

コラム「ヒト病原真菌」番外編

西村和子

獨協医科大学医学部微生物学 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

Fungi pathogenic for humans-Appendix

Kazuko Nishimura

Department of Microbiology, Dokkyo Medical University School of Medicine
880 Kitakobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan

日本微生物資源学会第20回大会では日本微生物資源学会の名誉会員に御推薦いただき、鈴木健一朗会長(当時)および会員の皆様に厚く御礼申し上げます。

筆者は現役時代、千葉大学真菌医学研究センターにてヒト感染性真菌類の系統分類、生態を研究対象とした関係で臨床分離株と病原真菌種の環境分離菌の収集保存に関わっていました。その縁で1989年に本学会個人会員となり、1998年から理事、2001年から2期会長を務めさせて頂きました。その間、学会に対して貢献をしたという実感はありませんが、あえて言えば、1999年には第6回大会実行委員長、2004年に開催されたWFCC-10のlocal committee(委員長は渡邊信博士)の委員として働いた事くらいです。任期中に学会のウェブサイトが公開され、初めて会長挨拶を掲載、その後は歴代の会長のpresident talkが掲載されるようになりました。私の挨拶の冒頭のフレーズが現在も同サイトの冒頭“Welcome to JSCC”に残っています。もしかしたら、これが唯一のささやかな貢献であったかも知れません。しかしながら、理事や会長職にあったためにNITE-BRCや理研JCMのBRC移行時の運営委員、プロジェクト審査などをさせて頂き、2001年の文科省振興調整費「病原真菌・放線菌遺伝資源整備の国際的拠点のための基盤整備」、2002年に開始されたナショナルバイオリソースプロジェクト「病原微生物」を立ち上げる事ができました。これらの活動は本学会に関係していたからこそ、なし得たものです。個人的には医真菌学会や菌学会の枠を越えて、広く微生物学全体を概観する機会を与えられ、深く感謝しております。広く種々の微生物学分野の研究者の知遇を得た事も幸いでした。

私は2006年3月に定年後も宮治 誠千葉大学名誉教授と臨床分離株の学術資料作りのビジネスを続けておりますが、2011年には獨協医科大学微生物学講座の特任教授として、増田道明教授と同研究生と感染性微細藻類*Prototheca*について共同研究を始めました。病原真菌の枠を躊躇なく越えたのは本学会に関係していたお蔭です。

Prototheca (Krüger, 1894) は Trebouxiophyceae, Chlorellales, Chlorellaceae に属し、本属には現在6種が認められています。タイプ種 *P. zopfii* (Krüger, 1894) は1952年にウシ乳房炎の原因として記録されて以来、主要原因の一つとして世界中の酪農業の問題になっています。稀にイヌの腸炎、全身感染を起こします。ヒトのプロトテカ症は1964年に初めて報告され、原因の多くは *P. wickerhamii* (Tubaki & Soneda, 1959) で、*P. zopfii* も症例から分離され (Todd *et al.*, 2012)、最近では *P. cutis* が加わりました (Satoh *et al.*, 2010)。皮膚感染が主ですが、関節、抵抗が弱くなった患者には内臓、血液など全身感染を起こし、死亡例もあります。

P. wickerhamii は人工培地で酵母様に生育し、自然界では樹液、河川水、汚水などに広く生息し、生活環境、ヒトの糞便などからも分離されています。椿啓介先生と曾根田正己先生は Dr. Wickerham からアメリカ、イリノイ州のある家庭のトイレ排水から分離された酵母様菌を譲り受け、*Prototheca* 属の新種として1959年に記載されました。集落は白色、黄白色、灰白色、クリーム状で、臨床検査で汎用されている呈色反応による病原酵母用の分離培養・鑑別培地ではある種のカンジダ酵母と識別できません。細胞の形、増

殖様式はクロレラにそっくりで、光合成をしない heterotroph である事以外、生活史は同じです (図 1)。病巣部では通常の真菌用染色に染まる酵母形あるいは数胞子を内蔵する大型の袋状細胞として現れるので、クリプトコッカスその他の酵母感染やコクシジオイデス症との病理組織学的鑑別が問題になります (西村, 2010)。

