

## 第8節 真菌医学研究センター



写真2 12 8 1

### 第1項 沿 革

#### (1) 概 略

1946年9月10日、千葉医科大学附属腐敗研究所が新設され、その後、千葉大学附置腐敗研究所、生物活性研究所、真核微生物研究センター、真菌医学研究センターと改組されてきた。以下に真菌医学研究センター設置までの沿革の概略を示す。

1946年9月10日 千葉郡津田沼町大久保の旧陸軍習志野学校跡地（現習志野市泉町）に千葉医科大学附属腐敗研究所が設立された。

1949年5月31日 千葉大学附置腐敗研究所となった。

1973年9月29日 生物活性研究所に改組された。

1977年10月15日 千葉大学亥鼻キャンパスに研究所建物を新営、移転した。

- 1979年 5月31日 千葉大学30周年。
- 1987年 5月21日 生物活性研究所が廃止・転換となり、全国共同利用施設・真核微生物研究センターが設置された。
- 1997年 4月 1日 真核微生物研究センターが廃止・転換となり、全国共同利用施設・真菌医学研究センターが設置された。

## (2) 生物活性研究所から真核微生物研究センターへの改組

学術審議会は1984年2月6日、かねて文部大臣より諮問のあった学術研究体制の改善のための基本的施策について答申を行った。この答申は重点的研究の推進、社会的要請への対応、国際交流と協力等について提案を行い、大学附置研究所については共同研究を推進することが要請された。千葉大学については1983年度より総合大学院に関する調査費が配分され、これにともなって研究所、研究施設の見直し、事務機構の一元化などを検討することが要請された。生物活性研究所は、所内将来計画委員会、教授会、さらに、研究所、医学部、薬学部、理学部の委員で構成された研究所等問題専門部会において検討を重ね、1) エネルギーと予算をきわめて収斂した目標に集中し、場合によっては研究所、部門の名称を変更しようとする方向、2) 大講座制をとる学内共同利用研究所を志向する方向について具体案を作成することとなった。1985年、新井正所長は新制学術会議会員となり、第4常置委員会委員としてわが国学術体制のあり方を審議することとなり、国立附置研究所の将来像の確立に直接関与することとなった。1986年4月、久我哲郎が所長に着任し、同21日、1987年度概算要求について文部省学術局との折衝が行われ、研究所の見直しを千葉大学の将来計画の一環として行うよう要請された。5月、井出学長、研究所および関連部局の長からなる五者会談が組織され、同会談、関連部局教授会と密接な連携のもとに研究所見直し作業が行われた。その結果、生物活性研究所は1986年度をもって腐敗研究所以来の大学附置研究所としての歴史を閉じ、1987年度からは全国共同利用施設・真核微生物研究センターとして発足することとなった。微生物関連の研究は腐敗研究所創設以来の研究の大きな柱であり、また、真菌感染症や真核微生物二次代謝産物の研究を総合的に行う研究施設がわが国に存在しないことから全国共同利用施設・真核微生物研究センターの設置が選択されたのである。新研究センターは生物活性研究所の病原真菌研究部、抗生物質研究部、毒性病理研究部、抗生物質製造試験施設および機器センターを転換し、2大部門5研究分野(1分野は外国人客員分野)で構成されることとなった。酵素化学研究部、活性天然物化学研究部、生体膜研究部の3部門は薬学部へ移り、薬理

## 第8節 真菌医学研究センター

活性研究部は医学部脳機能研究施設に移ることとなった。1987年5月20日予算案が国会を通過し、翌21日全国共同利用施設・真核微生物研究センターが10年時限を付して誕生した。

### (3) 真核微生物研究センターから真菌医学研究センターへの改組

真核微生物研究センターは全国共同利用施設としての活動を通じて真菌感染症ならびに真核微生物二次代謝産物による中毒症に関する代表的研究施設としての位置を確立するにいたった。全国の国公立大学や研究所から毎年数十人の研究者が本研究センターにおいて共同研究や研究会を行い、また、世界中の大学や研究所から多くの専門家が本研究センターを訪れ共同研究や国際シンポジウムを行うようになった。外国人研究者を招聘するための生態分野の設置、公私立大学・研究所研究者を招聘するための作用機構分野の設置（1990年度）卓越した研究拠点（Center of Excellence C. O. E. 1995年）の指定が段階的に行われ全国共同利用施設としての整備が進められた。さらに、本研究センターは病原真菌、放線菌、かび毒産生菌の保存や同定において指導的役割を果たすようになり、また、菌株の分譲、真菌症に関わる医療従事者や研究者に対するリカレント教育、全国の医療施設から依頼される病原菌の同定サービス等を盛んに行うようになった。1996年度をもって真核微生物研究センターが廃止されるに臨み、研究センターは将来計画委員会を設置し、研究活動・業績を小冊子にまとめて学内外・外国の研究者の評価を仰ぎ、新しく設立する研究センターの構想を練り上げた。1995年6月から数回にわたる文部省学術国際局研究機関課との討議を経て、1997年4月1日、新しい全国共同利用施設として真菌医学研究センターが10年時限を付して発足することとなった。

