

微生物保存機関巡り (18)

帝京大学医真菌研究センター (機関略号：TIMM)

はじめに

帝京大学医真菌研究センター (Teikyo University Institute of Medical Mycology, 以下 TIMM) は、我が国における医真菌学および関連領域における研究ならびに教育の向上、さらには国際交流の推進を目的として、1983年10月に帝京大学医学部に付置設立された。その後、帝京大学の付置研究施設として改組し、現在に至る。TIMMが推進している活動の内容は多岐にわたっているが、その主軸となっているのは、「ヒトおよび動物に対して病原性を示す真菌株 (病原真菌株) の収集、保存ならびに分譲事業」である。TIMMは1984年に日本微生物株保存連盟 (JFCC) に加盟し、主に東京大学医学部細菌学教室 (TUM) および金沢医科大学皮膚科学教室 (KMU) より移管された真菌株を基本骨格とするカルチャーコレクション (TIMMコレクション) の整備を進めてきた。TIMM設立当初から現在に至るまで、真菌症の脅威は拡大の一途を辿っており、それに伴って病原真菌に対する関心も高まりを見せている。このような背景の下、TIMMコレクションはその規模を拡大し続け、コレクションを構成する真菌株の数は2009年末の時点で9000株以上 (酵母: 約6500株, 糸状菌: 約3200株など) にのぼっている (図1)。TIMMコレクションに関する特筆すべき事項として、TIMMに寄せられてきた病原真菌株の多くが、我が国固有の微生物資源といえる臨床分離株である点が挙げられる。したがって、これらのコレクションは現在も急速な拡大



図1 TIMMコレクションの一部が保存されている菌株保存室。その他、菌株を保存するための専用のディープフリーザーを複数所有している。

を続けている病原真菌の分類・系統学的研究はもとより、これらの真菌に起因する真菌症の疫学、病因論、免疫学、診断法および化学療法など、多方面の研究に必須となる貴重な研究資源となっている。

真菌株コレクションを活かした研究活動

先に述べたように、TIMMは多様な臨床分離病原真菌株を中心に、医療・学術の両面において価値の高い真菌株の収集、保存ならびに分譲を約30年間にわたって進めてきた。病原微生物を安全に取り扱うことのできる設備、知識ならびに技術をもつ大学、公的研究機関、医療機関、企業の研究所などに対して、これらの真菌株コレクションは積極的に分譲されており、医療や産業分野の研究、とりわけ感染症対策上の研究に役立てられている。

一方、外部機関への真菌株の分譲活動と並行して、TIMMでは医真菌学および関連領域に関する研究活動に取り組んでいる。活動の範囲は化学療法を中心に、生理・生化学、免疫学、分子生物学、形態学など、多岐にわたっている。主軸である化学療法の分野においては、抗真菌薬に関する基礎的・応用的研究が極めて重要な位置を占めている。TIMMは、抗真菌薬の薬効評価を中心とする前臨床段階の研究における我が国で唯一の専門研究機関として、例えば、新規抗真菌薬の開発過程において、候補物質の薬効評価に関わる試験項目に関する臨床試験成績の予測や用量設定に必要な基礎的データの提供を行ってきた。1984年のtioconazoleを出発点に、現時点で (内用、外用を含め) 10種類を超える抗真菌薬の前臨床試験に関与した実績がある。TIMMが抗真菌薬に関する信頼性の高い解析結果を長期間にわたって提供し続けることができた背景には、貴重な臨床分離株に富むTIMMコレクションを利用して独自に培ってきた抗真菌薬に関する基礎的研究ノウハウの蓄積がある。例えば、本コレクションを構成する臨床分離株の中には表現形質が標準株のそれと異なる真菌株が数多く含まれている。このような株に対して *in vitro* および *in vivo* 条件下で行ってきた数多くの抗菌活性試験の結果は、我が国における抗真菌薬の感受性試験法を構築し、標準化していく過程で役立てられてきた。こうした地道な成果の蓄積に基づいて、現在のTIMMは特定の試験項目に関する委託研究の他、新規薬剤の探索からライセンス導入、基剤・製剤の選定と臨床試験、さらには市販後調査に至る一貫した研究開発を行っている。また、TIMMでは真菌株のコレクションを利用して実験用動物への感染・病態形成モデルを構築してきた。TIMMコレクションは同一の菌種でありながら表現形質に違いのある真菌株を多数含んでいる。このような利点を活かして、構築したい病態に、より適した株を使用した信頼性の高い (安定した) 動物実験モデル

