総 説

医藻類学の序説と展望

加 納 壘¹ 松 本 忠 彦²

¹ 日本大学獣医臨床病理学研究室

² 久留米大学医学部皮膚科学教室

要 旨

Prototheca は、藻類 *Chlorella* に近縁であるが、二次的に葉緑体を失っているため光合成を行わない。世界中の土壌、植物表面、動物の消化管内、湖沼や汚水中など湿潤な環境下に生息しているが、ヒトや動物に感染する人獣共通病原体でもある。プロトテカ症は近年新興感染症として注目され、その対策には学際的かつ国際的な協力が必要である。そこで、医学、獣医学、微生物分類学、臨床微生物学、環境微生物学などの分野間の連携を図るため、新たに“Medical Phycology (医藻類学)”を提唱した。その活動の拠点として、International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM : <http://www.isham.org>) に所属する“Medical Phycology : Protothecosis and Chlorellosis” Working Group (ISHAM-MPWG : <http://medicalphycology.org>) を申請し、2014 年 5 月 4 日に行われた ISHAM Council Meeting において公式に承認された。そこで Working Group 設立までの経緯と今後の活動について報告する。

Key words : Chlorellosis, ISHAM, Medical Phycology, Protothecosis, working group

はじめに

Prototheca は、藻類の 1 種であるが、二次的に葉緑体を失っているため光合成を行わない。そのため外部からエネルギー源を摂取する従属栄養生物であるので、腐生性または寄生性に栄養を得ている。世界中の土壌、植物表面、動物の消化管内、湖沼や汚水中など湿潤な環境下に生息しているが、ヒトや動物に感染する人獣共通病原体でもある。

1894 年に Wilhelm Krüger が *Prototheca* の特徴的な形態、生理学、発育環の様相から *Chlorella* に近い新たな一属として報告^{1,2)} してから、すでに 100 年以上の分類史が存在する。一方真菌ではないが、便宜上ヒトや動物のプロトテカ感染症として医真菌学で扱われてきたため、orphan disease の歴史でもある。しかしながら本疾患は近年新興感染症として注目され、その対策には学際的かつ国際的な協力が必要である。そこで、医学、獣医学、微生物分類学、臨床微生物学、環境微生物学などの分野間の連携を図るため、新たに“Medical Phycology (医藻類学)”を提唱した。その活動の拠点として、

International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM : <http://www.isham.org>) に所属する“Medical Phycology : Protothecosis and Chlorellosis” Working Group (ISHAM-MPWG : <http://medicalphycology.org>) を申請し、2014 年 5 月 4 日に行われた ISHAM Council Meeting において working group (WG) が公式に承認された。

そこで本総説ではこの WG 設立までの経緯と今後の活動について報告する。

1. Working Group 設立までの経緯

ヒトのプロトテカ症の概要として、1978 年に病理学者の Kaplan によって疾患および *Prototheca* の特徴が詳細に記載され³⁾、1980 年にはカラーアトラスとして、プロトテカ症の病理組織像が数多く紹介されている⁴⁾。その頃米国ジョージア州アトランタに本部を置く Centers for Disease Control and Prevention (CDC) もこの疾患について調査しており、そこで著者の Matsu-moto は Drs. Ajello & Kaplan から本疾患の診断および同定について指導を受けた (Fig. 1-5)。帰国後、1992 年

Fig. 1. 皮膚プロトテカ症. 前腕の膿疱を混じた紅斑局面.

Fig. 2. 皮膚プロトテカ症の組織像. 肉芽腫性炎症とともに、多数の *Prototheca wickerhamii* が散見される.

Fig. 3. *Prototheca wickerhamii* の集落. 酵母に似た光沢湿潤を有するクリーム状の集落.

Fig. 4. *Prototheca wickerhamii* の顕微鏡所見. 大型車軸状の母細胞と娘細胞を認める.

Fig. 5. 特異血清を用いた組織中の *Prototheca wickerhamii* に対する蛍光抗体.

に Matsuda & Matsumoto らによる本邦におけるプロトテカ2症例について報告を行った⁵⁾. 本邦では最初のヒトのプロトテカ症は1983年に Shibata らによって報告された⁶⁾. その後本疾患は、本邦においても散見されるようになった. 2009年は丁度 Tsubaki & Soneda がヒトのプロトテカ症の主病原種となる *P. wickerhamii* を報告⁷⁾ して50年目であることを記念し東京で開催された ISHAM2009 で初めて “Medical Phycology” を提

唱するシンポジウムを企画した. そこで Matsumoto, Matsuda, Todd らによる本疾患の特徴, Makimura による *Prototheca* の遺伝子分類, さらに Odaka および Pore による生物学的性状について紹介された. その後2011年に第55回日本医真菌学会で基礎・臨床セミナー「プロトテカと医藻類学」を開催し, Ueno による *Prototheca* の分子生物学および生物学的特異性について, さらに Yamamoto による本邦におけるヒトおよび動物のプロトテカ症の特徴が報告された.

