

審査の結果の要旨

氏名 田宮 浩之

本研究はアスペルギルス属の病原因子と考えられている mycotoxin を含む二次代謝産物について、その病態への関与を明らかにするため、(1) *Aspergillus fumigatus* とその関連菌 3 種の間、(2) アスペルギルス症の各病態 (侵襲性・慢性・アレルギー性) 株の間、(3) 同一慢性壊死性肺アスペルギルス症 (CNPA) 患者由来の 3 株 (増悪前後) 間でそのプロファイルの差異を解析し、あわせて薬剤感受性についても検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. *A. fumigatus* 及びその関連菌について、各菌が異なる代謝産物プロファイルを持つことを示した。*A. fumigatus* では培養上清、分生子いずれにおいても関連菌と比較し多種の代謝産物が検出された。培養上清中の 8 種類 (fumagillin, fumigaclavine C, fumiquinazoline A/B・D、fumitremorgin C, gliotoxin, pyripyropene A・S) 及び分生子中の 7 種類 (fumagillin, fumigaclavine A・C, fumiquinazoline A/B・D・F/G, fumitremorgin C) の物質は、*A. fumigatus* において他の 2 種の関連菌 (*A. lentulus* 及び *A. udagawae*) より有意に多く検出された。関連菌の侵襲性感染症は *A. fumigatus* と比べ空間的に連続した箇所へ進展し、かつ慢性の経過を辿る傾向があることが知られている。すなわち、*A. fumigatus* は関連菌と比較し血行性に播種しやすいと解釈でき、*A. fumigatus* と関連菌の間で検出頻度が異なったこれらの代謝産物は、播種性の進展に関わっている可能性が示唆された。
2. アスペルギルス症との関連が最もよく研究されている mycotoxin のひとつである gliotoxin については、*A. fumigatus* の培養上清中に認められたものの、他の関連菌 2 種からはほとんど検出されなかった。関連菌においては gliotoxin 以外の要素が病原性発揮に関与していることが示唆された。
3. *A. fumigatus* の臨床分離株のうち、分生子中の fumigaclavine B は侵襲性株において、アレルギー性株よりも有意に多く検出された。また有意差は認めなかったものの、培養上清中における helvolic acid と methyl-sulochrin、分生子中における sphingofungin D は侵襲性株と慢性株のみに検出され、アレルギー性株からは全く検出されなかった。病態ごとに検出される代謝産物プロファイルに違いが認められ、ある種の mycotoxin が特定の病態を惹起しやすいという可能性 (病原体側の要因の存在) が示唆された。

4. 短期間に増悪を来した CNPA 患者から得られた 3 株の *A. fumigatus* の間での違いを検討では、培養上清における 3 種類の物質 (fumigaclavine A、fumiquinazoline D、methyl-sulochrin) は安定期 2 株には認められず、増悪後の 1 株のみから検出された。本症例においては増悪を来した期間に宿主の免疫状態が大きく変化するような出来事がなく、この増悪は微生物側の要因によるものである可能性があり、これらの物質は病態の増悪に寄与したことが疑われた。
  
5. イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾールの 3 種の抗真菌薬においては、*A. fumigatus* に対して関連菌は 3 種とも低感受性を示した。感受性株と耐性株の間の比較では、イトラコナゾールにおいては有意差を認める二次代謝産物はみられなかった。ボリコナゾールでは分生子において pyripyropene E・O・S が耐性株の過半数から検出される一方、感受性 3 株からは認められなかった。

以上、本論文は *A. fumigatus* 及び関連菌に関する解析から、その二次代謝産物プロファイル及び薬剤感受性の差異を明らかにした。本研究はアスペルギルス症での種々の臨床病態の違いにおける二次代謝産物の関与の可能性を示すものであり、アスペルギルス症における新たな病原因子の解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。