総 説

宿主からの攻撃に対抗する *Aspergillus fumigatus* の戦略 － 具有する飛び道具と鎧 －

豊 留 孝 仁¹ 渡 辺 哲^{1,2} 岩 崎 彩¹ 亀 井 克 彦¹

¹千葉大学真菌医学研究センター真菌感染分野

²千葉大学附属病院感染症管理治療部

要 旨

ヒトは絶えず、環境中の真菌を吸入している。健康人では吸入された菌体が速やかに生体防御機構により排除されるが、免疫機能が破綻すると病原真菌はその防御機構を突破し、ヒトの体を制圧する。主要な病原真菌には病原因子産生などの感染を成立させるためのメカニズムが存在する。*Aspergillus fumigatus*においてもいくつかの病原性を規定する因子が報告されている。

病原因子の一つは*A. fumigatus*が産生する様々な二次代謝産物である。*A. fumigatus*の培養上清は強力なアポトーシス誘導活性を有しており、マクロファージなどの生体防御に関わる細胞群のみならず、肺の上皮細胞をも傷害することが分かっている。このことから*A. fumigatus*が肺における物理的バリアーおよび免疫学的バリアーを破壊しながら感染成立へ向けて邁進している様子が窺える。

一方、真菌の細胞壁成分は病原体関連分子パターン (PAMPs) として宿主が病原体を認識する格好の標的である。その中でも β -(1,3)-グルカンは宿主細胞において炎症性サイトカインの産生誘導を起こす、主要なPAMPsである。*A. fumigatus*の β -(1,3)-グルカン構造は膨化分生子において強く露出されるが、菌糸においてはこの構造の露出は弱く、これは宿主からの攻撃を回避する機構として働いているのではないかと考えられる。

このように*A. fumigatus*は宿主に対する攻撃と守りという二つの要素を併せ持ち、このメカニズムを巧妙に利用しながら感染を成立させている。

Key words : *Aspergillus fumigatus*, 二次代謝産物 (secondary metabolite), β -(1,3)-グルカン (β -(1,3)-glucan), dectin-1, 宿主寄生体相互作用 (host-pathogen infection)

はじめに

Aspergillus 属菌はヒトにとって身近な糸状菌である。環境中にも *Aspergillus* 属菌は普遍的に存在しており、ヒトはその分生子を絶えず吸入している。*Aspergillus* 属菌の一部は病原性を持ち、免疫機能の低下したヒトにおけるアスペルギルス症の原因菌となっている。最新の我が国の病理剖検例における解析からアスペルギルス症が内臓真菌症の中で最も発生頻度が高い死亡原因であることが明らかとなってきた¹⁾。特に *Aspergillus fumigatus* はアスペルギルス症原因菌の大半を占めている²⁾。

ほとんどの健康人では吸入された *A. fumigatus* 分生子

が速やかに生体防御機構により排除されているが、免疫能が低下した宿主では *A. fumigatus* が定着し、感染が成立する。本菌の感染成立後は治療に難渋し、急速な転帰を免れたとしても長期化・重症化することはまれではない。近年、本邦において新規抗真菌薬が続けて上市され、広く用いられるようになった。しかしながらアスペルギルス症に限らず、いずれの真菌症においても既存抗真菌薬のみでは万全ではなく、より安全で強力な新規治療薬が望まれている。

このような背景から真菌感染症について基礎的知見をさらに積み重ねるべく、真菌と宿主の相互作用について多くの研究がなされている。*A. fumigatus* 感染成立には宿主側の要因と菌側の要因の両者が必要となる。上述のように宿主側の要因として全身的（もしくは局所的）免疫機能の低下が挙げられる。一方、*A. fumigatus* 側の要因として白血球の機能抑制などを引き起こす病原因子の

別刷請求先：豊留孝仁

〒260-8673 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学真菌医学研究センター真菌感染分野

存在が明らかとなってきた³⁾。

本稿ではまずは肺における宿主防御について触れ、その後に宿主防御機構を打ち破る菌体外に放出される真菌側の因子について、最後に宿主による認識から逃れるための真菌側の防御機構についてこれまでの我々の知見を交えて概説する。