2012年にはこれらのシンポジウムを踏まえて, Todd らによる2011年6月28日現在までに及ぶヒトのプロトテカ症160例の総括が報告された⁸⁾. さらに2014年には Nishimura によってプロトテカ属の微生物学とプロトテカ症についての追加報告が行われた⁹⁾.

このように国内外とも本疾患についての重要性が高まることから, 前述の ISHAM-WG の設立が Todd, Matsumoto & Kano らを中心に企画, 申請されて2014年に公式に承認された.

2. 動物のプロトテカ症

プロトテカは, 植物表面や土壌および湖沼などに生息するため, 環境から感染すると考えられているが, 一方

Fig. 6. *Prototheca zopfii* genotype 2 の鏡検像. 中央の大きい細胞が母細胞で、その中で多数の娘細胞が生育している。娘細胞が成長すると、母細胞の細胞壁が壊れ中から娘細胞を放出させる。母細胞の周囲にある小型の細胞が、放出された娘細胞である。

Fig. 7. 近隣接合を用いたプロトテカ属および近縁藻類のリボソーム 18S 領域解析による系統樹. *Prototheca zopfii* 牛乳房炎分離株は、すべて genotype 2 に属した。一方、環境からの分離株はすべて genotype 1 に属した。

で動物の消化管にも常在していることから、日和見感染症の病原体でもある。そのため動物のプロトテカ症は、犬・猫の愛玩動物から酪農牛における乳房炎原因微生物として本邦を含め世界各地で報告されている¹⁰⁻¹³。特に、牛のプロトテカ乳房炎は、乳汁の質の低下および人獣共通感染症の原因となるため、酪農業の経済的損失および動物性タンパク質の安定供給にとって深刻な問題となる。

牛のプロトテカ乳房炎の原因藻種は、Roesler らによると *P. zopfii* genotype 2 による慢性の乳房炎が主で、*P. blascheae* による無症状性の乳房炎も散発する^{10, 11}。本邦の調査でも、牛の乳房炎は *P. zopfii* genotype 2 (Fig. 6) に起因することが判明している (Fig. 7)^{14, 15}。本乳房炎は、有効な治療法がなく、現在のところ対処法は摘発淘汰しかない。そのため有効な防除法の確立が、

世界的に囑望されている。

犬および猫のプロトテカ症は、皮膚の急性～慢性の炎症病変を引き起こすが、さらに中枢神経を含めた全身の臓器へ播種する致死的な疾患でもある (Fig. 8)¹⁶。病巣からヒトの疾患と同様に *P. zopfii* genotype 2 および *P. wickerhamii* が分離されることから、人獣共通感染症として危惧されている¹⁶。両藻類種とも犬および猫の糞便から分離されるため、日和見感染症と考えられている¹⁶。そのため、下痢症に対する抗菌剤投与による菌交代症、免疫抑制剤や抗ガン剤投与の使用頻度の増加とともに、発症が増えやすくなると考えられている。

このように、動物のプロトテカ症は、産業動物および愛玩動物において世界的に問題視されており、その防除法および治療法の確立が急務となっている。

Fig. 8. 犬のプロトテカ症による足底部のびらん.

3. プロトテカ研究および Working Group の活動について

Working Group の活動として、2014年に第58回日本医真菌学会で「医藻類学 2014 ISHAM-WG Symposium: Medical Phycology 2014」を開催し、Matsumoto による医藻類学の経緯について、Makimura によるヒトにおけるプロトテカ症、Roesler による動物のプロトテカおよび Kano による医藻類学の今後展望について報告された。

2015年5月にはオーストリアのメルボルンで開催される ISHAM において、「Medical Phycology 2015: Interdisciplinary research」と題してシンポジウムが開催される予定である。

プロトテカ属の微生物学とプロトテカ症についての研究報告は、年々増加しており、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 上で、“Prototheca”を検索すると、過去10～5年までに掲載された報告数(59報)とくらべ、過去5年～2015年3月25日現在までの報告数(99報)は倍近い。このことは国際的にプロトテカ症が、ヒトおよび動物において問題視されている疾患であり、設立された ISHAM-MPWG は国際的にも今後注目されていくと考えられる。

4. おわりに

この ISHAM-MPWG に興味をお持ちの方は HP (<http://medicalphycology.org/>) を一読し、WG member として参加ご希望の方は、加納 (WG secretary < kanou.rui@nihon-u.ac.jp > へご連絡頂きたい。

本総説は、第58回日本医真菌学会で「医藻類学 2014 ISHAM-WG Symposium: Medical Phycology 2014」において発表した内容を基に作成した。

謝 辞

ISHAM-MPWG のホームページ (<http://medicalphycology.org>) 開設および本総説の発表を行うにあたって、JSPS 科研費 25450452 からの研究助成を用いた。

