

2021年致病性黴菌研討會 (2021 Symposium of Medical Mycology) 紀實

陳盈之 周怡君 曾國鋆 蔡德君 鍾佩蓉 謝禮雲 陳好 羅秀容

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗室

前 言

近年來，由於免疫不全患者增加及國人壽命延長，黴菌感染人數日益增長，不僅成為醫療照護相關感染的主要病原菌，更帶來併發症與高致死率，加上目前抗黴菌藥物選項有限，黴菌防治已是刻不容緩的重要課題。繼 2002 年，國立台灣大學醫學院陳宜君醫師、疾病管制署李淑英博士及本院感染症與疫苗研究所羅秀容研究員共同成立「台灣黴菌研究團隊 (Taiwan Mycology Group)」進行相關研究及推廣工作，同時定期每二年舉辦成果發表會 (Symposium of Medical Mycology)。2016 年，我們也成立台灣黴菌實驗中心 (Taiwan Mycology Reference Center)。今年，國衛院及

財團法人謝維銓教授感染醫學文教基金會共同主辦之「2021 致病性黴菌研討會 (2021 Symposium of Medical Mycology)」於 8 月 13 日線上舉行。

本研討會邀請國內專家、碩博班學生，針對黴菌感染之基礎研究、農業用藥的影響、診斷治療以及抗藥性監測等議題進行深入探討，並藉此提供學者與學生在致病性黴菌相關研究學術交流的平台。

以下介紹每個演講主題的內容：

人類致病性黴菌的診斷和管理：挑戰、解決方案和展望 (講者：陳宜君)

全球每年約有三億人口遭受黴菌感染，然而此情況仍持續被漠視。統

計全球病患念珠菌院內感染數據，相較於其他國家，台灣有較高的感染比例，尤其是加護病房的病患。另一方面遭受新冠病毒感染的患者中有 14% 的病患受到煙麴黴感染，有 12% 受到酵母菌型黴菌感染，其中 40% 病患死亡。倘若能及早發現並給予抗黴菌藥物治療，將可提高患者治癒機率。因此，醫師的積極診斷為主要治療方針的第一步。

然而，能對抗所有黴菌的十全十美的抗黴菌藥物並不存在，抗黴菌藥物之使用仍然存在諸多難題。例如，在血液感染分析中念珠菌屬占比超過 90%，而約 8% 的菌是非念珠菌屬，其中的大宗為隱球菌屬 (*Cryptococcus*) 與絲胞酵母屬 (*Trichosporon*)，常用的抗黴菌藥物對此兩種菌屬抑制效果不佳。除此之外，酵母菌屬中仍有對常用抗生素不敏感的少見菌種以及多重抗藥性菌種的存在，例如耳念珠菌 (*Candida auris*)。因此，準確的菌種鑑定可作為醫師在藥物選擇上的利器。另一方面熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 對藥物產生逐年適應的現象也為第一線的臨床診斷治療添加更多變數。在絲狀黴菌所遇到的困難則是，台灣醫院目前極少進行絲狀黴菌的微量肉湯稀釋法 (broth microdilution, MIC)，因此在不了解感染菌株的情況下給予抗黴菌藥物未必能在第一時間有效抑制感染程度。

綜觀多年以來醫療院所院內感染

之情形足以了解到，當患者被診斷為黴菌感染者時，進行對該菌株的了解包含菌種鑑定、MIC 分析等，可以適時提供醫師作為精準醫療診斷的參考。醫師也應針對患者感染的菌種與患者本身的過敏情況選擇適合用的藥物，應避免等到藥物治療失敗之後再檢查與更換藥物，縮短患者感染時日已提高治癒機率。

念珠菌屬對唑類抗藥性和耐受性 (講者：陳抱宇)

目前常被選用治療念珠菌病的抗黴菌藥物有烯類 (polyenes)、唑類 (azoles) 及棘白菌素類 (echinocandins)。其中唑類抗黴菌藥通常用於治療淺表性和侵襲性念珠菌病 (invasive candidiasis)，唑類藥物具有滲透強可抵達深層感染部位、能以口服和靜脈注射給藥且安全性高等優點，因此被廣泛使用在醫院。在過去十年期間，隨著唑類藥物在臨床和農業的廣泛使用，對唑類藥物有抗藥性的熱帶念珠菌 (*C. tropicalis*) 逐年增加。除此之外，全球熱帶念珠菌研究中也發現具有抗唑類藥物的菌株在亞洲居多。