## 第2項 真核微生物研究センターならびに真菌医学研究センターの機構と運営

真核微生物研究センターと真菌医学研究センターは全国共同利用施設であり、2大部門6研究分野と事務部から構成されている。研究分野の1つは外国人研究者を客員教授として招聘するためのものであり、他の1つは公私立の大学または研究施設の研究者を客員教授として招聘するためのものである。研究センターの運営は学部の教授会に相当する協議員会と、研究センターの研究計画、事業計画、共同利用等について審議を行う運営協議会とにより行われている。協議員会は研究センター以外の学内の

図 2 12 8 1 真核微生物研究センター

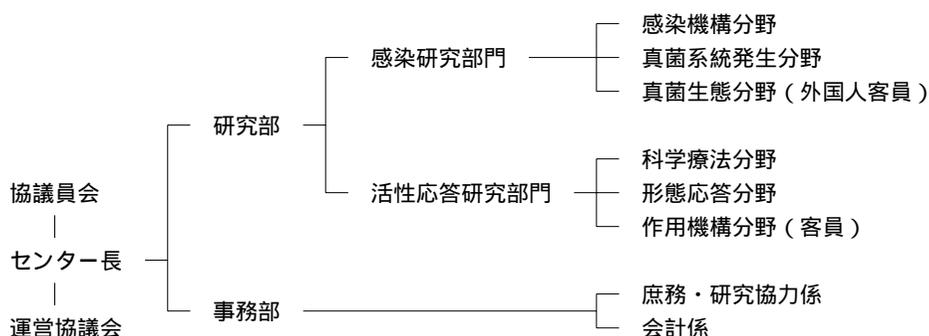
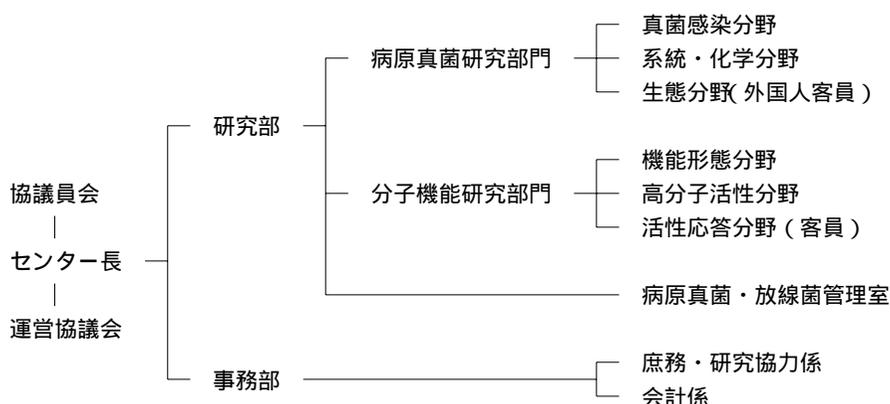


図 2 12 8 2 真菌医学研究センター



教授が参加して審議が行われており、また、運営協議会は学外の学識経験者も参加して審議が行われている。

### 第 3 項 研究所、研究センターの主要な行事と人事

#### (1) 生物活性研究所 (1978 ~ 1987)

1978年、久我哲郎が所長に就任した。抗生物質研究部助教授として京都大学胸部疾患研究所から竹尾漢治が着任し、また、酵素化学研究部助教授として林万喜が昇任した。

1979年、宮治誠が米国アトランタ予防医学センター (CDC) に文部省長期在外研究員として出張した。三上襄が抗生物質製造試験施設の助教授に昇任した。

1981年12月16日、酵素化学研究部の林誠教授が急逝した。

## 第8節 真菌医学研究センター

1982年、新井正が所長に就任した。

1983年9月5～6日、研究所改組10周年記念国際シンポジウム「菌糸状微生物 感染、中毒症ならびに治療」を開催した。食中毒研究部の名称が病原真菌研究部に変更された。