私達は遺伝子同定の開発を目指して、本種の rRNA の研究を始めたところ、他のプロトテカ種に比べて構造の特異性が明らかになってきました。SSU に関してはタイプ株の多型が知られて (Ueno *et al.*, 2007)、臨床分離株との相同性は低い現状です。ITS、LSU、特に ITS 領域において単一株内の多型が著しく、各株の分子クローン群の分布はランダムではなく分離地と関係している事が解ってきました (廣瀬ら, 2012; Hirose *et al.*, 2013)。更に、生活史、生化学的性状、病原性は同じでもリボソーム遺伝子の 3 領域の構造が異なる株も見つかりました (廣瀬ら, 2013)。最初の研究課題から次々に疑問が生まれ、広がりを見せています。

研究を進めるにあたって、本属各種と遺伝子型のタイプ株は、IFM (千葉大学真菌医学研究センター)、理研 BCR-JCM, SAG (The Culture Collection of

Algae at the University of Göttingen, Germany), あるいは ATCC (American Type Culture Collection) から分譲を受けましたが、問題は臨床分離株の収集でした。IFM の 7 株, JCM の海外産 2 株, ATCC の 1 株がアクセス可能なすべてで、個人的な関係で国内産 2 株を頂く事ができました。地域依存性の遺伝子多型が想定されたので、分子疫学研究と分子同定・診断の開発には海外産の臨床分離株が必要なのですが、国内外の藻類専門のカルチャーコレクションにはヒト分離株は保存されていません。研究の大きなネックとなっています。菌類保存機関でも少数保存していますが、重複している事が多いのです。ATCC, CBS, NCPF (National Centre for Pathogenic Fungi, UK) 等海外では病原真菌の保存は充実しています。マラリア原虫など病原原虫に関するパスツール研、熱帯医学関係の研究所 (長崎大学の熱帯医学研など) が対応しています。酵母様であるが菌類ではない、原虫でもない、藻類ではあるがヒト病原性がある *P. wickerhamii* は多くの専門保存機関のターゲットから外れ、NCPF 以外は積極的な収集保存の対象になっていないようです。幸い、日本では、国内から記載された *P. wickerhamii* と *P. cutis* のタイプ株は国内に存在し、日本産臨床分離株もある程度まとまった株を確保できまし