の構築に成功している。例えば、重篤な真菌症を引き起こす *Candida albicans* や *Aspergillus fumigatus* については、マウスを用いた口腔、食道、肺などへの感染・病態形成モデルを確立している (Takakura *et al.*, 2003; Tansho *et al.*, 2006; Ishibashi *et al.*, 2007)。また、患者数の面で世界最大の真菌症である皮膚糸状菌症 (白癬) については、本症の重要な原因菌の一つである *Trichophyton mentagrophytes* を用いて、モルモットにおける体部白癬や足白癬の病態形成モデルを確立している (Itoyama *et al.*, 1997)。これらのモデルは、臨床の場で実際に使用されている抗真菌薬や新規抗真菌薬の候補物質の他、抗真菌活性を示す生理活性物質の薬効評価試験などに数多く使用されてきた。また、抗真菌薬の作用メカニズムや真菌症の病態形成に関する分子メカニズムを解析するためのツールとしても利用されている。このような解析を通して得られた知見は、その後の臨床試験や抗真菌薬の開発などに役立てられており、真菌症の治療、予防に貢献している。

おわりに

現在、TIMM が管理・保存している真菌株のコレクションは 9,000 株を超えており、他の機関が保有する微生物のカルチャーコレクションと比較しても遜色のない規模といえる。コレクションの規模は今後も拡大していくであろう。TIMM コレクションについて最も特筆すべき点は、国内の臨床症例から病原菌として分離された臨床分離株を中心にコレクションが構成されており、その中に表現形質が標準株と異なる真菌株が多数含まれている点である。特に抗真菌薬に対する感受性の異なる真菌株を保有している点については、耐性株に対する対策、耐性化機構の解析をはじめ、临床上重要な意味をもつ。抗真菌薬の開発に携わる製薬企業などでは、臨床の現場で分離されてくる臨

床分離株を入手することが年々困難な状態になりつつある。したがって、臨床分離株を多数保有する TIMM コレクションは、我が国にとって極めて重要度の高い知的財産となっていくものと考えられる。

参考文献

Ishibashi, H., Uchida, K., Nishiyama, Y., Yamaguchi, H. & Abe, S. 2007. Oral administration of itraconazole solution has superior efficacy in experimental oral and oesophageal candidiasis in mice than its intragastric administration. *J. Antimicrob. Chemother.* **59**: 317-320.

Itoyama, T., Uchida, K. & Yamaguchi, H. 1997. Therapeutic effects of omoconazole nitrate on guinea-pigs experimentally infected with *Trichophyton mentagrophytes*. *J. Antimicrob. Chemother.* **39**: 825-827.

Takakura, N., Sato, Y., Ishibashi, H., Oshima, H., Uchida, K., Yamaguchi, H. & Abe, S. 2003. A novel murine model of oral candidiasis with local symptoms characteristic of oral thrush. *Microbiol. Immunol.* **47**: 321-326.

Tansho, S., Abe, S., Ishibashi, H., Torii, S., Otani, H., Ono, Y. & Yamaguchi, H. 2006. Efficacy of intravenous itraconazole against invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic mice. *J. Infect. Chemother.* **12**: 355-362.

(帝京大学医真菌研究センター 山田 剛)

連絡先：〒192-0395 東京都八王子市大塚 359

帝京大学医真菌研究センター

Eメール：tsyamada@main.teikyo-u.ac.jp

電話：042-678-3256 FAX：042-674-9190