1984年1月7日、シンポジウム「生物トキシンの分子構造と活性発現」が開催された。酵素化学研究部教授として薬学部から五十嵐一衛が着任した。西村和子が文部省長期在外研究員として米国エモリー大学に出張した。研究所見直しのための研究所等問題専門部会が設置された。

1985年、赤尾三太郎が文部省長期在外研究員として米国ペイラー医科大学に出張した。

1986年、久我哲郎が所長に就任した。生物活性研究所を1987年度で廃止し、新たに、全国共同利用施設・真核微生物研究センターを設置することが決定した。

### (2) 真核微生物研究センターと真菌医学研究センター

1987年5月21日、全国共同利用施設・真核微生物研究センターが発足し、宮治誠がセンター長に就任した。医学部の萩原彌四郎教授、加藤巖教授が参加して協議委員会が開かれた。7月18日、第1回国際シンポジウム「黒色真菌症」を開催した。10月26日～30日には、第1回千葉真核微生物講習会を開催した。11月18日、運営協議会が東京大学医科学研究所竹田美文教授、筑波大学生物科学系椿啓介教授、東北大学農学部安元健教授、東京大学応用微生物研究所山口英世教授が参加して開かれ、次いで、開所記念式典がロイヤルプラザホテルで挙行政され、井出学長、相磯元学長（元腐敗研究所長）文部省の崎谷研究調整官、椿筑波大学教授の祝辞を受けた。真菌生態分野教授としてブラジル・サンパウロ州立パウリスタ総合大学のMarcell Fabiano de Franco教授が着任した。

1988年2月13日、第2回国際シンポジウム「真菌感染における最近の諸問題」を東京四谷で開催した。化学療法分野の新井正教授が停年退官し名誉教授となった。文部省所轄ならびに国立大学附置研究所長会議に本研究センターの参加が認められた。4月27日、第3回国際シンポジウム「Actinomycetes as Opportunistic Pathogens」を東京四谷で開催した。西村和子が真菌系統発生分野教授に昇任し、黒田啓子が感染機構分野助教授に昇任した。生態分野にベネズエラ、フランコ・デ・ミランダ大学Jose Francisco Yegres教授が着任した。

1989年、協議委員会委員として医学部の林豊、嶋田裕教授が参加した。赤尾三太郎が

化学療法分野教授に昇任し、中野雅行が都立衛生研究所から形態応答分野助教授に着任した。竹尾漢治助教授が文部省長期在外研究員として英国コモンウェルス菌学研究所、オランダ・菌類中央研究所に出張した。9月21日、宮治誠が第33回日本医真菌学会総会で学会賞を受賞し、11月13日、北京医科大学客員教授の称号を授与された。真菌生態分野に米国カリフォルニア州サンタクララバレー医療センターWilliam P. Brummer準教授が着任した。

1990年2月2、3日文部省の支援をうけて第4回国際シンポジウム“Current Problems of Opportunistic Fungal Infections”を開催し、5月11日第5回国際シンポジウム“Human and Animal Disorders Caused by Algal Toxins and Aquatic Fungi”を東京四谷で開催した。作用機構分野が設置され、東北大学薬学部大泉康教授が着任した。真菌生態分野にチェコスロヴァキア・ブラハ血液学・輸血研究所のVera Cukrova博士が着任した。

1991年、寺尾清がセンター長に就任した。運営協議会委員として東北大学遺伝生態研究センター大瀧保教授、東京大学先端科学技術センター二木鋭雄教授、東京大学応用微生物研究所山里一英教授、京都大学工学部上原悌次郎教授が参加した。真菌生態分野に米国アイダホ大学微生物学Gene E. Scallone教授が着任し、作用機構分野に前国立衛生試験所室長宇田川俊一博士が着任した。5月11日、ブラジル・サンパウロ州立パウリスタ総合大学との間に科学および学術交流に関する協定書が締結された。11月29日、第6回国際シンポジウム“New Trend in Mycology Research”を千葉市において開催した。

1992年、真菌生態分野にブラジル・サンパウロ州立総合大学医学部 Kunie Iabuki Rabello Coelho助教授が着任し、作用機構分野に東京理科大学薬学部上野芳夫教授が着任した。7月20～22日、第2回日中国際菌学会が北京で開催された。12月2～4日、第7回国際シンポジウム“Recent Topics in Genetics, Physiology and Technology of the Basidiomycetes”を文部省の支援を得て千葉市で開催した。