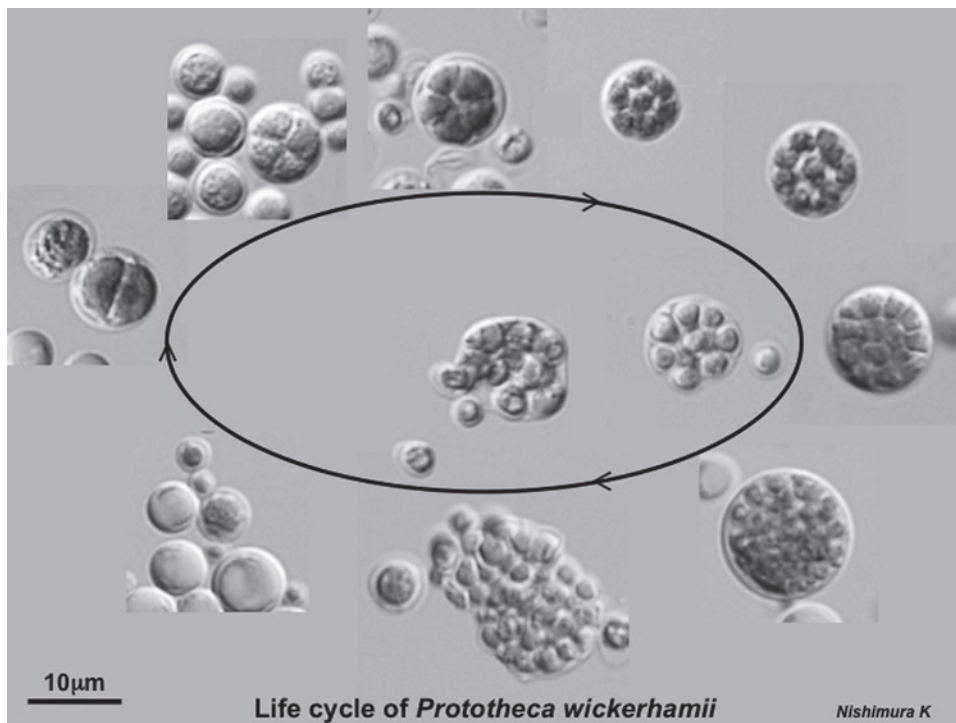


図 1

た。ヒト病原性プロトテカカの保存は本邦が最も充実しています。

本学会には23の研究所や大学のバイオリソースリソース関連部門や講座が機関会員となって収集・保存・分譲を担っています。システム化された業務体制を整備している機関会員はむしろ少なく、歴代の研究者が研究活動のかたわら整備したカルチャーコレクションが多いので、個性的な微生物種が多いという特徴があります。組織の改組や研究者の交代で消滅し兼ねない脆弱性がありますし、人材、費用という点も効率的とは言えません。しかしながら、菌種、学術や開発に汎用されている株、タイプ株の品揃えは専門機関が担い、中小の特徴的なカルチャーコレクションが相補っている現状は日本のバイオリソース事業の特徴、特長ではないでしょうか。統合、集中化ばかりが良いとは言えません。

海外の藻類保存機関では獣医学的に重要な *P. zopfii* について充実した保存を行っているので、人獣共通病原体という観点からもヒト病原性プロトテカカの保存にも力を入れて欲しいと願っています。また、微生物の分類カテゴリーとは別に生理、生態、機能、病理等も加味した横断的な、病原真核微生物という括り方も収集保存には必要かと考えている次第です。最後に、本学会の益々の御発展をお祈り申し上げますと共に、執筆の機会を頂いた編集委員会に御礼申し上げます。

文 献

廣瀬教志, 西村和子, 増田道明 2012. プロトテカ rDNA 領域の構造解析とその臨床的・生物学的意義 (抄録). *Med. Mycol. J.* **53** (Suppl 1) : 90.
 廣瀬教志, 西村和子, 増田道明 2013. 病原藻類

Prototheca の種間別における rDNA PCR の有用性と新種の発見. 第34回関東医真菌懇話会, 東京, 2013年6月1日.

Hirose, N., Nishimura, K., Inoue-Sakamoto, M. & Masuda, M. 2013. Ribosomal internal transcribed spacer of *Prototheca wickerhamii* has characteristic structure useful for identification and genotyping. *PLoS ONE* accepted on Oct. 10th, 2013.

Krüger, W. 1894. Kurze Charakteristik einiger niederer Organismen im Saftflusse der Laubbäume. *Hedwigia* **33**: 241-266.

西村和子 2010. コラム「ヒト病原真菌」5. *日本微生物資源学会誌* **26** : 143-146.

Satoh, K., Ooe, K., Nagayama, H., Makimura, K. 2010. *Prototheca cutis* sp. nov., a newly discovered pathogen of protothecosis isolated from inflamed human skin. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **60**: 1236-1240.

Todd, J.R., King, J.W., Oberle, A., Matsumoto, T., Odaka, Y., Fowler, M., Pore, R.S., Shahan, T.A., Yin, L. & Sanusi, I.D. 2012. Protothecosis: report of a case with 20-year follow-up, and review of previously published cases. *Med. Mycol.* **50**: 673-689.

Tubaki, K. & Soneda, M. 1959. Cultural and taxonomic studies on *Prototheca*. *Nagaoa (Mycol. J. Nagao Inst.)* **6**: 25-34.

Ueno, R., Huss, V.A., Urano, N. & Watabe, S. 2007. Direct evidence for redundant segmental replacement between multiple 18S rRNA genes in a single *Prototheca* strain. *Microbiology* **153**: 3879-3893.