A. fumigatus に対する肺の宿主防御機構

微生物の主な侵入経路の一つが呼吸器である。しかし、多くの微生物は鼻腔や気道で捕捉され、物理的に体外へと排出されている。*A. fumigatus*も同様であり、その分生子は鼻腔や気道で捕捉され、線毛運動などの体外へと排出する物理的バリアーが他の微生物と同様に重要な役割を果たす。また、分生子はその径が2～3 μmと非常に小さいために一部が吸入によりヒトの肺胞内へと到達できる⁴⁾。肺胞では分生子は常在性のマクロファージなどにより処理されており、*in vivo*の実験で肺胞マクロファージが*A. fumigatus*分生子を貪食・殺菌していることが報告されている⁵⁾。感染局所に集簇する好中球の殺菌能も重要な役割を演じている。また、液性因子として補体やsurfactant proteinも分生子に結合することにより、マクロファージの貪食能を高め、殺菌を促進することが報告されている⁶⁾。

このように生体は様々な防御機能をうまく連携させ、絶えず吸入される*A. fumigatus*の分生子を排除していると推測され、これらの機能が欠けることは宿主防御に大きな影響を与える。感染成立にはこの宿主防御の障害に加えて、以下で示すような菌側の因子が大きく寄与している。

A. fumigatus の備える飛び道具

病原微生物が感染を成立させるために菌体外へと分泌・放出する因子が数多く報告されている。近年、特に注目を浴びているものに病原細菌のⅢ型分泌装置やⅣ型分泌装置から分泌されるエフェクターと呼ばれる一群のタンパク質がある⁷⁻¹⁰⁾。エフェクターは病原細菌から分泌され、宿主細胞内外からその機能をハイジャックして感染成立に貢献している。エフェクター以外にも菌体外へ分泌されるプロテアーゼなどを持ち合わせている。これらはあたかも飛び道具のように宿主に様々な影響をもたらし、病原体の侵入を容易にさせている。

病原真菌も多くの“飛び道具”を持ち合わせている。エラスターゼをはじめとする様々な分泌プロテアーゼや活性酸素種を消去するsuperoxide dismutaseなどがあるが、その中でも重要かつ特徴的なものとして二次代謝産物が挙げられる。*Aspergillus*属菌は多くの二次代謝産物を産生するが、*A. fumigatus*も例外ではない。これらの*A. fumigatus*が備える飛び道具が宿主に与える影響は培養上清を用いることで評価されてきた。

Amitaniらは*A. fumigatus*培養上清をヒトの鼻腔粘膜由来の線毛上皮細胞に処理したところ、その線毛運動が低減したことを報告している¹¹⁾。気道の線毛運動は病原

Fig. 1. The structure of gliotoxin.

微生物などの異物を排出する物理的バリアーの一つとなっている。*A. fumigatus*は菌体外へと放出する物質により、この宿主防御機構を抑えていると考えられた。また、同グループは*A. fumigatus*の培養上清がこれら細胞を傷害する活性を持つことも示し、このような活性を持つ物質としてグリオトキシシン (Fig. 1) を同定している。この報告でAmitaniらは線毛運動の抑制や気道上皮細胞の傷害は*A. fumigatus*の気道への定着において有利に働くものと推測している。

我々もこれまでに*A. fumigatus*培養上清が宿主細胞に及ぼす影響について解析を行ってきた。マウス腹腔より分離したマクロファージを培養上清で処理したところ、著しい形態変化とそれに引き続く細胞死が誘導された¹²⁾。このような細胞死は*A. flavus*や*A. terreus*では認められず、*A. fumigatus*の病原性に寄与していると推測される¹²⁾。このような形態変化や細胞死は好中球や樹状細胞、Ⅱ型肺胞上皮細胞でも認められている (未発表データ)。我々はこれまでにこの形態変化や傷害活性にグリオトキシシンが関与しているという結果を得ている¹³⁾。肺胞ではマクロファージや集簇してくる好中球が宿主の防御応答として大きな役割を果たし、また、肺胞上皮細胞は物理的なバリアーとして体外からの異物の侵入を防いでいる。*A. fumigatus*がマクロファージやこれらの好中球、肺胞上皮細胞を傷害することによって殺菌されることを防ぎ、深部への侵入を容易にしていると推測される。

