が相対分子質量 3000 から 5000（もしくは 3 から 5kDa）の間に存在する可能性が示唆されたが、さらなる検討が必要である。



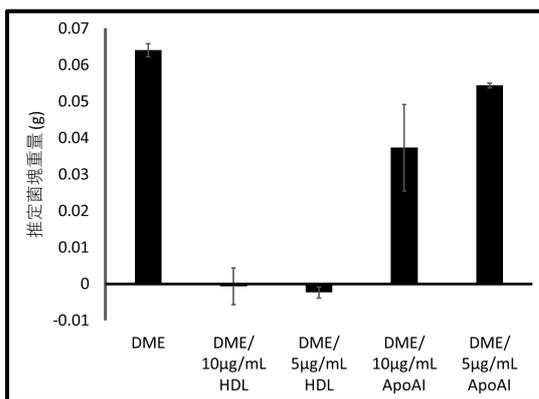
### ③分画の主要タンパク質の可視化

10kDa 以下の FBS 画分を SDS-PAGE により展開して、染色により可視化を試みた。しかしながら、明確なバンドは認められなかった。10kDa 以下の領域（左図、矢印部分）にスメアな染色像が得られたが明確なバンドは認められなかった。今後、この画分に含まれる低分子タンパク質を網羅的に解析することで分画

の主要タンパク質が同定でき、*A. fumigatus* の biofilm 形成促進因子の同定につながると期待している。

### ④HDL の *A. fumigatus* の biofilm 形成抑制につながる生育阻害効果

過去の予備的検討から、apolipoprotein A-I (ApoAI) が *A. fumigatus* 膨化分生子や菌糸と結合するとの予備的結果を得ていた。ApoAI は HDL の主要構成要素であり、HDL が biofilm 形成促進効果を持つのではないかと仮説を立てた。そこで、FBS より HDL を精製し、*A. fumigatus* の



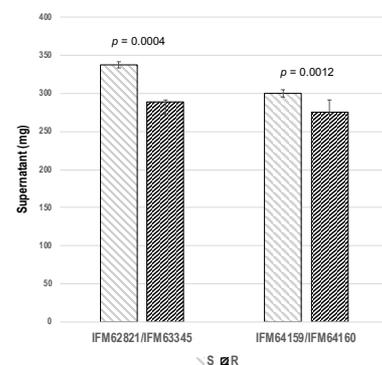
biofilm 形成への影響を検討した。その結果、HDL は強く biofilm 形成を阻害した。顕微鏡下で観察を行うと、菌糸伸長が強く抑制されており、生育自体が強く阻害されていることが明らかとなった。HDL の主要構成要素である ApoAI、コレステロール、およびフォスファチジルコリンの一種 POPC それぞれ単独で添加し、*A. fumigatus* の biofilm 形成を検討したが、これらは biofilm 形成に影響を与えなかった（左図）。

### (2) Biofilm 形成に関与する遺伝子の探索研究

経時的に同一患者から単離されアゾール系抗真菌薬への感受性が異なる同一クローンの *A. fumigatus* 株を 5 組収集し薬剤感受性と biofilm 生産能との関連を検討した。その中で一部の株では耐性株の biofilm 生産能が上昇し（右下図）、そのいずれの耐性株でも *cyp51A* に変異が確認されたことから耐性化遺伝子変異と biofilm 形成能の関連を推測し、Crispr-Cas9 システムにより臨床分離アゾール耐性株の変異 *cyp51A* を野生型に置換したアゾール感性の形質転換体を作成した。しかし、これらと、変異型 *cyp51A* 形質転換体

の biofilm 生産能を比較したところ顕著な差は見られなかった。このことから、アゾール耐性化と biofilm 生産能は直接的な関連は少ないものと推測された。

一方、同一患者から経時的に単離された感性株の間で biofilm 生産能を比較したところ、同一クローンでありながら biofilm の生成量が増加している株を認めた。このことから、biofilm



産生に直接関与する因子の存在が推測された。biofilm 生産能に変化が見られたシリーズのうち、アゾール系抗真菌薬への感受性にも変化が見られた 2 組で、全ゲノムシークセンスデータをもとに SNP 解析を行った (Table 1)。アミノ酸置換を伴う変異は、Cyp51A 以外に共通のタンパク質上には確認されなかった。興味深い変異として糸状菌の二次代謝においてグローバルレギュレーターとして働く LaeA をコードする領域に stop コドンを導入する変異 (86<sup>th</sup> Gln to Stop) が確認された。LaeA と Biofilm 生産の関連性についてはいくつか報告されている。今回確認された変異が Biofilm 生産に影響しているか解析を進めている。また、比較ゲノム解析をさらに進め InDel や大規模な欠失や挿入の有無の確認する予定である。

Table 1 比較ゲノムによる SNP 解析

Variant	SNP Numbers	
	63345(R) vs 62821(S)	64160(R) vs 64159(S)
Missense variant	26	2
Stop gained	6	0
Stop lost & splice region varian	1	0

