

## [総 説]

## 白癬とその原因菌に関する基礎的研究の現状

山田 剛<sup>1)</sup>・楨村浩一<sup>1, 2)</sup><sup>1)</sup> 帝京大学医真菌研究センター<sup>2)</sup> 帝京大学医学部

(平成 23 年 2 月 7 日受付)

白癬はわれわれにとって極めて身近な感染症であり、わが国における推定患者数は 2,000 万人を超えている。本症の原因菌である白癬菌の基礎研究においては、白癬菌といえば“ケラチナーゼ”といわれるほど、ケラチナーゼ(ケラチンを分解するタンパク質分解酵素の俗称)の酵素化学的・生化学的研究が主流であった。しかし、近年の分子生物学の飛躍的な発展に伴い、本菌に関する研究の流れも遺伝子へと徐々に変わりつつある。世界各地で大規模(網羅的)な遺伝子解析が展開されているほか、複数の白癬菌で全ゲノムシーケンシングプロジェクトが実施されている。得られた解析データは個々の遺伝子の機能解析の効率を高め、いまだ不明な点が数多く残る白癬菌の感染メカニズムを理解するための大きな推進力になるものと期待される。

**Key words:** 白癬, 白癬菌, *Trichophyton*, ケラチノサイト, 分子生物学

## 1. はじめに

白癬(ここでは皮膚糸状菌症と同義とする)は人類最古の感染症といわれている。本症は白癬菌(ここでは皮膚糸状菌と同義とする)という真菌によって引き起こされる疾患(真菌症)である。*Candida albicans* や *Aspergillus fumigatus* などによって引き起こされる深在性真菌症と比べると症状の重篤度は低いものの、わが国における推定患者数は 2,000 万人を超えており、少なくともその半数は治療を必要とするとされている。また、白癬菌のリザーバーとなっている潜在的な患者(または保菌者)に至っては 50% に達するともいわれている。さらに、地球上のほぼすべての地域において、人口の 10% 以上が常時罹患していると推定されており<sup>1)</sup>、感染規模の面では深在性真菌症をはるかにしのいでいる。ここでは、地球規模の感染症である白癬に関する社会的な現状に触れるとともに、原因菌である白癬菌に関する基礎的研究の現状について、研究者の立場から述べてみたい。

## 2. 白癬菌とは?

白癬の原因となることが知られている白癬菌は 30 菌種以上にも及ぶ。本菌は、子嚢菌門、真正子嚢菌綱、ホネタケ目に帰属している *Trichophyton* (白癬菌

属), *Microsporum* (小孢子菌属), *Epidermophyton* (表皮菌属) およびその有性世代 (teleomorph: *Arthroderma*) で構成されている (図 1)。リボソーム RNA (rRNA) 遺伝子の特定領域の塩基配列を基にこれら 3 属の系統関係が解析されており (図 2), *E. floccosum* (*Epidermophyton* 属は本菌種のみで構成されている) を除く各菌種が高度な近縁関係にある<sup>2)</sup>。他方、このような系統分類とは別に、宿主親和性や生態学的な観点から、白癬菌群はヒト好性菌 (anthropophilic dermatophytes), 動物好性菌 (zoophilic dermatophytes) および土壌好性菌 (geophilic dermatophytes) のグループに分けることができる (表 1)。図 3 左は代表的なヒト好性白癬菌である *Trichophyton rubrum* の培養形態である。本菌はわが国における白癬の最多原因菌であり、それに続く *T. mentagrophytes* (図 3 右) の国内における分離頻度を合わせると全体の 90% 以上に達するといわれている<sup>1)</sup>。寒天培地に形成されたコロニーと培地が接する部分はしばしば赤みを帯びる。この赤みは *T. rubrum* という学名の由来に関係がある。菌糸の周囲を中心に散在している単細胞性の小さな細胞 (図中 a) は小分生子である。白癬菌では、小分生子 (小分生子) のほか、多細胞性 (多室性) の大きな分生子 (大分生子) (図中 b) の産生が見られる。菌は分生子、菌糸のどちらからでも増殖することができる。大分生子と小分生子の産生比率は、菌種によって異なるばかりでなく、

