

研究助成 2019 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 臨床感染症学分野
氏 名	高園 貴弘
研究テーマ	Galactosaminogalactan をターゲットとした肺アスペルギルス症の新規診断・治療法の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

【目的】

本研究は、*Aspergillus* 属に比較的特有な細胞壁構成成分である Galactosaminogalactan (GAG : Galactose と N-acetylgalactosamine (GalNAc) からなる線状のポリサッカライド) をターゲットとした肺アスペルギルス症の新たな診断法、バイオフィーム阻害薬を開発し、より特異度の高い診断を可能とし、かつこれまでにない作用機序による治療法の開発を目指すものである。

【研究手法と成果】

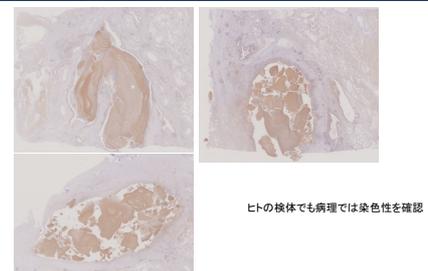
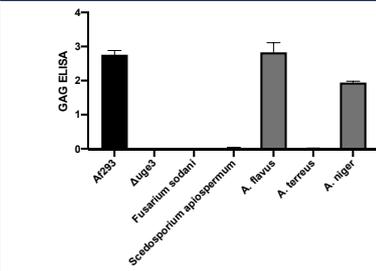
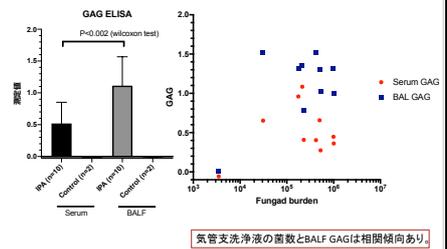
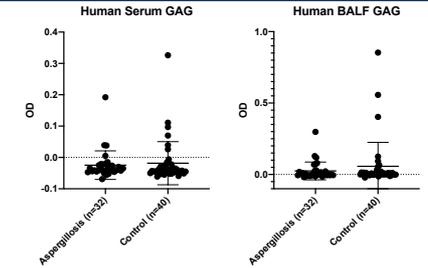
申請時の研究成果として、マウスでの GAG ポリクローナル抗体での菌糸の染色性を示していたが、下記の予定で記載していた。それぞれの検討内容については、下記の通りである。

1. GAG の体内ヒト慢性肺アスペルギルス症症例の肺における分布病態解析。図 1 の様に、臨床の単純性肺アスペルギローマの手術症例の検体においても、菌球に高度の集積を認めた。

2. GAG 抗体の菌種による反応、交差反応の確認 (図 2)
 前述抗体を用いた ELISA での検討では、GAG ノックアウト株 (Δ uge3) は陰性で、他の菌種との交差反応は認められなかった。

3. ELISA 法での診断法の確立

侵襲性肺アスペルギルス症マウスモデルを作成し、感染後に採取した血清、BALF の検体では肺内生菌数に比例し、比較的良好な反応を示した。(図 3) 一方で、人の慢性肺アスペルギルス症症例の血清、BALF を用いて検討した結果、疾患群、コントロール群ともに、ほとんどシグナルを検出できなかった (図 4) 。ヒトの検体では検出できなかった理由として、慢性の病型であり菌数が少なかった、抗体の感度が低かった、阻害物質が含まれていた、検体冷凍保存による抗原の変性、遊離 Deacetylated GAG を検出できていなかったなどの可能性が考えられた。現在、高感度を示すモノクローナル抗体を選定するために、再度うさぎに免疫し、抗体を精製している。【今後の方針】高感度のモノクローナル抗体で同様の実験を行う。また、高感度の検出法として、表面プラズモン励起増強蛍光分光 (SPFS) 免疫測定法を用いる予定としている。

図1 臨床病理検体(肺アスペルギローマ症例)での免疫染色

図2 ノックアウト株での確認、他菌種との交差反応評価

図3 GAG ELISAでの検出 侵襲性肺アスペルギルス症マウス 血清、気管支洗浄液 (BALF)

図4 GAG ELISAでの検出 慢性肺アスペルギルス症 患者さん検体ストック 血清、気管支洗浄液 (BALF)


2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年3月	Candida and Candidiasis 2021, Takahiro Takazono, The bacterial glycoside hydrolase PslG inhibits Candida albicans biofilm formation in vitro and in vivo
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		