(R) アゾール耐性株, (S) 感性株

Missense variant: アミノ酸置換が起こる変異

Stop gained: Stop codon が導入される変異

Stop lost & splice region variant: スプライシングが変化する変異

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Jun Iwahashi, Katsuhiko Kamei, Hiroshi Watanabe	4. 巻 26
2. 論文標題 Disruption of <i>Aspergillus fumigatus</i> biofilm by <i>Streptococcus pneumoniae</i> : mycelial fragmentation by hydrogen peroxide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 831-837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takeda Keita, Suzuki Junko, Watanabe Akira, Matsuki Mei, Higa Katsuyuki, Inoue Eri, Akashi Shunsuke, Shimada Masahiro, Kawashima Masahiro, Ohshima Nobuharu, Fukami Takeshi, Masuda Kimihiko, Yamane Akira, Tamura Atsuhisa, Nagai Hideaki, Matsui Hirotooshi, Tohma Shigeto, Kamei Katsuhiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Species identification, antifungal susceptibility, and clinical feature association of <i>Aspergillus</i> section <i>Nigri</i> isolates from the lower respiratory tract	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Mycology	6. 最初と最後の頁 310 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mmy/myz072	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 Arai Teppei, Majima Hidetaka, Watanabe Akira, Kamei Katsuhiko	4. 巻 64
2. 論文標題 A Simple Method To Detect Point Mutations in <i>Aspergillus fumigatus</i> cyp51A Gene Using a Surveyor Nuclease Assay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 pii: e02271-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.02271-19	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 Harada Sohei, Ohkushi Daisuke, Nakano Kenji, Mitani Hiroki, Yamamoto Yutaka, Kamei Katsuhiko, Hayama Brian	4. 巻 26
2. 論文標題 Fatal invasive pulmonary aspergillosis caused by voriconazole-resistant <i>Aspergillus tubingensis</i> in a patient with solid tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 301 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.10.022	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 Chihara Yuria, Tanaka Yutaka, Izumi Minoru, Hagiwara Daisuke, Watanabe Akira, Takegawa Kaoru, Kamei Katsuhiko, Shibata Nobuyuki, Ohta Kazuyoshi, Oka Takuji	4. 巻 5
2. 論文標題 Biosynthesis of (1 5)-Galactofuranosyl Chains of Fungal-Type and O-Mannose-Type Galactomannans within the Invasive Pathogen <i>Aspergillus fumigatus</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 mSphere	6. 最初と最後の頁 pii: e00770-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mSphere.00770-19	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 Toyotome Takahito, Arai Teppei, Watanabe Akira, Kamei Katsuhiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Detection of substitutions at 98th, 121st, and 289th amino acid residues in Cyp51A using cycling probes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Mycology Journal	6. 最初と最後の頁 7 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3314/mmj.19-00014.	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 Takahashi-Nakaguchi A, Sakai K, Takahashi H, Hagiwara D, Toyotome T, Chibana H, Watanabe A, Yaguchi T, Yamaguchi M, Kamei K, Gono T	4. 巻 20
2. 論文標題 <i>Aspergillus fumigatus</i> adhesion factors in dormant conidia revealed through comparative phenotypic and transcriptomic analyses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Microbiol	6. 最初と最後の頁 e12802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cmi.12802	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 Toyotome T, Hagiwara D, Watanabe A, Kamei K	4. 巻 56
2. 論文標題 A simple method to detect the tandem repeat of the cyp51A promoter in azole-resistant strains of <i>Aspergillus fumigatus</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Mycol	6. 最初と最後の頁 1042 ~ 1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mmy/myx149	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 Hagiwara D, Arai T, Takahashi H, Kusuya Y, Watanabe A, Kamei K	4. 巻 24
2. 論文標題 Non-cyp51A Azole-Resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> Isolates with Mutation in HMG-CoA Reductase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Emerg Infect Dis	6. 最初と最後の頁 1889 ~ 1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2410.180730	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 Hagiwara D, Takahashi H, Takagi H, Watanabe A, Kamei K	4. 巻 59