著者連絡先: (〒192-0352) 東京都八王子市大塚 359  
帝京大学医真菌研究センター  
山田 剛

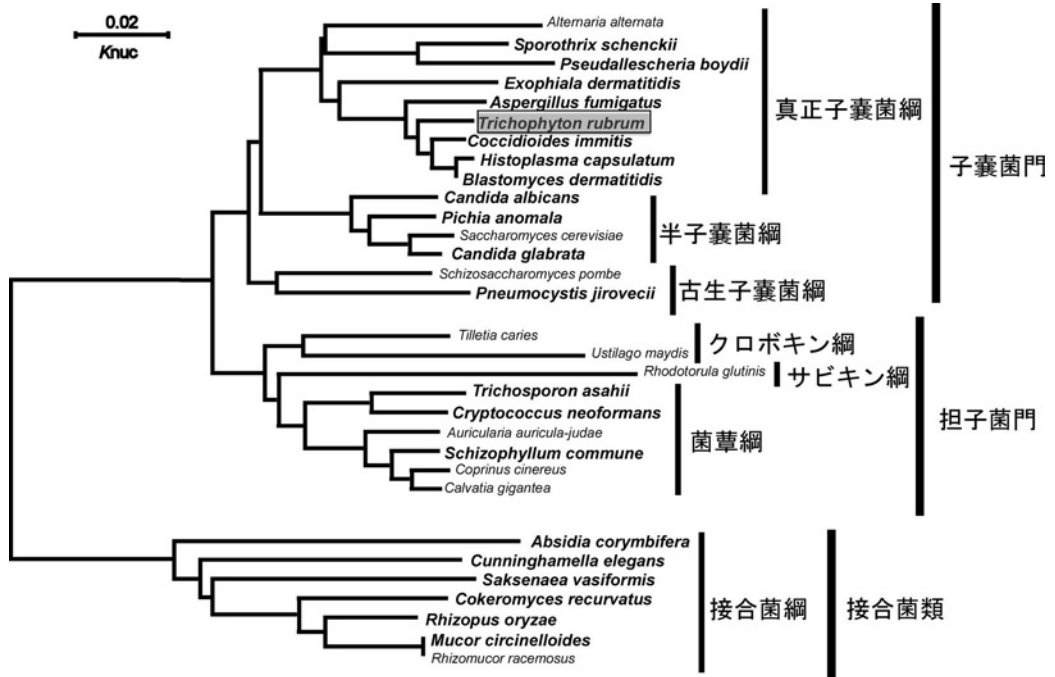


図1. rRNA 遺伝子 (18S リボソーム小サブユニット領域) の塩基配列に基づく真菌の系統関係

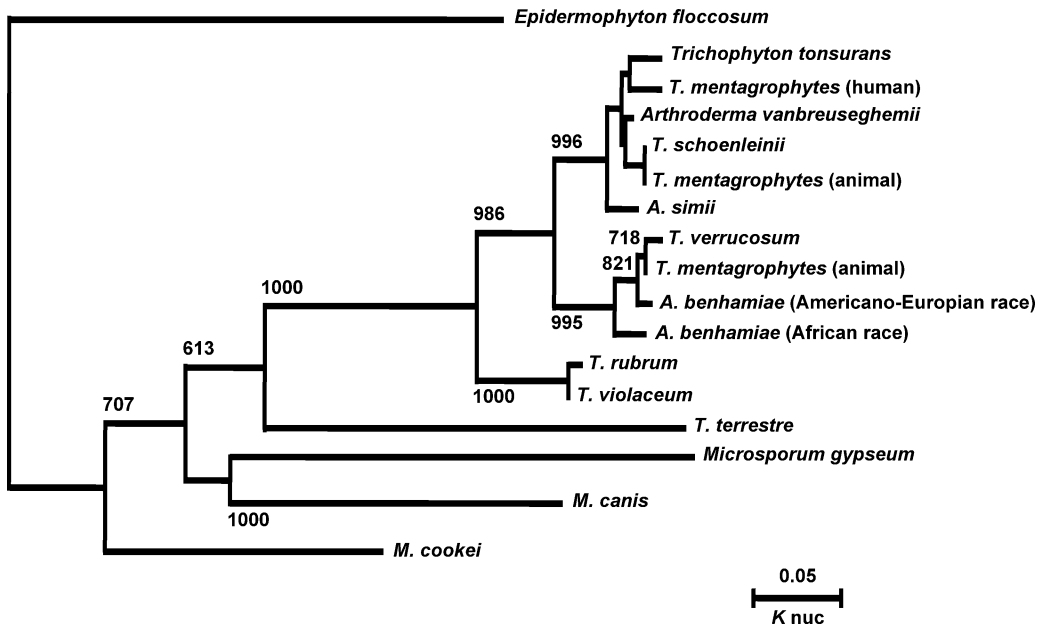
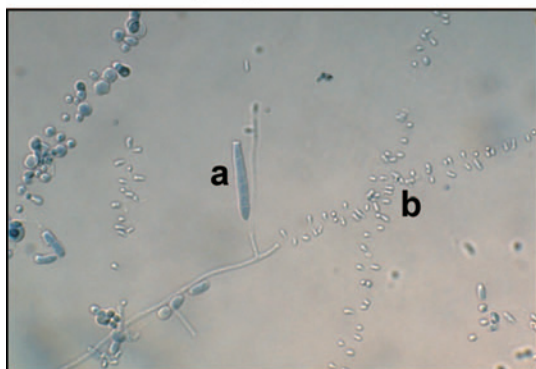
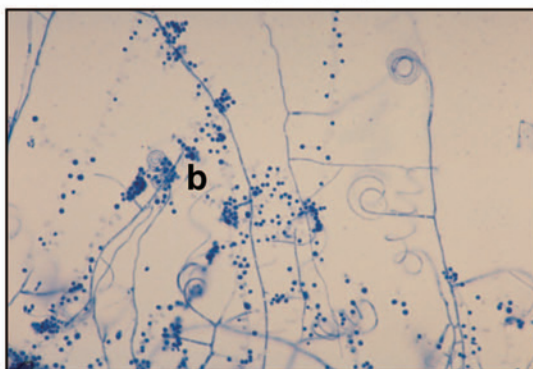


図2. rRNA 遺伝子 (intergenic non-transcribed sequence 1, ITS1 領域) の塩基配列に基づく白癬菌の系統関係

表1. 宿主親和性・生態学的観点に基づく白癬菌の分類

土壌好性白癬菌	動物好性白癬菌	ヒト好性白癬菌
<i>Microsporum fulvum</i>	<i>M. canis</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>M. gypseum</i>	<i>M. gallinae</i>	<i>T. concentricum</i>
<i>M. nanum</i>	<i>T. equinum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
<i>Trichophyton ajelloi</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	var. <i>interdigitale</i>
<i>T. terrestre</i>	var. <i>mentagrophytes</i>	<i>T. rubrum</i>
	<i>T. verrucosum</i>	<i>T. schoenleinii</i>
		<i>T. tonsurans</i>
		<i>T. violaceum</i>