このように病原性に寄与していると予想されるグリオトキシシンは実際に感染した生体内で産生されているのであろうか？ Lewisらの検討ではグリオトキシシンが侵襲性アスペルギルス症患者の血清中より検出されており、実際の感染でも*A. fumigatus*よりグリオトキシシンが産生されていることが証明された¹⁴⁾。

さらに2007年、2008年に相次いでグリオトキシシンが

Table 1. Mammalian PRRs to recognize fungal pathogens or PAMPs

PRRs	Fungi or PAMPs
Dectin-1	β -(1,3)-glucan, Zymosan, <i>A. fumigatus</i> , <i>Coccidioides posadasii</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> ,
CR3 (CD11b/CD18)	<i>A. fumigatus</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Fc γ R	<i>A. fumigatus</i> (hyphae), <i>C. albicans</i>
TLR2	Zymosan, β -(1,3)-glucan, Phospholipomannan (<i>C. albicans</i>), <i>A. fumigatus</i>
TLR4/CD14	Mannan (O-linked), Glucuronoxylomannan (<i>Cryptococcus neoformans</i>), <i>A. fumigatus</i> (hyphae), <i>C. albicans</i> ,
TLR9	Fungal genomic DNA (<i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i>)
Pentraxin 3	Galactomannan (<i>A. fumigatus</i>)
Mannose receptor	Mannan (N-linked), <i>A. fumigatus</i> (conidia), <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>P. carinii</i>
DC-SIGN	Mannan (N-linked), <i>A. fumigatus</i> (conidia), <i>C. albicans</i>
IL-1R	<i>C. albicans</i>
MBL	Mannose, <i>A. fumigatus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>C. neoformans</i> , <i>P. carinii</i>

病原性に関与することを強く示唆するデータが報告された。SuguiらとSpikesらはグリオトキシン生合成の最初の段階を触媒する nonribosomal peptide synthase をコードする *gliP* 遺伝子を破壊した *A. fumigatus* 株を作製し、免疫抑制剤を投与されたマウスへと経鼻感染させた。その結果、*A. fumigatus* 野生株感染時に比べて *gliP* 遺伝子破壊株感染時において有意にマウスの生存時間延長が認められた^{15,16)}。これらの結果により個体レベルでグリオトキシシンが *A. fumigatus* の病原性発現に寄与することが初めて示された。

しかしながら、グリオトキシンだけでは培養上清が宿主細胞に及ぼす影響を説明できないことも分かってきた。我々はグリオトキシシンを処理した場合と *A. fumigatus* 培養上清を処理した場合の好中球での遺伝子発現パターンについてマイクロアレイで解析を行った¹⁷⁾。およそ 10,000 の遺伝子について好中球での遺伝子発現を検討した結果、無処理と比較してグリオトキシシン処理では 381 遺伝子で発現に変化が認められたが、培養上清処理では遙かに多い 548 遺伝子に発現変動が認められた。更にそれぞれの処理において発現変動が見られた遺伝子の中で共通するパターンを示すものは 51 遺伝子のみであった。このことはグリオトキシシン以外に含まれる多くの菌体外因子が宿主細胞に影響を与えていることを示している。

培養上清の分析を進めていくとグリオトキシシン以外にも多くの低分子化合物が含まれていることが分かってきた。さらに *A. fumigatus* はゲノム上に 22 もの二次代謝産物遺伝子クラスターを持つことが分かってきた¹⁸⁾。これらクラスターの中で病原性に関与することが明らかにされているのはグリオトキシシンやメラニンと少数であり、多くは産生される物質すらも不明である。この未知物質の中には病原性発現に重要な因子が含まれているのではないかと考えられており、研究の進展が期待されている。

