

4) 真菌バイオフィルム

¹ 国立感染症研究所 生物活性物質部○金子 幸弘¹

真菌バイオフィルムは、細菌にやや遅れて研究され始めたが、近年、医学の分野においても、その重要性が知られるようになってきた。特に、カンジダは、バイオフィルムを形成する真菌としてよく知られており、血流感染症におけるカテーテルに関連したバイオフィルムの原因真菌として有名である。また、細菌のバイオフィルムとの類似点や相違点が示され始めている。本シンポジウムでは、真菌バイオフィルムの最近の考え方やカンジダバイオフィルムにおける治療抵抗性の要因等についてレビューしつつ、我々の検討の一部を紹介する。*Candida albicans* のバイオフィルムの形成に関与する因子は、細菌と同様、菌の増殖、接着因子、細胞外基質産生などが関与している。これに加えて菌糸形成も重要である点が、真菌、特に *C. albicans* の特徴である。また、カンジダのバイオフィルムも、細菌のバイオフィルムと同様に、治療薬が奏功するためには、浮遊菌の数 10 倍から数百倍高い濃度が必要であることが分かってきた。さらに、近年、バイオフィルムの形成に関与する遺伝子や遺伝子発現制御因子の解明などが進んできた。しかしながら、どのような過程が最も重要な要素であるのか、それらの要素は治療の標的となり得るのか、そして、治療に活用できるのか、など解明すべき重要な課題が残っている。基本的な構造や生理的な性質についても十分に解析が尽くされたとは言いがたい。我々は、バイオフィルムの新たな治療法を探索すべく、いくつかの検討を行ってきた。まず始めに、アゾール系、キャンディン系、アムホテリシン B による併用用法の検討を行った。それぞれの単剤での効果として、アゾール系は、静菌的な作用であるため、極めて高濃度で添加しても、バイオフィルムに対して十分な効果を示さない。一方、キャンディン系やアムホテリシン B は、殺菌的であり、高濃度を必要とするが、バイオフィルムに対しても除菌的に作用する。併用効果として相加的/相乗的な効果を期待したが、残念ながら、現存の抗真菌薬の併用は、十分に効果を増強する条件を見つけれなかった。しかしながら、併用効果において興味深い現象にたどり着いた。アゾール系とキャンディン系を併用した場合、キャンディン系の抗カンジダバイオフィルム効果が阻害されることが明らかとなった。その要因として、Hsp90 を主体としたストレス応答が関与していることが推測された。ストレス応答を阻害すると、キャンディン系の抗バイオフィルム作用が上昇することが明らかとなった。その後、他の研究者も、Hsp90 がバイオフィルムにおける治療抵抗性に寄与している可能性を報告している。このように、バイオフィルムの抗真菌薬耐性には、ストレス応答が関与している可能性があり、それが治療標的となり得ることが期待された。このような *in vitro* でのバイオフィルムの再現によって、謎を解明し、治療の開発に活用されることを期待している。