***Trichophyton rubrum******T. mentagrophytes***

(撮影者) 帝京大学医真菌研究センター 榎村浩一 准教授

(撮影者) 金沢医科大学環境皮膚科学教室 望月隆 教授

図3 白癬菌 *Trichophyton rubrum* (左) と *T. mentagrophytes* (右) の培養形態

どちらの菌でも小分生子 (a) の産生が認められる。 *T. rubrum* では大分生子 (b) の産生も見られる。これらの画像は病原真菌データベース (<http://www.pfdb.net/>) より引用した。

同一の菌にであっても寒天培地に形成されるコロニーの性状に応じて異なるといわれている。例えば *T. rubrum* の場合、寒天培地に絨毛状のコロニーを形成する菌株では大分生子の産生頻度は低く、主に小分生子が産生される傾向が見られる。これに対し、粉末状のコロニーを形成する菌株では、小分生子に加え、先端が丸い円柱形または葉巻形の大分生子 (図中 b) が比較的豊富に産生される傾向が見られる。コロニーの性状と分生子の産生に関するこのような関係は、筆者らが研究に使用している *T. mentagrophytes* でも見られる。本菌の多くは大分生子の産生頻度が低く (またはほとんど産生しない)、小分生子については、絨毛状のコロニーを形成する菌株に比べ、粉末状のコロニーを形成する菌株でより豊富に産生される傾向を示す。これらの菌種を含め、多くの白癬菌はより新鮮な分離株ほど粉末状のコロニー性状を示すようである。しかし、継代培養を繰り返していくと、コロニーの性状が粉末状から絨毛状へと徐々に変化し、それと並行する

ようにしばしば分生子産生能が低下していく (または失われてしまう)。このような現象は真菌の培養に広く用いられるサブロードウ糖寒天培地のような栄養豊富な培地を使用した場合により起こりやすくなるようである。また、継代培養の繰り返しは“感染性 (病原性)” という感染症の研究上極めて重要な表現形質の喪失を伴うこともある。継代培養に伴う分生子産生能や感染性 (病原性) の変化の原因は今も不明であり、真菌症研究上の大きな問題点となっている。研究に使用している白癬菌株の分生子産生能や病原性を維持するために、筆者らは培養した菌から回収した分生子の保存を複数の方法で行っている。現在、分生子を低濃度 (10~20% [v/v]) のグリセロール溶液に懸濁し低温 (-80°C など) で保存する一般的な凍結保存法に加え、分生子懸濁液をシリカゲルに吸着させ保存するシリカゲル保存法を取り入れている<sup>3)</sup>。シリカゲル保存法の場合、通常は分生子懸濁液を吸着させたシリカゲルを冷暗所やデシケーターで保存するが、筆者らは低

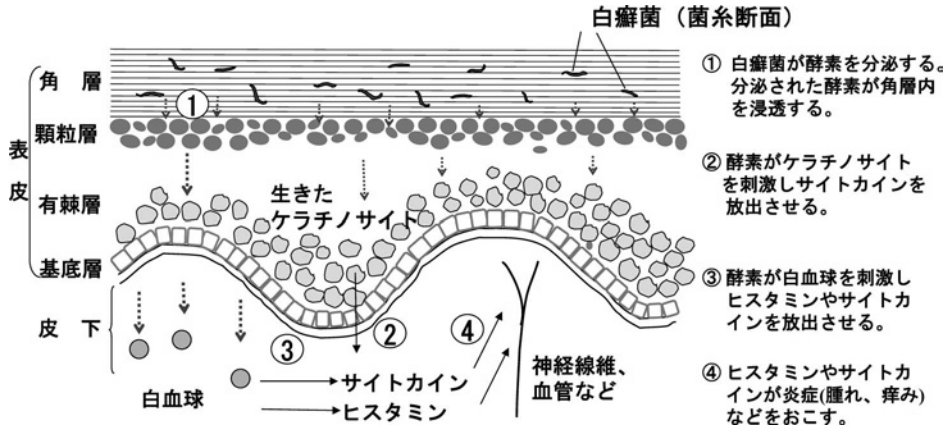


図4. 角層に侵入した白癬菌によって炎症反応が引き起こされる様子

温（ $-80^{\circ}\text{C}$ など）で保存している。現在のところ、これらの保存法による菌株の表現形質への影響は確認されていないが、大切な研究材料のクオリティをより長期にわたって安定して維持するためにも、幅広い真菌の保存に適応可能とされているL-乾燥保存法<sup>3)</sup>などの検討が今後必要であろう。

### 3. 痒みはどのようにして起こるのだろうか？

冒頭で触れたように、世の中には実に多くの白癬患者（または保菌者）が存在する。これは本症がわれわれにとってごく身近な感染症であることを示している。白癬，すなわち“水虫”という言葉を目にしたとき、われわれが抱く最も一般的な症状は炎症反応に伴って生じる“痒み”であろう。図4に皮膚の構造を示す。皮膚は身体の外側全体を覆っており、外界からの物理的・化学的刺激に対する防御に加え、病原体の侵入に対する免疫学的機能を果たしている。皮膚の最外層に位置する表皮の大部分は基底層で分裂してできるケラチノサイトという細胞であり、そこに数%の割合で樹状細胞の一種であるランゲルハンス細胞が存在している。ケラチノサイト、樹状細胞、マクロファージなどを介した白癬菌の感染に対する皮膚の免疫応答の解析が少しずつではあるが行われるようになってきている<sup>4~9)</sup>。ケラチノサイトはサイトカイン・ケモカインの産生、ランゲルハンス細胞の抗原提示能の活性化促進、真皮・表皮内への好中球やT細胞の浸潤誘導など、多面的な免疫学的機能を果たしている。ケラチノサイトは時間とともに表面へと徐々に押し上げられながら、ケラチンという硬いタンパク質を作る顆粒層を作る。その後、核のない無色（透明）の死んだ細胞へと変化し、角層の形成に利用される。白癬菌は皮膚