A. fumigatus が身にまとう鎧

真菌は細胞壁という非常に強固な鎧を身にまとっている。細胞壁は真菌が自分の身を守る物理的バリアーの一つであり、 β -グルカンやキチンなどから構成されている。 β -グルカンの合成を阻害するエキノキャンディン系抗真菌薬やキチン合成を阻害する nikkomycin Z などが真菌の生育を著しく抑えることからその重要性が窺える。細胞壁成分は動物細胞には存在しないことから、動物細胞はこれを異物の目印として用いている。宿主はパターン認識受容体 (Pattern Recognition Receptors; PRRs) により真菌細胞表層に存在する細胞壁成分を病原体関連分子パターン (Pathogen-Associated Molecular Patterns; PAMPs) として認識し、食食や免疫応答を惹起する。*Aspergillus* 属菌を認識する受容体としては β -(1,3)-グルカン受容体 dectin-1 や Toll-like receptor (TLR) 2, TLR4, 補体レセプター CR3, マンノース受容体などについて報告がなされている (Table 1)。

我々はこれまでに *A. fumigatus* 処理時の宿主転写因子 activator protein (AP)-1 の活性化機構について解析を行ってきた¹⁹⁾。AP-1 は Fos や Jun, activating transcription factor (ATF) ファミリータンパク質のホモダイマーもしくはヘテロダイマーからなる転写因子である。その機能は多岐にわたるが、免疫応答においても重要な役割を果たしている。

様々な発育段階にある *A. fumigatus* がどのようにして宿主細胞に認識されるのかを検討してきた。*A. fumigatus* の分生子を樹状細胞株 DC2.4 細胞に 12 時間及び 18 時間処理した結果、DC2.4 細胞内で AP-1 の活性化が誘導されることが明らかとなった。*A. fumigatus* の発育段階を追ってみると Fig. 2 に示すように培養後数時間で分生子が膨らみ始め (膨化分生子と呼ぶ)、その後発芽管を形成し、菌糸伸長を行う。我々の用いている株ではお

よそ6時間で膨化分生子となり、その後に菌糸生育を開始する。各ステージの熱処理菌体をDC2.4細胞に処理した結果、膨化分生子（6時間培養）が最も強くAP-1活性化を誘導することが明らかとなった。一方、休止期分生子（0時間培養）では全くAP-1活性化は惹起されず、9、12時間培養後（菌糸生育時）の菌体では膨化分生子に比べAP-1活性化惹起能が弱くなっていることが明らかとなった。同時にTNF- α の産生についても検討を行い、同様に膨化分生子処理時に最も強くTNF- α の産生が誘導された。

これらの結果から、膨化分生子の表層に発現する何らかのPAMPsを認識してAP-1活性化が引き起こされたと推測し、*A. fumigatus*の表層構造を解析した。その結

Fig. 2. The early stages of *A. fumigatus* asexual growth. The first step in this event involves the swelling of conidia, which form germ tubes that continue growing in a hyphal form.

果、膨化分生子においては β -(1,3)-グルカン構造が強く露出されていることが明らかとなった (Fig. 3)。実際、Tronchinらは透過型電子顕微鏡を用いて、*A. fumigatus* 膨化分生子において、それまでに覆っていた最外層が剥がれている様子を観察している²⁰⁾。このようにして通常は内部に存在する β -(1,3)-グルカン層が膨化分生子において一過的に表層に強く露出すると推測される。休止期分生子ではこの構造の露出がほとんど認められない。一方、*A. fumigatus* 菌糸では抗 β -(1,3)-グルカン抗体の結合が認められたものの、その結合量は膨化分生子に比べ少なく、菌糸形において β -(1,3)-グルカン構造の露出は限定的と推測された。 β -(1,3)-グルカン構造露出量とAP-1活性化能は非常に強く相関しており、それらの結果からAP-1活性化は β -(1,3)-グルカン構造の認識により惹起されるものと推測した。

では、樹状細胞はどのようにして β -(1,3)-グルカン構造を認識しているのだろうか？我々は β -(1,3)-グルカンを認識する宿主受容体Dectin-1の関与を考えた。Dectin-1は樹状細胞でその発現が確認され（後にマクロファージなど樹状細胞以外の細胞にも発現していることが確認されている）、N末端側細胞質領域にimmunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) 様モチーフを持つ244アミノ酸からなるC-type lectinとして2000年にAriizumiらによって同定された²¹⁾。2001年にはBrownらの解析によってDectin-1が β -(1,3)-グルカン

Fig. 3. Live fungal cells were stained with anti- β -glucan antibody. Images visualized with FITC are shown in the upper panels and the bright field images of the identical positions are shown in the lower panels. Panels a and a', uncultured conidia ; panels b and b', conidia cultured for 6 hours ; panels c and c', fungal cells cultured for 12 hours. Scale bar, 10 μ m.