1993年、宮治誠がセンター長に就任した。理化学研究所中瀬崇部長が運営協議会委員に参加した。真菌生態分野にオランダ国立真菌研究所のGerrit S. de Hoog教授が着任し、作用機構分野にヒゲタ醤油株式会社中央研究所門脇清所長が着任した。12月2～3日、第1回日本菌学会国際シンポジウム（宮治誠会長）を千葉市で開催した。

1994年、真菌生態分野に南アフリカWitwaterstrand大学Eric R. Dabbs博士が着任し、作用機構分野にキッコーマン醤油株式会社の杉山晋一研究本部長が着任した。10月5日、パウリスタ総合大学からMario R. Montenegro名誉教授が来日した。改組に

## 第8節 真菌医学研究センター

備え、資料「真核微生物研究センター7年間の活動」を作成した。

1995年、形態応答分野寺尾清教授が停年退官し名誉教授となった。後任の教授に竹尾漢治が昇任した。真菌生態分野に中国ハルビン医科大学病理学の崔進教授が着任し、作用機構分野にヤマサ醤油株式会社名誉研究所長の國中明博士が着任した。1月20日、マイコトキシン研究会第40回学術講演会を本学大学院自然科学研究科大会議室において開催し、6月27～28日、第8回国際シンポジウム“Dialogue of Resistance between Clinical Bacteria and Antibiotic Producers”を東京で開催した。真菌系統発生分野助教授に亀井克彦が着任した。研究センター改組案を作成し、学長や事務局長など大学本部と打ち合せを行い、文部省学術国際局との折衝を開始した。本研究センターは文部省によりC. O. E. の指定を受け、C. O. E. 客員研究員としてメキシコ中央研究所George A. Sanchez教授が着任した。

1996年、形態応答分野中野雅行助教授が医学部附属病院病理部長に栄転し、後任として山口正視東京慈恵会医科大学講師が着任した。真菌生態分野にハンガリー・デブレツェン大学理学部Matthias Sipiczki教授が着任し、作用機構分野に明治製菓株式会社薬品総合研究所顧問の井上重治博士が着任した。C. O. E. 外国人研究員としてドイツ・イエーナ大学のUdo J. Grafe教授、中国・協和医科大学皮膚病研究所の席麗艶助教授が着任した。7月3～4日、アジア国際菌学会議（宮治誠会長、竹尾漢治事務局長）を本学けやき会館において開催し、約400名（外国人93名）が参加した。10月24、25日第40回日本医真菌学会総会（宮治誠会長、福島和貴事務局長）が千葉市文化センターとホテルサンガーデン千葉において開催され、約700名が出席した。竹尾漢治教授の尽力により、ハンガリー・デブレツェン大学連合と千葉大学との間で大学間



写真 2 12 8 2

協定が調印された。国内外の関連研究領域研究者や学会会議代表者による外部評価、研究センターの最終改組計画の作成、文部省学術国際局研究機関課への説明、平成9年度千葉大学概算要求が進められた。11月12日、千葉大学真菌医学研究センター設置準備委員会（委員長、藤村眞示医学部教授）が開催され、新しい研究センターの組織機構、研究内容、規定等についての検討が行われた。

1997年4月1日、真菌医学研究センターが発足し、宮治誠教授がセンター長に就任した。協議員会に医学部の野田公俊教授、大和田英美教授が参加し、運営協議会に東京大学大学院理学系研究科黒岩常祥教授、信州大学医学部発地雅夫教授、京都大学木質科学研究所桑原正章教授、長崎大学歯学部山田毅教授が参加した。生態分野にはアルバータ大学生物科学部 Randorph S. Currah教授が着任し、活性応答分野には上智大学理工学部廣川秀夫教授が着任した。新研究センターとサンパウロ州立パウリスタ総合大学との間で部局間交流協定が結ばれ、相互に研究者を派遣して共同研究を行う体制ができた。C.O.E.外国人研究員としてパウリスタ総合大学ポツカツ校医学部 Julio Defaveri助教授、ソウル大学医学部皮膚科金正愛助教授、スタンフォード大学医学部W. Paul Brummer主席講師、ブラジルサンパウロ州立カンピーナス大学医学部Francisco Hideo Aoki講師が来所し、共同研究を行った。10月6日、木下眞文部省学術国際局長代理、三輪谷俊夫日本学会議微生物学研究連絡委員会委員長、丸山学長、吉田前学長、井出元学長をはじめ学内部局代表者、学外共同利用研究者などを迎え、けやき会館において真菌医学研究センター開所記念式典が行われた。