のもつ免疫学的防御機構・非免疫学的防御機構（抗菌物質の産生、角層のバリアー機能など）を巧みに回避する術をもっている。例えば菌の細胞壁成分の一つであるマンナンには、リンパ球の増殖抑制、ケラチノサイトの増殖抑制、マクロファージの食食抑制作用がある<sup>10)</sup>。白癬菌はこの鎧のような道具を使って角層へ定着すると、ケラチンを基質とするタンパク質分解酵素（俗に“ケラチナーゼ”といわれている）を分泌し、これらの死細胞に含まれるケラチンを分解して栄養源として利用しながら増殖を続ける。タンパク質分解酵素のような分泌型酵素やその他の細胞成分が表皮の下床にある生きたケラチノサイトを刺激すると、ケラチノサイトをはじめとする皮膚構成細胞が相互に連携しながら免疫応答システムが働き、その結果、炎症反応とそれに伴う“痒み”が発生すると考えられている。炎症反応の度合いは感染部位や原因菌の種類によって異なり、臨床症状も多彩である。

### 4. スポーツ愛好者に身近な足白癬

“水虫”という言葉を目にしたとき、多くの人は足白癬を連想するのではないだろうか。水虫は英語で athlete's foot と表現されることもある。足白癬は、角質増殖型、趾間型、小水泡型の3タイプに大別することができる。角質増殖型白癬は足のかかとなどで起こる。かかとは表皮の角層が厚く、白癬菌が産生する酵素が角化細胞や神経細胞に届かないため、痒みをほとんど感じることはないが、足の裏がごわごわしたり、白い粉のようなものが浮き出てきたりする。角質増殖型白癬は自覚症状が少ないため、患者自身が気づかないことが多い。この型の白癬は50歳代以上の成人に多く見られる。趾間型白癬は足の指と指の間に生じ、



ブーツなどを長時間履き続ける生活をしている若い女性、一日中靴を脱げない会社員などに多い。指が白くただれたり皮がむけたりする。第4指と小指(第5指)の間が湿りやすく、症状が悪化しやすいという特徴がある。乾いている場合とじくじくしてかき壊し細菌感染を併発している場合もある。小水泡型白癬は梅雨時に増えるタイプで、土踏まずや足の外側に小さな赤い水泡が多数でき、強い痒みを伴う。水泡は1週間程度で治癒に向かうが、その周辺に新しい水泡ができていく。

足白癬はスポーツを愛好する人にとって特に身近な感染症といえる。足白癬との関係が深いスポーツの代表例がゴルフである。ゴルファーはラウンド中、靴を履き続け、汗をかく。また、ゴルフを楽しんだあと、しばしば風呂に入る。風呂場に併設する脱衣所は暖かくて湿度も高い。また、風呂場の出入り口にしばしば設置されている足ふきマットは多量の水分を含んでおり、暖かくて湿度の高い環境を好む白癬菌にとって格好の生育の場となる。入浴を終えたゴルファーが足ふきマットを通過し、床を歩いた後、十分に足が乾燥していない状態のまま靴下を履き、靴を履いて家路を急ぐ。その結果、足の裏や指の間に付着した白癬菌の菌糸または孢子が増殖を始め、足白癬へとつながっていく。さらに、足白癬を起こした患者が住居内をあちこち移動すると、足に繁殖した菌が住居内の至る所に拡散し、同居する家族への感染(家族内感染)へと被害が拡大していく。

足に感染した白癬菌をそのまま放置しておくと、菌はさらに爪へと侵入し爪白癬を併発する。菌がケラチナーゼのような分泌型酵素を用いて爪のケラチンを分解すると空気層が形成されるため爪が白濁する。その間も爪の下層では菌が増殖を続け、爪が厚く変形していく。爪白癬の場合、外用抗真菌薬の塗布による局所療法では薬剤が菌に到達しづらいため、一度かかると治癒しにくい。したがって、多くは経口抗真菌薬による治療が必要となる。同じく足白癬の場合も角化が軽度であれば外用抗真菌薬による局所療法が適応されるが、重度の角化を伴う角質増殖型足白癬は患部が厚い角層で覆われているため、経口抗真菌薬による治療が必要となる。

ゴルフ場に限らず、最近ではスポーツを楽しむ環境も充実してきており、多くの施設で競技後に汗を流すための風呂やシャワーが完備されている。したがって、スポーツ選手や愛好家が白癬菌と接触する機会がより多くなり、足白癬や爪白癬を引き起こす可能性がさらに増すかもしれない。

## 5. 新たな白癬の拡がり

頭部白癬は小児に好発するとされており、わが国におけるその主な原因菌は1970年代より動物好性白癬菌の *Microsporum canis* であった。しかし、今世紀のはじめ頃から柔道やレスリングなどの格闘技競技者の間で、ヒト好性白癬菌の *Trichophyton tonsurans* の感染による頭部ならびに体部白癬が認められるようになってきた。本菌による頭部白癬の場合、その特徴的な臨床症状としては黒点(black dot ringworm; BDR)の形成がある<sup>1)</sup>。本菌に侵された病毛は毛嚢口の直下部(通常、皮面から数mm下のところ)で断裂するため、残毛は病巣内の毛嚢にニキビ状の黒点として見える。黒点は前頭部、耳介後部、項部などに好発し、円形または不整形の鱗屑のほとんどない脱毛斑の中に認められる。自覚症状はわずかな痒みがある程度で軽微である。また、ステロイド剤の誤用などによって、頭部硬毛の毛嚢内に白癬菌が侵入した結果引き起こされる強い炎症反応(毛嚢炎)を伴う脱毛(ケルスス禿瘡)がまれに見られる。本菌の感染によるケルスス禿瘡の場合、痛みを伴う浮腫性紅斑が生じ、その中に毛包一致性の膿疱が形成される。また、黒点が残存することがある。永続性の脱毛が広範囲にわたって残ることがあるため、早期治療が必要である。一方、*T. tonsurans* による体部白癬で認められる皮疹は小指頭大から鶏卵大までの鱗屑をつける環状の紅斑で、中心治癒傾向を示すものや小水泡斑状型のほか、貨幣状湿疹、乾癬様など多彩で、痒みの程度もさまざまである。顔面、耳、側頭部、肩、腕に好発する(この位置は相手の体や柔道着などの着衣、床が強く擦れる部分とおおむね一致している)。また、しばしば頭部白癬を合併する。さらに、本菌の感染の場合、上記のような臨床症状を示す患者に加え、頭部では臨床症状の全くない無症候性保菌者も存在し、感染源として重要なキャリアとなることがある。