Fig. 4. The model of the recognition of *A. fumigatus* by host receptor, dectin-1. Resting conidia are not recognized by dectin-1, because surface proteins, hydrophobin and mannoproteins cover β -glucan structure of the resting conidia. Swollen conidia expose the β -glucan structure strongly but transiently. Dectin-1 expressed on the host cells (e.g., dendritic cells, macrophages) recognize and induce the activation of transcription factors, NF- κ B and AP-1. In the phase of hyphal growth, the β -glucan is covered by other cell wall components (e.g., galactomannan and mannoproteins). It is difficult for dectin-1 to recognize the sheathed cell wall.

を認識する受容体であることが報告された²²⁾。その後、マクロファージなどの細胞が真菌を認識した際の TNF- α の産生や貪食反応の誘導における dectin-1 の重要性が明らかとなってきた。2007年には Saijo らや Taylor らによって dectin-1 ノックアウトマウスでの解析結果が報告され、病原真菌感染において dectin-1 がその防御に重要な役割を果たすことが示された^{23,24)}。この dectin-1 による β -(1,3)-グルカン構造の認識については、これまで宿主転写因子 NF- κ B の活性化の観点から詳細に解明が進められていたが、AP-1 活性化については明らかにされていなかった。

そこで dectin-1 を発現していないヒト胎児腎臓由来の HEK293 T 細胞を用いて実験を行った。HEK293 T 細胞に dectin-1 を発現させ、休止期分生子、膨化分生子そしてザイモザン処理して検討を行った結果、膨化分生子処理およびザイモザン処理では AP-1 の活性化が認められた。一方、HEK293 T 細胞のみではいずれの処理においても AP-1 の活性化は認められず、dectin-1 を介して AP-1 の活性化が起こっていると考えられた。このことから *A. fumigatus* 上の β -(1,3)-グルカン構造を認識することにより宿主細胞内で AP-1 の活性化が誘導されたと考えられた。

上で見てきたように休止期分生子や菌糸ではグルカン層の外側に他の成分をまとめていることにより宿主細胞による β -(1,3)-グルカンの認識を妨害しているのであろう (Fig. 4)。分生子では菌体表層に hydrophobin などが存在することが知られている²⁵⁾。菌糸においてもガラクトマンナン層などが存在し、その認識を妨げていると考

えられる。

上述のように dectin-1 はマクロファージの貪食などにも関与していることが報告されており、これらを考え合わせると β -(1,3)-グルカン構造を露出しないことはマクロファージなどによる貪食が起こりにくくなり、また、dectin-1 を介した炎症応答も効率よく惹起することができなくなると推測される。このようにして真菌は宿主細胞の標的となるような鎧の上にもう一枚鎧を着込むことにより宿主からの攻撃をかわすという非常に巧妙なメカニズムも有していることが見えてきている。

おわりに

本稿では“飛び道具”と“鎧”という観点から宿主に対抗する *A. fumigatus* の持つ機構を見てきた。しかしながら、未だ *A. fumigatus* の感染機構について不明な点が多い。多くの二次代謝産物遺伝子クラスターから産生される分子が不明であるように、未知の病原因子が今後の研究により明らかになってくると考えられる。また、宿主防御に対する *A. fumigatus* が持つ対抗手段についても宿主側の真菌認識機構がより詳細に解明されることが同時に必要とされる。また、宿主と *A. fumigatus* の感染における相互作用の理解が基礎、応用の両面から有用な情報をもたらすと思われる。