文 献

- 1) Krüger W: Kurze Charakteristik einiger niedriger Organismen im Saftfluss der Laubbäume. (Characteristics of some microorganisms in deciduous tree sap.) *Hedwigia* **33**: 241-266, 1894.
- 2) Pore RS: *Prototheca* Krüger (1984). In *The yeasts, A taxonomic study*. 5th ed (Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T ed) vol. 3, pp. 2071-2080, Elsevier, London, England, 2011.
- 3) Kaplan W: Protothecosis and infections caused by morphologically similar green algae. In *Proceedings of the Fourth International Conference on the Mycoses: the Black and White Yeasts*; Brasilia, Brazil; 1977. pp. 218-232, PAHO/WHO, Washington, D.C., 1978.
- 4) Chandler FW, Kaplan W, Ajello L: Chapter 22. Protothecosis and infections caused by morphologically similar green algae. In *A Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases*, pp. 96-100 (text) and 263-270 (figures 477-504). Wolfe Medical Publications, London, England, 1980.
- 5) Matsuda T, Matsumoto T: Protothecosis: a report of two cases in Japan and a review of the literature. *Eur J Epidemiol* **8**: 397-406, 1992.
- 6) Shibata M, Ohashi M, Mori T, Tanaka K: The first case report of protothecosis in Japan. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi* **93**: 779-781, 1983.
- 7) Tubaki K, Soneda M: Cultural and taxonomical studies on *Prototheca*. *Nagaoa* **6**: 25-34, 1959.
- 8) Todd JR, King JW, Oberle A, Matsumoto T, Odaka Y, Fowler M, Pore RS, Shahan TA, Yin L, Sanusi ID: Protothecosis: report of a case with 20-year follow-up, and review of previously published cases. *Med Mycol* **50**: 673-689, 2012.
- 9) 西村和子: プロトテカ属とプロトテカ症. 千葉大学ベンチャーファーストラボラトリーズ「9年間の研究および活動の軌跡」, pp. 7-26, 株式会社ファーストラボラトリーズ出版部, 千葉, 2014.
- 10) Möller A, Truyen U, Roesler U: *Prototheca zopfii* genotype 2 -the causative agent of bovine protothecal mastitis ?. *Vet Microbiol* **120**: 370-374, 2007.
- 11) Marques S, Silva E, Kraft C, Carvalheira J, Videira A, Huss VA, Thompson G: Bovine mastitis associated with *Prototheca blaschkeae*. *J Clin Microbiol* **46**: 1941-1945, 2008.
- 12) Ricchi M, Goretti M, Branda E, Cammi G, Garbarino CA, Turchetti B, Moroni P, Arrigoni N, Buzzini P: Molecular characterization of *Prototheca* strains isolated from Italian dairy herds. *J Dairy Sci* **93**: 4625-4631, 2010.
- 13) Pieper L, Godkin A, Roesler U, Polleichtner A, Slavic

- D, Leslie KE, Kelton DF: Herd characteristics and cow-level factors associated with *Prototheca* mastitis on dairy farms in Ontario, Canada. *J Dairy Sci* **95**: 5635-5644, 2012.
- 14) Osumi T, Kishimoto Y, Kano R, Maruyama H, Onozaki M, Makimura K, Ito T, Matsubara K, Hasegawa A: *Prototheca zopfii* genotypes isolated from cow barns and bovine mastitis in Japan. *Vet Microbiol* **131**: 419-423, 2008.
- 15) Sobukawa H, Yamaguchi S, Kano R, Ito T, Suzuki K, Onozaki M, Hasegawa A, Kamata H: Short communication: Molecular typing of *Prototheca zopfii* from bovine mastitis in Japan. *J Dairy Sci* **95**: 4442-4446, 2012.
- 16) Pressler, BM: Protothecosis and chlorellosis. *In* Infectious diseases of the dog and cat. 4th ed (Green, CE ed). pp. 696-701. Elsevier, London, England, 2012.

ISHAM-WG Symposium: Introduction of Medical Phycology, Retrospective Overview, and Prospective Aspect

Rui Kano¹, Tadahiko Mastumoto²

¹Department of Pathobiology, Nihon University School of Veterinary Medicine

²Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine

Protothecosis is an emerging infectious zoonotic disease caused by species of the genus *Prototheca* (Trebouxiophyceae, Chlorophyta), which are classified as achlorophyllous algae closely related to the green algal genus *Chlorella*. *Prototheca* lost the ability to photosynthesize and are widely distributed throughout the natural world in sewage, soil, lakes, and marshes. It is therefore necessary to build an interdisciplinary network connecting human medicine, veterinary medicine, microbiological taxonomy, clinical microbiology, and environmental microbiology to increase knowledge in this area. We have established the working group "Medical Phycology: Protothecosis and Chlorellosis" (approved on May 4, 2014) under the umbrella of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) to support all scientific aspects dealing with this topic. We report the current circumstances and future prospects of this working group for the group to become better known by scientists.