*T. tonsurans* は欧米における頭部白癬の主要な原因菌であり、アメリカ合衆国のレスリングクラブで発生した格闘家白癬(*tinea corporis gladiatorum*)のほか、ヨーロッパではスウェーデン、ドイツなどで感染例が報告されている<sup>11~15)</sup>。アジアでは2001年に韓国で感染が報告されている<sup>16)</sup>。わが国における *T. tonsurans* 感染症の集団発生例は、韓国にやや遅れる形で、北陸・近畿地方、そして東北地方の高等学校レスリング部、柔道部で報告されている<sup>17~24)</sup>。2004年の調査の結果、全国各地で発生例が認められること、運動種目では柔道、次いでレスリングで発生頻度が多いものの、相撲やラグビー競技者などでも発生が確認されて

いる<sup>21-24</sup>)。また、当初、本疾患は一部の高等学校や大学の強豪チームで限定的に集団発生していると考えられていたが、社会人から中学生、中堅チームにまで感染が拡大していることも判明している。さらには競技者の友人、家族にも感染事例が報告されている。欧米では、格闘技関係者以外から *T. tonsurans* が分離されることはまれなことではなく、頭部白癬の主要原因菌とされているが<sup>25, 26</sup>)、わが国では格闘技関係者以外から *T. tonsurans* が分離されることは比較的まれである。したがって、*T. tonsurans* 感染症に関する近年の大流行は、格闘技系のスポーツ交流を通じて国外から菌が持ち込まれたのち、国内試合での接触を介して菌が急速に拡大していったものと推定される。

## 6. 白癬の診断・原因菌の同定法

白癬の診断ならびに原因菌の同定を行う場合、最も簡便で広く用いられている手法はカセイカリ (KOH) を用いた直接鏡検であろう。KOH 直接鏡検は臨床像の観察のみによる誤診率を低下させるうえで有効な手技である。KOH 直接鏡検に次いで行われる手法は培養である。頭部白癬の診断にとって培養は重要な手技であり、KOH 直接鏡検で菌の存在が認められない場合に、培養所見での診断が可能となる。わが国の格闘技関係者の間で *T. tonsurans* による頭部・体部白癬が蔓延した大きな理由の一つは、培養による確認が行われないまま対策が遅れが生じたことである。現在では、*T. tonsurans* 感染症の診断にヘアブラシ法による培養系 (ブラシ検査) が取り入れられるようになってきた<sup>27</sup>)。ブラシ検査は明確な臨床症状を示す患者はもちろんのこと、菌のリザーバーとなる無症候性保菌者、とりわけ体部にしか皮疹の見られない患者が頭部の無症候性保菌者であるかどうかを判定する唯一の手段となっている。ただし、ブラシ検査はその精度にやや問題があるため、決められたタイミングで、きちんとした指導の下、経時的に繰り返し行う必要がある。

KOH 直接鏡検ならびに培養による白癬の診断・菌の同定は表現形質、すなわち形態学的要素が土台となっている。したがって、原因菌の同定を行うにはある程度の経験 (熟練) が必要となる。しかしながら、臨床分離菌株の中には必ずしも典型的な表現形質を示さないものもある。また、培養による診断・菌の同定を行う場合、陽性が陰性かを最終的に判断するまでにある程度の時間を要する。そこで、最近では白癬の診断・菌の同定に遺伝子 (DNA) 解析に基づく分子生物学的手法が取り入れられるようになってきている。これは、Polymerase Chain Reaction (PCR) 法による遺

伝子の増幅がルーチン化したこと、遺伝子の塩基配列を容易に決定できるようになったことなど、遺伝子解析技術が飛躍的に進歩したことが関係していると考えられる。rRNA 遺伝子に代表される“ハウスキーピング遺伝子”の塩基配列を中心にデータベースも整備されており、PCR 法によって増幅された DNA 断片の塩基配列を比較することによって簡便に菌を同定することができるようになってきた。また、遺伝子の塩基配列の直接比較に基づく菌の同定法に加え、遺伝子の塩基配列に見られる多型性 (polymorphism) を利用した菌の同定法といえる PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法<sup>21, 28, 29</sup>) やリアルタイム PCR 法を用いた菌の同定法<sup>30, 31</sup>) も報告されている。これらの手法を用いることによって、菌の同定までにかかる時間の大幅な短縮を期待することができる。