## 第4項 研究・教育活動

生物活性研究所、真核微生物研究センター、真菌医学研究センターの研究活動については毎年刊行している報告書に記載されているのでここでは簡潔に述べる。

### (1) 生物活性研究所

#### a．酵素化学研究部（薬学部衛生薬学の項を参照）

ポリアミンの生理作用、海洋細菌のエネルギー代謝とカチオンの生理的意義に関する研究。

#### b．薬理活性研究部（医学部附属高次機能制御研究センター高次神経分野の項を参照）

シナップス伝達、活性物質の毒性および中毒症に関する研究。

## 第8節 真菌医学研究センター

### c. 毒性病理研究部

#### 1. 外来性化学物質の毒性に関する形態学的研究

かび毒については、トリコテセンによるリンパ嚢胞傷害作用、ステリグマトシスチンによる肝発癌に及ぼすジメチルアミンの促進効果、天然bifuran化合物の毒性の構造活性相関、サイクロクロロチンの肝傷害作用等の検討が行われた。海産毒については、鞭毛藻類の産生するマイトキシシ、カニ類の産生するパリトキシシ、下痢性貝毒等の作用を超微形態学的に示した。

#### 2. 化学物質の毒性と核酸代謝

アゾ色素誘発肝癌細胞において欠失している核RNA種の性格を明らかにし、また、リボソームRNAのプロセッシングに関与するとされるU3RNA遺伝子の構造解析を行った。民間薬ナズナエキスの有効成分フマル酸が制癌剤マイトマイシンCの毒性を軽減したり、ニトロフランやアゾ色素等による発癌を抑制することを示し、その機作として半保存的DNA合成の促進効果を指摘した。

### d. 活性天然物化学研究部（薬学部医薬品素材学の項を参照）

生物活性物質の探索、化学構造・生物活性相関。生物活性物質の生合成機構と生産の制御。

### e. 抗生物質研究部

#### 1. 新抗生物質の開発に関する研究

放線菌および真菌の生産する抗生物質を探索した結果、抗真菌や抗癌活性を示す新規抗生物質を数多く発見した。なかでもキノン系の抗癌抗生物質サフラマイシンはその構造と作用機作がきわめてユニークであることを明らかにし、臨床応用への基礎研究を行った。新しい抗真菌剤について、作用機作、特に呼吸系への影響、さらには、抗真菌剤の併用療法に関する研究を行った。

#### 2. 真菌感染機構の解明に関する研究

これまで定かでなかった病原真菌の感染機構の研究において、角膜真菌症や深在性真菌症を起こすことが知られている日和見感染菌ペシロミセスの感染におけるペプチドトキシシの役割を証明した。また、真菌の感染に対する多くの免疫賦活化物質、いわゆるBRMの役割が研究され、インターフェロンやインターロイキン等のサイトカインが優れた感染防御効果を示すことを明らかにした。さらに酪酸菌などの生物製剤およびその活性成分の感染防御効果に関する研究も行った。

f．食中毒研究部（1983年度より病原真菌研究部）

1973年9月29日腐敗研究所が生物活性研究所に改組されるにともない、腐敗研究部は藤原喜久夫教授のもとにさらなる発展をめざし食中毒研究部となった。研究テーマは微生物由来の食中毒発症機序をはじめ、広く食物による危害物質およびそれによる中毒症の研究で、これら疾患の予防に貢献することを目的とした。1987年5月21日真核微生物研究センターに改組されるまでの14年の間に、食中毒および食品腐敗の研究、集団給食の衛生管理に関する研究、環境汚染物質生分解に関する研究で成果をあげ、1977年4月宮治誠が藤原教授の後任として就任した後は、教室の研究テーマは真菌感染および病原真菌の研究へと焦点が移されていった。脾摘により*Sporothrix schenkii*に対する感受性が向上する現象の発見や*Coccidioides immitis*の生体内における感染様式の解明などはこれら研究の結実といえる。また、食中毒研究部は腐敗研究所時代から収集・保存してきた病原真菌・放線菌の保存事業を抗生物質研究部門とともに推進発展させ、日本の代表的菌株保存施設として研究者の要求に応じている。