文 献

- 1) Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I: Epidemiology of visceral mycoses in patients with leukemia and MDS-Analysis of the data in annual of pathological autopsy cases in Japan in 1989, 1993, 1997 and 2001. *Jpn J Med Mycol* **47**: 15-24, 2006.
- 2) Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* **34**: 909-917, 2002.
- 3) Watanabe A, Kamei K, Sekine T, Waku M, Nishimura K, Miyaji M, Kuriyama T: Immunosuppressive substances in *Aspergillus fumigatus* culture filtrate. *J Infect Chemother* **9**: 114-121, 2003.
- 4) Latge JP: *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* **12**: 310-350, 1999.
- 5) Philippe B, Ibrahim-Granet O, Prevost MC, Gougerot-Pocidalo MA, Sanchez PM, Van der Meeren A, Latge JP: Killing of *Aspergillus fumigatus* by alveolar macrophages is mediated by reactive oxidant intermediates. *Infect Immun* **71**: 3034-3042, 2003.
- 6) Madan T, Kaur S, Saxena S, Singh M, Kishore U, Thiel S, Reid KBM, Sarma PU: Role of collectins in innate immunity against aspergillosis. *Med Mycol* **43**: 155-163, 2005.
- 7) Toyotome T, Suzuki T, Kuwae A, Nonaka T, Fukuda H, Imajoh Ohmi S, Toyofuku T, Hori M, Sasakawa C: *Shigella* protein IpaH₉₈ is secreted from bacteria within mammalian cells and transported to the nucleus. *J Biol Chem* **276**: 32071-32079, 2001.
- 8) Abe A, Nagamatsu K, Watanabe M: The *Bordetella*

- type III secretion system: its application to vaccine development. *Microbiol Immunol* **52**: 128-133, 2008.
- 9) Ogawa M, Handa Y, Ashida H, Suzuki M, Sasakawa C: The versatility of *Shigella* effectors. *Nat Rev Microbiol* **6**: 11-16, 2008.
 - 10) Mimuro H, Berg DE, Sasakawa C: Control of epithelial cell structure and developmental fate: lessons from *Helicobacter pylori*. *Bioessays* **30**: 515-520, 2008.
 - 11) Amitani R, Taylor G, Elezis EN, Llewellyn-Jones C, Mitchell J, Kuze F, Cole PJ, Wilson R: Purification and characterization of factors produced by *Aspergillus fumigatus* which affect human ciliated respiratory epithelium. *Infect Immun* **63**: 3266-3271, 1995.
 - 12) Kamei K, Watanabe A, Nishimura K, Miyaji M: Cytotoxicity of *Aspergillus fumigatus* culture filtrate against macrophages. *Jpn J Med Mycol* **43**: 37-41, 2002.
 - 13) Watanabe A, Kamei K, Sekine T, Higurashi H, Ochiai E, Hashimoto Y, Nishimura K: Cytotoxic substances from *Aspergillus fumigatus* in oxygenated or poorly oxygenated environment. *Mycopathologia* **158**: 1-7, 2004.
 - 14) Lewis RE, Wiederhold NP, Chi J, Han XY, Komanduri KV, Kontoyiannis DP, Prince RA: Detection of gliotoxin in experimental and human aspergillosis. *Infect Immun* **73**: 635-637, 2005.
 - 15) Sugui JA, Pardo J, Chang YC, Zarembek KA, Nardone G, Galvez EM, Mullbacher A, Gallin JI, Simon MM, Kwon-Chung KJ: Gliotoxin is a virulence factor of *Aspergillus fumigatus*: *gliP* deletion attenuates virulence in mice immunosuppressed with hydrocortisone. *Eukaryot Cell* **6**: 1562-1569, 2007.
 - 16) Spikes S, Xu R, Nguyen CK, Chamilos G, Kontoyiannis DP, Jacobson RH, Ejzykowicz DE, Chiang LY, Filler SG, May GS: Gliotoxin production in *Aspergillus fumigatus* contributes to host-specific differences in virulence. *J Infect Dis* **197**: 479-486, 2008.
 - 17) Higurashi H, Arai M, Watanabe A, Igari H, Seki N, Kamei K, Kuriyama T: Gene expression profiling of polymorphonuclear leukocytes treated with the culture filtrate of *Aspergillus fumigatus* and gliotoxin. *Microbiol Immunol* **51**: 407-419, 2007.
 - 18) Perrin RM, Fedorova ND, Bok JW, Cramer RA, Wortman JR, Kim HS, Nierman WC, Keller NP: Transcriptional regulation of chemical diversity in *Aspergillus fumigatus* by LaeA. *PLoS Pathog* **3**: e50, 2007.
 - 19) Toyotome T, Adachi Y, Watanabe A, Ochiai E, Ohno N, Kamei K: Activator protein 1 is triggered by *Aspergillus fumigatus* β -glucans surface-exposed during specific growth stages. *Microb Pathog* **44**: 141-150, 2008.
 - 20) Tronchin G, Bouchara JP, Ferron M, Larcher G, Chabasse D: Cell surface properties of *Aspergillus fumigatus* conidia: correlation between adherence, agglutination, and rearrangements of the cell wall. *Can J Microbiol* **41**: 714-721, 1995.
 - 21) Ariizumi K, Shen GL, Shikano S, Xu S, Ritter R 3rd, Kumamoto T, Edelbaum D, Morita A, Bergstresser PR, Takashima A: Identification of a novel, dendritic cell-associated molecule, dectin-1, by subtractive cDNA cloning. *J Biol Chem* **275**: 20157-20167, 2000.
 - 22) Brown GD, Gordon S: Immune recognition. A new receptor for β -glucans. *Nature* **413**: 36-37, 2001.
 - 23) Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, Dennehy KM, Rosas M, Findon H, Haynes K, Steele C, Botto M, Gordon S, Brown GD: Dectin-1 is required for β -glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol* **8**: 31-38, 2007.
 - 24) Saijo S, Fujikado N, Furuta T, Chung SH, Kotaki H, Seki K, Sudo K, Akira S, Adachi Y, Ohno N, Kinjo T, Nakamura K, Kawakami K, Iwakura Y: Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat Immunol* **8**: 39-46, 2007.
 - 25) Thau N, Monod M, Crestani B, Rolland C, Tronchin G, Latge JP, Paris S: rodletless mutants of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* **62**: 4380-4388, 1994.