このように白癬の診断ならびに原因菌の同定は分子生物学的手法の導入によってその精度ならびに迅速性が飛躍的に進歩したといえる。

## 7. 白癬菌はどのようにして宿主に感染するのだろうか？

白癬の診断ならびに原因菌の同定については、分子生物学の導入によって精度やその迅速性が飛躍的に向上しており、治療法の選択、感染の流行対策、治癒判定の方法、日常生活での注意の喚起などを検討するうえで役立つ。その一方で、*T. rubrum* や *T. tonsurans* がどのようなメカニズムで宿主に感染し病巣を形成するのか？ という基本的な疑問については、いまだ不明な点が多い。白癬菌は表皮角層に侵入、感染している。ケラチノサイトの死骸ともいえる角層では硬いケラチンがほぼ唯一の栄養源となる。したがって、本菌が角層に侵入するためにはケラチンの硬いバリアを破壊し、利用可能な低分子にまで分解する必要がある。このような観点から、ケラチンを分解するケラチナーゼは本菌の感染メカニズムにかかわる重要な分子 (病原因子) と考えられ、古くから生化学的・酵素化学的解析が行われてきた。今から 10 年ほど前までは分子 (遺伝子) レベルの解析はわずかであったが、筆者が現在の所属研究機関に赴任した 2001 年頃からヨーロッパの研究グループを中心にケラチナーゼをコードする遺伝子が単離されるようになってきた<sup>32-35</sup>)。その後も白癬菌からさまざまな遺伝子が単離されているが、感染メカニズム (病原性) に深く関与していることが直接的に示された分子は今も報告されていない。ここ何年かの間に、白癬菌においてもパン酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) やコウジカビ (*Aspergillus oryzae*)

のようなモデル微生物並みに、特定の条件で発現している遺伝子群を一挙に明らかにする“遺伝子の網羅的解析”が行われるようになってきた<sup>36~42)</sup>。さらに、主要な白癬菌 (*T. rubrum*, *T. tonsurans*, *M. canis* など) では全ゲノムシーケンシングプロジェクトも実施され、解析スケールの著しい拡がり (high through-put 化) が見られる。全ゲノムシーケンシングプロジェクトで得られた情報は (すべてではないが) ウェブ上に公開されている。今後、データがより充実していけば、遺伝子の単離がさらに簡便になり、感染メカニズムの解析が急速に進展するものと予想される。

### 8. 白癬菌に関する基礎的研究の展望

今世紀に入り、白癬菌の基礎研究領域にも分子生物学が導入されるようになり、近年の網羅的遺伝子解析ならびに全ゲノムシーケンシングプロジェクトを通じて、膨大な遺伝子情報が蓄積しつつある。今後は明らかにされた個々の遺伝子の機能を解析し、感染メカニズムに関与している病原因子を特定していく必要がある。遺伝子の機能解析を行う場合、モデル微生物の研究の場では遺伝子破壊株 (特定の染色体領域に変異をもつ変異体) がルーチン的に使用されている。残念ながら、白癬菌では遺伝子操作のためのルーチン化したツールは整備されておらず、変異体の解析事例も少ない<sup>43~45)</sup>。こうした状況が感染メカニズムの解析の遅れと密接にかかわっていると考えられる。筆者らは7年ほど前から白癬菌の遺伝子解析に従事するようになり、その過程で感染メカニズムとの関連が予想される遺伝子の単離を進めるとともに<sup>45, 46)</sup>、遺伝子操作のシステムの構築に力を入れてきた。今では、細胞への外来遺伝子の導入 (形質転換系)、そして染色体上の特定の遺伝子の機能を失わせる“遺伝子破壊”を効率良く行うことができるようになった<sup>47~49)</sup>。これらのシステムを軸に白癬菌の病原因子の解析を進めていくためには、個々の遺伝子の発現を人為的に制御することができるシステム (conditional gene expression regulation system) の構築が不可欠になるであろう (モデル微生物ではすでに効率的なシステムが確立されている)。本システムの構築に成功すれば、生育に必須となる遺伝子 (essential genes) の解析が可能になる。生育必須遺伝子は感染メカニズムと密接に関わっており、新規抗真菌薬のターゲットとなる可能性を含んでいる。したがって、遺伝子発現制御システムの構築は筆者を含め白癬菌の遺伝子解析に携わるものにとって大きな課題である。

### 9. おわりに

本総説を通じて、白癬がわれわれの日常生活にとってとても身近な疾患であり、またその規模が現在も拡大し続けていることを論じた。また、白癬の診断・原因菌の同定法など、臨床の現場で役立つ技術の開発が進められる。その一方で、基礎研究の領域においても本菌の感染メカニズムを分子 (遺伝子) レベルで解明すべく努力がなされていることを述べた。将来、これらの研究が発展し、国民病である白癬の克服に寄与できるものと信じている。

### 文 献

- 1) 山口英世. 2007. 病原真菌と真菌症. 第4版第1刷. pp.222-236, 南山堂, 東京.
- 2) Makimura, K., Y. Tamura, T. Mochizuki, et al. 1999. Phylogenetic classification and species identification of dermatophyte strains based on DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. *J. Clin. Microbiol.* 37(4): 920-924.
- 3) 横山耕治. 2005. 真菌の保存法. 化学療法領域 21 (6): 5-10. 医薬ジャーナル社, 大阪.
- 4) Koga, T., H. Ishizaki, T. Matsumoto, et al. 1996. Enhanced release of interleukin-8 from human epidermal keratinocytes in response to stimulation with trichophyten *in vitro*. *Acta Derm. Venereol.* 76(5): 399-400.
- 5) Nakamura, Y., R. Kano, A. Hasegawa, et al. 2002. Interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha production in human epidermal keratinocytes induced by *Trichophyton mentagrophytes*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 9(4): 935-937.
- 6) Sato, K., X.L. Yang, T. Yudate, et al. 2006. Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor gamma chain to induce innate immune responses. *J. Biol. Chem.* 281(50): 38854-38866.
- 7) Shiraki, Y., Y. Ishibashi, M. Hiruma, et al. 2006. Cytokine secretion profiles of human keratinocytes during *Trichophyton tonsurans* and *Arthroderma benhamiae* infections. *J. Med. Microbiol.* 55(Pt 9): 1175-1185.
- 8) Tani, K., M. Adachi, Y. Nakamura, et al. 2007. The effect of dermatophytes on cytokine production by human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 299(8): 381-387.
- 9) Kobayashi, M., K. Kabashima, Y. Tokura. 2008. Anti-fungal drug liranafate suppresses fungal element-promoted production of IL-8 in normal human keratinocytes. *Jpn. J. Med. Mycol.* 49(4): 319-322.
- 10) Campos, M. R., M. Russo, E. Gomes, et al. 2006.