台大醫院陳抱宇醫師分享自台灣患者所分離出且具有抗唑類藥物之熱帶念珠菌大多屬於克隆複合體 3 (clonal complexes 3, CC3)，經研究發現共有三種機制可促使 CC3 菌株呈現抗藥性，第一種是 *ERG11* 發生

突變，導致唑類對 *ERG11* 結合能力下降。第二種是大量表現 *ERG11*，第三種是 ATP 結合盒運輸蛋白 (ATP-binding cassette transporters) 的大量表現。

以肉湯微量稀釋法 (broth microdilution method) 進行黴菌對藥物的感受性測試，發現當藥物對菌株並無明顯抑制而有殘留且逐漸生長之現象，稱之為拖尾效應 (trailing growth)，此現象會影響最低抑制濃度的判斷，進而影響臨床用藥治療的成效。尤其是熱帶念珠菌，其拖尾效應之現象較其他念珠菌頻繁，常見於克隆複合體[2]，這分子機制與與克隆複合體 3 不同，是與主要的易化因子超家族 (major facilitator superfamily) 的大量表現有關。因此，需進一步探索念珠菌對唑類拖尾效應的其他潛在機制和臨床意義。

台灣醫院致病性黴菌監測計畫 (講者：羅秀容)

國衛院羅秀容博士於 2014 及 2018 年「台灣黴菌抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeast, TSARY)」發現，分離自病人檢體的熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 對氟康唑 (Fluconazole) 有抗藥性，且其基因型與農場環境樣本分離出的具抗藥性熱帶念珠菌相同。因此，針對醫院加護病房環境是否存在具抗藥性

之熱帶念珠菌進行環境採樣與菌株分離，開啟了 2020 年台灣醫院環境黴菌抗藥性監測計畫。分離結果中以念珠菌屬 (*Candida*) 占最多、其次是絲孢菌屬 (*Filobasidium*)、紅酵母菌屬 (*Rhodotorula*)、隱球菌屬 (*Cryptococcus*)、絲孢酵母屬 (*Trichosporon*)...等共 19 個屬。

進一步分析菌種可發現近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*) 為最大宗，其次依序為 *Filobasidium uniguttulatum*、*Rhodotorula mucilaginosa*、白色念珠菌 (*Candida albicans*)、熱帶念珠菌...等。在 21 株熱帶念珠菌中，其中包含基因型為具氟康唑抗藥性菌株，且其同時具有抗伏立康唑 (Voriconazole) 之能力。顯示醫院環境中確實存在有抗藥性基因型之熱帶念珠菌且不排除病人是熱帶念珠菌的原始來源。

白色念珠菌與金黃色葡萄球菌共感染的致病性及相互作用 (講者：王紹鴻)

血流感染 (bloodstream infection) 是造成罹病率和死亡率的主要原因，在急診室中的患者更是高達 5% 的機率有血流感染的情形，主要的病原體為金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)。另一方面，若血流感染是由念珠菌與其他病原菌一同造成，便會提高患者之罹病率與死亡率。嘉義大學王紹鴻博士首先分析臨床結果發現

當病患同時感染白色念珠菌和金黃色葡萄球菌時其存活天數低於單獨感染金黃色葡萄球菌的病患。在體外試驗中，王博士發現生物膜形成 (biofilm formation) 主要是由白色念珠菌產生，而金黃色葡萄球菌共同感染可以增加生物膜的活性。透過斑馬魚胚胎實驗測試具有不同生物膜活性的白色念珠菌，結果證明生物膜的形成會增加胚胎被金黃色葡萄球菌感染後的死亡率，同時增加金黃色葡萄球菌抵抗抗生素的能力。王博士的研究闡述了當血流感染發生時，同時被白色念珠菌和金黃色葡萄球菌感染下，白色念珠菌生成的生物膜對金黃色葡萄球菌的抗藥、感染及致死率上都扮演了重要的角色。

黴菌在鼻竇炎中的角色 (講者：盧彥廷)

聖馬爾定醫院盧彥廷醫師分享，鼻竇炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 為一種多因性發炎造成的鼻部疾病。正常鼻黏膜由完整的上皮障壁、黏膜障壁及呼吸道中有多樣且均衡的微生物相組成，如有任一組成被破壞，則會引起一連串的免疫反應，進而產生鼻竇炎的症狀，如粘液/粘度增加、黏膜腫脹和纖毛功能受損等。而環境因素中的局部微生物相，是影響鼻竇炎發展的主要因素，也隨著診斷技術的進步逐漸被重視。鼻腔為上呼吸道接觸外在環境的第一道關卡，也成為人