g．生体膜研究部（薬学部薬効・安全性学の項を参照）

海洋細菌に関する研究 連鎖球菌に関する研究

(2) 真核微生物研究センター

a．感染研究部門

感染機構分野、真菌系統発生分野、生態分野

1．真菌感染と生体防御機構

真菌感染における肉芽腫形成と細胞性免疫能との関係、多形核白血球の殺菌作用、性ホルモンの影響について研究した。

2．日和見真菌感染症に対する血清学的診断法の確立

感度と特異性に優れた抗原検出法を開発しカンジダ症の血清診断法を確立した。

3．病原真菌の系統分類と細胞生物学的研究

黒色真菌症の形態形成、細胞壁、細胞膜構造を明らかにし、混乱していた分類を整理し、1真菌属を記載した。また、多くの菌種についてユビキノン、核酸等の化学性状を調べ系統について論じた。病原担子菌酵母の核相、生活史について検討した。

4．病原真菌の分布・生態

南米、中国における病原性黒色真菌、アスペルギルス、パラコクシジオイデスなどを自然界から分離し、分布生態を明らかにした。それにともない、新菌種を数種記載

## 第8節 真菌医学研究センター

した。アジアにおける病原担子菌酵母の交配型、血清型の分布を調べた。

### 5. 新しい薬剤感受性試験法の開発

セルソーター、バイオセルトレーサーを用いる抗真菌剤感受性試験法を開発するとともに2剤併用効果を推測するためのモデル実験系を検討した。

### b. 活性応答研究部門

化学療法分野、形態応答分野、作用機構分野。

#### 1. 抗真菌剤の作用機構、開発に関する基礎研究

有効な化学療法剤の開発、2種の抗真菌剤による薬効の増強、ステロイドとの併用による毒性の軽減、薬効測定法の改良を検討し、それぞれに成果を得た。

#### 2. かび毒による癌化とその抑制

かび毒アフラトキシンにより誘発したラット肝組織から転移能を示す肝癌細胞を分離し、この細胞は特異な遺伝子発現をしていることを明らかにした。また、フマル酸がアフラトキシンによる発癌を抑制することを示した。

#### 3. 藻類毒中毒の病理学的研究

シガテラ下痢性貝毒の細胞障害機序がカルシウムチャンネルの開放によることを示した。また、慢性毒性実験では、心臓の繊維症の発症を明らかにした。らん藻の内毒素中毒では、肝細胞の変性後、肺に肝細胞閉塞症を続発し死にいたらしめることを示した。

#### 4. かび毒・藻類毒中毒を機能学的に、生化学生理学的手法を用いて解析した。また、各種海洋藻類毒やかび毒の分離精製、生物活性の検索等に成果をあげた。

### (3) 真菌医学研究センター

1997年度より、病原真菌とそれによる疾患の制圧に関する研究を通じ、人類の福祉に貢献することを目的として、全国共同利用施設・真菌医学研究センターが発足した。本研究センターは、病原真菌・放線菌管理室を設置して菌株保存事業も行い、医療・研究へのサービスを強化する。研究組織は、真菌感染症を地球レベルで研究する方向、ならびに、病原真菌の菌学、真菌感染症、真菌中毒症を分子・遺伝子レベルで研究する方向を強化するよう配慮して構成した。大学院教育では医学研究科を担当し、薬学研究科と自然科学研究科を兼担する。以下に真菌医学研究センターの研究課題を示す。

a . 病原真菌研究部門

真菌感染分野、系統・化学分野、生態分野

- 1 . エイズに発症する真菌症の研究
- 2 . 日和見感染症の血清診断法および分子・遺伝診断法の開発
- 3 . 輸入真菌症、ヒト真性担子菌（スエヒロタケ）症に関する研究
- 4 . 真菌の病原因子、特にヒトの感染防御機構に対して示す抵抗性機序の研究
- 5 . 病原真菌の生態に関する研究。病原真菌の分子・遺伝学的研究
- 6 . 病原真菌の保存法の研究

b . 分子機能研究部門

機能形態分野、高分子活性分野、活性応答分野

- 1 . 真菌の細胞壁表層超微形態とそれによる系統関係
- 2 . 真菌の細胞周期制御の多様性
- 3 . 病原真菌の自己死、組織内死とその超微形態的解析
- 4 . 生体防御との協調作用からみた抗真菌剤の有効性に関する研究
- 5 . かび毒による発癌機構の解析と癌の制御に関する研究
- 6 . イオンチャネルやトランスポーターの研究