2. 論文標題 Heterogeneity in Pathogenicity-related Properties and Stress Tolerance in <i>Aspergillus fumigatus</i> Clinical Isolates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Mycol J	6. 最初と最後の頁 E63 ~ E70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3314/mmj.18-00007	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 Toyotome T, Hamada S, Yamaguchi S, Takahashi H, Kondoh D, Takino M, Kanesaki Y, Kamei K	4. 巻 26
2. 論文標題 Comparative genome analysis of <i>Aspergillus flavus</i> clinically isolated in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 DNA Res	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/dnares/dsy041	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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 武田啓太, 鈴木純子, 渡辺哲, 平野悠太, 比嘉克行, 池田みき, 伊藤修士, 日下圭, 成本治, 山根章, 永井英明, 松井弘稔, 亀井克彦
2. 発表標題 下気道検体での <i>Aspergillus Section Nigri</i> の細菌学的・臨床的特徴
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鮎稔隆, 大西涼子, 加藤達男, 村上啓雄, 渡辺哲, 亀井克彦
2. 発表標題 当院で慢性肺アスペルギルス症より分離された <i>A. fumigatus</i> のアゾール感受性の現況
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新居鉄平, 馬嶋秀考, 鎗田響子, 渡辺哲, 亀井克彦
2. 発表標題 同一患者から単離された遺伝背景の異なる <i>Aspergillus fumigatus</i> について
3. 学会等名 第40回関東医真菌懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新居鉄平, 萩原大祐, 高橋弘喜, 楠屋陽子, 渡辺哲, 亀井克彦
2. 発表標題 ゲノム比較解析によるnon-cyp51Aアゾール耐性 <i>Aspergillus fumigatus</i> における新規耐性因子の探索
3. 学会等名 真菌症フォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬嶋秀考, 新居鉄平, 渡辺哲, 宮崎泰成, 亀井克彦
2. 発表標題 <i>Aspergillus. fumigatus</i> 環境株における遺伝子多型とアゾール感受性
3. 学会等名 真菌症フォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅山隆, 新居鉄平, 渡辺哲, 犬飼達也, 亀井克彦, 宮崎義継
2. 発表標題 non-Cyp51A型アゾール耐性HMG1変異のAspergillus fumigatusにおける直接検証: 新技術CRISPR/Cas9ゲノム編集の導入
3. 学会等名 真菌症フォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬嶋秀考, 新居鉄平, 渡邊哲, 宮崎泰成, 亀井克彦
2. 発表標題 Aspergillus fumigatus 臨床感性株と環境株における遺伝子多型
3. 学会等名 第63回日本医真菌学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田啓太, 鈴木純子, 渡邊哲, 永井英明, 松井弘稔, 亀井克彦
2. 発表標題 Aspergillus species 臨床分離での形態学的診断と遺伝子学的診断の比較
3. 学会等名 第63回日本医真菌学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新居鉄平, 萩原太祐, 高橋弘喜, 楠屋陽子, 渡邊哲, 亀井克彦
2. 発表標題 HMG-CoA reductase に変異を有するnon-cyp51Aアゾール耐性Aspergillus fumigatus
3. 学会等名 第63回日本医真菌学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Majima Hidetaka, Arai Teppei, Watanabe Akira, Kamei Katsuhiko
2 . 発表標題 D430G mutation of CYP51A in Aspergillus fumigatus causes azole-resistance
3 . 学会等名 9th Advances Against Aspergillosis and Mucormycosis ( 国際学会 )
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Arai Teppei, Umeyama Takashi, Inukai Tatsuya, Watanabe Akira, Miyazaki Yoshitsugu, Kamei Katsuhiko
2 . 発表標題 Hmg1 mutation conferring multi-azole resistance in Aspergillus fumigatus
3 . 学会等名 9th Advances Against Aspergillosis and Mucormycosis ( 国際学会 )
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Majima Hidetaka, Arai Teppei, Watanabe Akira, Yaguchi Takashi, Miyazaki Yoshitsugu, Kamei Katsuhiko
2 . 発表標題 Analysis of cyp51A polymorphisms of Aspergillus fumigatus in Japan
3 . 学会等名 9th Advances Against Aspergillosis and Mucormycosis ( 国際学会 )
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Zhao Shu, Fortwendel Jarrod R, Watanabe Akira, Gibbons John G
2 . 発表標題 Genome Wide Association Study (GWAS) for antifungal sensitivity in the 84 opportunistic pathogen Aspergillus fumigatus
3 . 学会等名 9th Advances Against Aspergillosis and Mucormycosis ( 国際学会 )
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 亀井克彦
2. 発表標題 真菌症の現状とその診断ツール
3. 学会等名 第3回質量分析により変貌する臨床検査の最前線（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井克彦
2. 発表標題 深在性真菌症における診断と治療のpitfalls
3. 学会等名 第18回関東深在性真菌症研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Anazawa, Katsuhiko Kamei, Daisuke Hagiwara, Kyoko Yarita, Misako Ohkusu, Shota Murata, Akira Watanabe, Koichiro Tatsumi
2. 発表標題 Aspergillus fumigatus strains isolated from a single sputum of a chronic aspergillosis patient showed various susceptibilities to azoles
3. 学会等名 Global Network Forum on Infection and Immunity 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤村佳絵、亀井克彦、豊留孝仁
2. 発表標題 フェチュインのシアル酸が Aspergillus fumigatus の生育及び菌糸への結合に及ぼす影響
3. 学会等名 第62回日本医真菌学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	渡邊 哲  (Watanabe Akira)		
研究協力者	矢口 貴志  (Yaguchi Takashi)		
研究協力者	村長 保憲  (Muraosa Yasunori)		
研究協力者	豊留 孝仁  (Toyotome Takahito)		
研究協力者	萩原 大祐  (Hagiwara Daisuke)		

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
---------	---------