體微生物聚積的重要位置。特別是在不依賴培養的測序技術發展之後，越來越多的研究藉此探討鼻腔微生物組與鼻竇炎之間的關聯。謝謝盧醫師的分享，介紹這一個新議題的新知，讓我們了解鼻竇炎患者有菌叢失調的情況，在細菌微生物相上與健康群眾有顯著的差異。然而，對於鼻竇炎患者鼻腔內黴菌菌相的部分則需要未來更多的研究證據佐證。

探討 1999~2018 台灣黴菌抗藥性監測計畫中分離的絲孢酵母屬 (講者：蔡芳慈)

絲孢酵母屬 (*Trichosporon*) 的類酵母黴菌 (yeast-like fungi)，在臨床上造成如白色毛幹結節病、過敏性肺炎，極少數情況下可引起侵入性感染。此黴菌的特點是能形成芽生孢子、菌絲體以及與菌絲分離的無性繁殖體：關節孢子 (arthroconidia)。絲孢酵母屬的感染容易發生免疫功能低下的患者，其可引起侵入性毛孢子菌病 (Trichosporonosis)，嚴重者會造成死亡因此在感染症防治上相當重要。台灣黴菌抗藥性的監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY) 自 1999 至 2018 共分離出 6 種絲孢酵母屬，包含 *T. asahii*、*T. faecale*、*T. montevideense*、*T. beigeli*、*T. debeurmannianum* 與 *T. scarabaeorum*。儘管在臨床上可使

用抗生素進行治療，但仍有 42% 至 90% 高死亡率，在許多文獻中也提到這樣的非念珠菌型酵母菌在惡性血液疾病患者感染中十分常見，這也是未來我們對於病原菌感染與治療重視的方向之一。

統計歷年 TSARY 計畫收集絲孢酵母屬的菌株中，*T. asahii* 菌種佔多數。血液檢體中有約 71% 是屬於 *T. asahii* 菌種，而尿液檢體分離菌株中，*T. asahii* 菌種佔的比例約 59%。在受絲孢酵母屬感染的病患中，大於 65 歲的年長者是佔 56.5 % (39/69)，屬於易感的年齡群。利用微量肉湯稀釋法測試抗黴菌藥氟康唑 (fluconazole)、伏立康唑 (voriconazole)、兩性黴素 B (amphotericin B) 對絲孢酵母屬的最小抑制濃度。部分的 *T. asahii* 分離株對氟康唑與兩性黴素 B 的 MIC 數值高於標準值，顯示其對此兩種藥物具有抗性；其中分離自 1999 年的 *T. faecale* 分離株則對氟康唑呈現高抗藥性 (64 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。大部分的分離菌株對於伏立康唑為敏感性。

本研究可以更加瞭解歷年來台灣患者絲孢酵母菌的感染現況以及對抗黴菌藥物的感受性，藉由 MIC 數據可做為臨床用藥方針的良好策略。

農業環境中三唑類農藥之監測調查 (講者：初建)

由藥毒所初建博士分享，在不

同作物耕作模式之環境中，三唑類農藥殘留情形，於臺灣地區芒果生產專業區、農作物旱作區及水稻生產專業區，採集 265 件土壤樣品進行 20 種三唑類農藥多重殘留檢測。結果顯示三唑類藥劑檢出種類在不同的耕作環境中並不相同，芒果生產專業區土壤中檢出率依序為三泰隆 (97%)、四克利 (29%)、巴克素 (24%)；土壤中藥劑殘留量以巴克素 46.3 mg/kg 最高。旱作區土壤檢出率依序為菲克利 (93%)、普克利 (80%)、待克利 (59%)；土壤中殘留量則以菲克利 0.74 mg/kg 最高。水稻區土壤檢出率依序為以菲克利 (36%)、依普座 (9%)、待克利 (7%)；土壤中殘留量則以普克利 1.04 mg/kg 為最高。初博士的分享清楚闡述農藥的長期使用施用於田間，勢必累積於環境中，對環境生態造成影響。

三唑類 (triazole) 農藥對大鼠生殖與內分泌干擾的影響 (講者：呂水淵)

根據報導，咪唑類和三唑類農藥為用於全世界穀物、蔬菜、水果和花卉生產的殺菌劑。此外，它們也用於治療人類真菌病，包括孕婦陰道真菌病。三唑類抗真菌劑可以結合並抑制真菌羊毛甾醇-14 脫甲基酶活性 (CYP51)，能有效控制多種真菌種類。三唑類殺菌劑能引起生殖和內分泌干擾，其共同特徵是 (1) 隨著雄烯二酮的增加和雌酮降低，改變雄性