- Stimulation, inhibition and death of macrophages infected with *Trichophyton rubrum*. *Microbes Infect.* 8(2): 372-379.
- 11) Stiller, M. J., W. P. Klein, R. I. Dorman, et al. 1992. Tinea corporis gladiatorum: An epidemic of *Trichophyton tonsurans* in student wrestlers. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27: 632-633.
  - 12) Beller, M., B. D. Gessner. 1994. An outbreak of tinea corporis gladiatorum on a high school wrestling team. *J. Am. Acad. Dermatol.* 31: 197-201.
  - 13) Hradil, E., K. Hersle, P. Nordin, et al. 1995. An epidemic of Tinea corporis caused by *Trichophyton tonsurans* among wrestlers in Sweden. *J. Acta Derm. Venereol.* 75: 305-306.
  - 14) El Fari, M., Y. Gräser, W. Presber, et al. 2000. An epidemic of tinea corporis caused by *Trichophyton tonsurans* among children (wrestlers) in Germany. *Mycoses* 43(5): 191-196.
  - 15) Kohl, T. D., M. Lisney. 2000. Tinea gladiatorum: wrestling's emerging foe. *Sports Med.* 29(6): 439-447.
  - 16) Jun, J. B. 2001. *Trichophyton tonsurans*—An emerging dermatophyte causing a nation-wide outbreak of trichophytosis gladiatorum in Korea. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. Proceedings 132.
  - 17) 望月 隆, 竹田公信, 河崎昌子, 他. 2002. 高等学校レスリング部員に生じた *Trichophyton tonsurans* による頭部白癬の 3 例. *皮膚の科学* 1: 322-328.
  - 18) 東 禹彦, 望月 隆. 2002. *T. tonsurans* による高校生の頭部白癬の 1 例. *日本医真菌学会誌* 43 (Suppl. 2): 78.
  - 19) 笠井達也, 牧野好夫, 望月 隆. 2002. 複数高校の柔道部員間に蔓延した *Trichophyton tonsurans* による白癬. *日本医真菌学会誌* 43(Suppl. 2): 78.
  - 20) 田邊 洋, 河崎昌子, 望月 隆, 他. 2002. 集団検診で発見された高校柔道部員の *Trichophyton tonsurans* による白癬集団発生例. *日本医真菌学会誌* 43(Suppl. 2): 79.
  - 21) 望月隆, 田邊洋, 河崎昌子, 他. 2005. 北陸・近畿地方における *Trichophyton tonsurans* 感染症の実態調査. *日本医真菌学会誌* 46: 99-103.
  - 22) 比留間政太郎, 白木祐美, 二瓶 望, 他. 2005. 関東地方の皮膚科診療施設における *Trichophyton tonsurans* 感染症の発生状況に関するアンケート調査. *日本医真菌学会誌* 46: 93-97.
  - 23) 笠井達也. 2005. *Trichophyton tonsurans* 感染症の東北地方に於ける現状と治療上の問題点. *日本医真菌学会誌* 46: 87-91.
  - 24) 西本勝太郎, 本間喜蔵, 篠田英和, 他. 2005. 九州・中国・四国地方における *Trichophyton tonsurans* 感染症. *日本医真菌学会誌* 46: 105-108.
  - 25) Lucky, A. W. 1985. Epidemiology, diagnosis, and management of tinea capitis in 1980s. *Pediatr. Dermatol.* 2: 226-228.
  - 26) Gupta, A. K., R. C. Summerbell. 2000. Tinea capitis. *Med. Mycol.* 38: 255-287.
  - 27) 比留間政太郎, 白木祐美, 広瀬伸良. 2003. 柔道選手の皮膚真菌症 (トリコフィトン・トンズランス感染症) プラシ検査・治療・予防のガイドライン (*T. tonsurans* 感染症対策研究会編). 第 1 版第 1 刷. 編集室なるにあ, 東京.
  - 28) 望月 隆, 田邊 洋, 河崎昌子, 他. 2005. リボソーム RNA 遺伝子の ITS 領域の分子型に基づく皮膚糸状菌の菌種同定の実績. *日本皮膚科学会誌* 114: 1763-1767.
  - 29) Mochizuki, T., M. Kawasaki, H. Tanabe, et al. 2007. Molecular epidemiology of *Trichophyton tonsurans* isolated in Japan using RFLP analysis of non-transcribed spacer regions of ribosomal RNA genes. *Jpn. J. Infect. Dis.* 60: 188-192.
  - 30) Arabatzis, M., L. E. B. van Coppenraet, E. J. Kuijper, et al. 2007. Diagnosis of common dermatophyte infections by a novel multiplex real-time polymerase chain reaction detection/identification scheme. *Br. J. Dermatol.* 157(4): 681-689.
  - 31) Bergmans, A. M., M. van der Ent, A. Klaassen, et al. 2010. Evaluation of a single-tube real-time PCR for detection and identification of 11 dermatophyte species in clinical material. *Clin. Microbiol. Infect.* 16(6): 704-710.
  - 32) Brouta, F., F. Descamps, M. Monod, et al. 2002. Secreted metalloprotease gene family of *Microsporum canis*. *Infect. Immun.* 70(10): 5676-5683.
  - 33) Descamps, F., F. Brouta, M. Monod, et al. 2002. Isolation of a *Microsporum canis* gene family encoding three subtilisin-like proteases expressed *in vivo*. *J. Invest. Dermatol.* 119(4): 830-835.
  - 34) Jousson, O., B. Léchenne, O. Bontems, et al. 2004. Multiplication of an ancestral gene encoding secreted fungalysin preceded species differentiation in the dermatophytes *Trichophyton* and *Microsporum*. *Microbiology.* 150(Pt 2): 301-310.
  - 35) Jousson, O., B. Léchenne, O. Bontems, et al. 2004. Secreted subtilisin gene family in *Trichophyton rubrum*. *Gene* 339: 79-88.
  - 36) Kaufman, G., I. Berdicevsky, J. A. Woodfolk, et al. 2005. Markers for host-induced gene expression in *Trichophyton* dermatophytosis. *Infect. Immun.* 73: 6584-6590.
  - 37) Wang, L., L. Ma, W. Leng, et al. 2006. Analysis of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* expressed sequence tags. *BMC Genomics* 7: 255.