The Strategy of *Aspergillus fumigatus* to Evade Attacks from Host – Projectile Weapons and Armor –

Takahito Toyotome¹, Akira Watanabe^{1,2}, Aya Iwasaki¹, Katsuhiko Kamei¹

¹Division of Fungal Infection, Medical Mycology Research Center, Chiba University,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8673, Japan

²Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan

Humans are continually inhaling environmental fungi. When the host immune system is competent, the inhaled fungi are cleared away from the lung by host defense mechanisms. But in immunocompromised individuals, the environmental fungi (e.g., *Aspergillus fumigatus*) sometimes cause infection. Pathogenic fungi possess various mechanisms to invade the host. *A. fumigatus* is no exception in possessing several virulence factors and defense mechanisms against host immune attack.

One of the virulence factors is secondary metabolite. *A. fumigatus* produces a variety of secondary metabolites, and the fungal products in culture supernatant have a strong apoptosis-inducing activity to macrophages and alveolar epithelial cells. These data suggest that *A. fumigatus* is equipped with special projectile weapons for destroying host physical barriers and immunological barriers in lung.

The fungal cell wall is an easy target for the host to recognize the pathogen. One of the fungal cell wall components, β -(1,3)-glucan, is a major fungal PAMP (pathogen-associated molecular pattern), which is recognized by one of the pattern recognition receptors, dectin-1. The interaction induces activation of transcription factors and production of proinflammatory cytokines in the host cell. However, β -glucan of *A. fumigatus* is strongly exposed to the surface only during the “swollen-conidia” phase. In the hyphal phase, the fungus is covered with “armor”, i.e., other cell wall components to minimize the exposure of the β -glucan structure. These findings suggest that *A. fumigatus* evades the recognition and the attack from host by masking β -glucan.

A. fumigatus has clever mechanisms to defend itself and to attack the host immune system.