胎兒血液激素節律性；(2) 顯示內分泌干擾活動；(3) 後期胎兒吸收的發生率增加是由於雌激素降低，而補充雌激素可以改善前者並消除後者；(4) 後代的性別分化受到影響；(5) 造成參與類固醇激素合成的 CYP17 等關鍵酶紊亂；(6) 睾酮的恆定與否是三唑類引發生殖毒性作用方式中的關鍵事件；(7) 產生神經行為缺陷。基於三唑類對生殖毒性和內分泌干擾活性的影響，呂博士推斷三唑類主要干擾激素恆定，導致大鼠內分泌受到干擾和中度生殖毒性，而生殖毒性與內分泌干擾活性之間的潛在機制仍有待研究。有趣的是透過化學結構式顯示，三唑類可能與睾固酮共享官能團 1,2,4-三唑類並表現出內分泌干擾活性。

環境科學與醫學之跨域學習應用-以微孢子蟲為例 (講者：陳榮盛)

新興傳染病已成為預防和控制疾病面臨重大挑戰，其中最令人擔憂的是最近全球大流行的 COVID-19 病毒。然而，許多傳染病的起源可能與環境、動物和植物有關。因此，傳染病是一個複雜的公衛問題，透過臨床環境、動植物病原體的綜合分析，並提供相關風險和控制信息的關鍵途徑，也可以為政府制定更好的公共衛生政策並提供完整健康之建議和策略。公共衛生是一項的重要議題包括：人畜共通病、新發現的傳染

病、社區公共衛生、環境抗生素污染、空氣品質、食品安全、水質安全和 QMRA 風險評估。陳榮盛博士發表了許多關於台灣多處水樣來源中角膜條微孢子蟲 (*Vittaforma corneae*) 引起角膜炎的文章。微孢子蟲無所不在，曾分別在人體、動物、昆蟲、水生環境和土壤中被發現，目前已知超過 1,500 種，其中會造成人類疾病的有 15 種。了解微孢子蟲生存環境(游泳池、溫泉、水庫及河流)和臨床流行率、生物多樣性、定量微生物可作為風險評估以及爆發時可能的傳播途徑。希望能從公共衛生的角度製定傳染病的防治建議和策略。

熱帶念珠菌與腸道上皮細胞的交互作用和如何誘導黏膜免疫反應 (講者：江皓森)

發炎性腸道疾病 (Inflammatory bowel disease, IBD)，是一種消化道慢性發炎的疾病，主要可分為潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis) 和克隆氏症 (Crohn's disease)。在北美、歐洲、澳洲等白種人中盛行率較高，然而近年在台灣有上升的趨勢。

黴菌微生物群，如：酵母屬 (*Saccharomyces*)，德巴利酵母屬 (*Debaryomyces*)，念珠菌屬 (*Candida*) 常與 IBD 有關。在亞洲國家熱帶念珠菌 (*Candida tropicalis*) 與 IBD 相關性僅次白色念珠菌 (*Candida albicans*)。

在台灣和其他熱帶地區醫院，熱帶念珠菌被認為是導致菌血症的主要黴菌感染源之一。熱帶念珠菌演化為具抗藥性菌株的速度高於其他真菌物種，儼然成為醫院感染監測的重要目標。已有大量的研究表明腸道內的共生念珠菌可能成為念珠菌菌血症的感染來源。雖然腸道上皮的屏障功能隔離了管腔中念珠菌與下層細胞組織，然而當上皮屏障被破壞時，居住在腸道中的共生真菌可以藉此脫離原本的位置並到達血液中。

江皓森博士的研究發現，將小鼠餵食熱帶念珠菌並使用硫酸葡聚糖 (dextran sulfate sodium, DSS) 模擬腸道發炎。結果顯示餵食熱帶念珠菌的小鼠有較高的結腸炎發生率，且體重較對照組小鼠輕，在糞便中 lipocalin-2 脂質載運蛋白濃度和組織病理切片等臨床分數都有增高的趨勢。除此之外，腸上皮細胞 caco-2bbe cells 與熱帶念珠菌共同培養的實驗結果進一步說明，熱帶念珠菌會透過調解緊密連接蛋白 occludin 和 claudin-1 來降低腸道屏障，導致細胞死亡。江博士的研究證實，熱帶念珠菌通過調節小鼠腸道屏障功能而加劇 DSS 誘導的結腸炎病症。

探討黴菌調節腸道粘液平衡之機制 (講者：蔡雨寰)