- 38) Baeza, L. C., A. M. Bailao, C. L. Borges, et al. 2007. cDNA representational difference analysis used in the identification of genes expressed by *Trichophyton rubrum* during contact with keratin. *Microbes Infect.* 9: 1–7.
- 39) Liu, T., Q. Zhang, L. Wang, et al. 2007. The use of global transcriptional analysis to reveal the biological and cellular events involved in distinct development phases of *Trichophyton rubrum* conidial germination. *BMC Genomics* 8: 100.
- 40) Maranhao, F. C. A., F. G. Paiao, N. M. Martinez-Rossi. 2007. Isolation of transcripts over-expressed in human pathogen *Trichophyton rubrum* during growth in keratin. *Microbial Pathogen.* 43: 166–172.
- 41) Zaugg, C., M. Monod, J. Weber, et al. 2009. Gene expression profiling in the human pathogenic dermatophyte *Trichophyton rubrum* during growth on proteins. *Eukaryot. Cell* 8: 241–250.
- 42) Staib, P., C. Zaugg, B. Mignon, et al. 2010. Differential gene expression in the pathogenic dermatophyte *Arthroderma benhamiae* *in vitro* versus during infection. *Microbiology* 156(Pt 3): 884–895.
- 43) Fachin, A. L., M. S. Ferreira-Nozawa, W. Maccheroni, Jr., et al. 2006. Role of the ABC transporter TruMDR2 in terbinafine, 4-nitroquinoline *N*-oxide and ethidium bromide susceptibility in *Trichophyton rubrum*. *J. Med. Microbiol.* 55: 1093–1099.
- 44) Ferreira-Nozawa, M. S., H. C. Silveira, C. J. Ono, et al. 2006. The pH signaling transcription factor PacC mediates the growth of *Trichophyton rubrum* on human nail *in vitro*. *Med. Mycol.* 44: 641–645.
- 45) Yamada, T., K. Makimura, S. Abe. 2006. Isolation, characterization, and disruption of *dnr1*, the *areA/nit-2*-like nitrogen regulatory gene of the zoophilic dermatophyte, *Microsporum canis*. *Med. Mycol.* 44: 243–252.
- 46) Yamada, T., K. Makimura, A. Hirai, et al. 2004. Isolation of a promoter region of a secreted metalloprotease gene from *Microsporum canis*. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57: 25–28.
- 47) Yamada, T., K. Makimura, K. Uchida, et al. 2005. A reproducible genetic transformation system for two dermatophytes, *Microsporum canis* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Med. Mycol.* 43: 533–544.
- 48) Yamada, T., K. Makimura, K. Sato, et al. 2009. *Agrobacterium tumefaciens*-mediated transformation of the dermatophyte, *Trichophyton mentagrophytes*: an efficient tool for gene transfer. *Med. Mycol.* 47: 485–494.
- 49) Yamada, T., K. Makimura, T. Hisajima, et al. 2009. Enhanced gene replacements in *Ku80* disruption mutants of the dermatophyte, *Trichophyton mentagrophytes*. *FEMS Microbiol. Lett.* 298: 208–217.

## The Current Status of Tinea (Ringworm) and the Progress of Research on Pathogenesis of Dermatophytes

Tsuyoshi Yamada,<sup>1)</sup> Koichi Makimura<sup>1, 2)</sup>

<sup>1)</sup> Teikyo University Institute of Medical Mycology

<sup>2)</sup> Faculty of Medicine, Teikyo University

In this review, the current problems of high prevalence of tinea (dermatophytosis) was discussed and the recent progress in molecular biological approach on pathogenesis of dermatophytes and their diagnosis was summarized. Tinea pedis (athlete's foot) is highly common disease not only in elder persons but also a type of sportsmen. For recent 10 years, tinea caused from *Trichophyton tonsurans* infection has widely spread in athletes playing various types of combative sports in Japan. The dermatophytes commonly gain access to the host *via* keratinized structures, such as skin, hair or nails, cornified tissues that form solid structural barriers against their invasion. Therefore, secreted enzymes such as keratinolytic proteases (keratinases) have been investigated extensively as candidates for virulence-related factors. Nevertheless, the mechanisms of host invasion by dermatophytes are still poorly understood. One important reason for this is a lack of gene manipulation techniques for dermatophytes, as compared with other well-known fungal pathogens. To overcome this limitation, we have developed efficient genetic manipulation systems. They have provided us with powerful tools for evaluating gene functions. We believe that development of such molecular biological techniques will make significant contributions to our understanding of tinea in the future.

**Key words:** tinea (ringworm), dermatophytes, *Trichophyton*, keratinocyte, molecular biology