白色念珠菌是一種存在於人體腸道黏膜中的黴菌病原體，念珠菌的腸

道移生與發炎疾病有關，如克隆氏症 (Crohn's disease)。同時也是導致住院患者粘膜和血流感染的主要病原體，其中腸道定植的白色念珠菌被認為是罪魁禍首。然而，對白色念珠菌和哺乳動物腸道之間的相互作用知之甚少。蔡博士表示接續的研究將聚焦在對黴菌細胞壁加工如何影響粘膜與全身免疫系統之平衡。

表徵腸道粘液的抗黴菌活性 (講者：曾國堯)

白色念珠菌是造成院內感染為數最多的菌種，其可能源自於免疫功能低下患者的腸道移生菌。此假設顯示腸道可以減弱白色念珠菌的毒性，當免疫功能低下時此減弱白色念珠菌毒性的機制會下降。之前的研究顯示白色念珠菌會促進小鼠小腸釋放粘液，而小腸絨毛頂部分泌的粘液與接種的真菌有關。腸粘液會降低白色念珠菌菌絲的附著力，同時增加真菌細胞膜的通透性，並改變白色念珠菌線粒體的分佈。

曾國堯進一步發現熱誘導的蛋白質變性會消除粘液對白色念珠菌生物膜的抑制，顯示黏液中的熱敏感物質，如蛋白質等分子為主要有效物質。曾國堯的研究數據提出了腸道粘液具有阻止白色念珠菌菌絲移生的功能，而粘液中的有效分子可能成為調節白色念珠菌腸道移生的治療劑。

腸道中白色念珠菌的菌絲相關毒力

因子與誘發腸道免疫反應相關機制 (講者：顧子奇)

顧子奇分享了腸道中白色念珠菌影響免疫反應的可能機制。白色念珠菌侵襲素 (invasion) Als3 在入侵人類細胞中扮演著關鍵角色。念珠菌素 (Candidalysin) 為白色念珠菌分泌毒素，經 *ECE1* 轉譯出，其具有損傷上皮細胞並促進嗜中性球聚集和活性之能力。顧子奇在研究中發現當小腸中絨毛 M 細胞被視為感染目標以及嗜中性白血球浸潤發生時，白色念珠菌會同時表現 Als3 與念珠菌素，而未表現 Als3 和念珠菌素的白色念珠菌突變體仍然能夠感染絨毛 M 細胞以外的其他細胞。實驗結果顯示 Als3 促進了組織培養中念珠菌素介導的 c-Fos 訊息傳遞和細胞溶解。這些結果證明了 Als3 和念珠菌素可能協同侵入絨毛 M 細胞和引發小腸上皮細胞的下游發炎訊號。他的研究結果強調了菌絲相關毒力因子 Als3 和念珠菌素所扮演的角色和機制。

啞類敏感性和抗藥性熱帶念珠菌在小鼠體內移生引起的腸道微生物群變化 (講者：潘建雄)

熱帶念珠菌是非白色念珠菌中最普遍的致病性菌種，常對免疫功能低下的個體造成致命的侵襲性念珠菌病，同時也是人類腸道和皮膚中的共生菌。熱帶念珠菌以生物膜形成

和抗藥性的潛力而聞名，但這些毒性因素在真菌和微生物群之間的相互作用尚不清楚。根據報導，抗藥性相關基因，如 *CDR1*、*CDR2*、*MDR1* 和 *ERG11*，有助於黏附、菌絲生成和生物膜的形成進而增加真菌毒性並影響腸道微生物群。為了瞭解此現象，潘博士團隊使用缺乏功能性 T、B 和 NK 細胞的免疫缺陷小鼠 (*rag2^{-/-}il2^{γc}^{-/-}*; RAG) 來模擬免疫缺陷個體中熱帶念珠菌在的胃腸的移生與傳播。

以管餵方式進行小鼠口腔感染數日，大多數的熱帶念珠菌臨床分離株會移生在 RAG 小鼠的腸道中，但具免疫活性的 C57BL/6 小鼠中並沒有發現熱帶念珠菌的移生現象。同時發現熱帶念珠菌的移生受到腸道微生物群的調節，尤其是厭氧菌。即使在免疫不全 RAG 小鼠，腸道微生物群的存在仍然有效地抑制了熱帶念珠菌的生長並維持共生。我們發現啞類敏感性菌株 MYA3404 在小鼠中的移生會造成 *Akkermansia* 屬腸道菌顯著增加，但啞類抗藥性分離株的移生則不會。一旦 RAG 小鼠接受廣泛性抗生素的治療，腸道中移生的熱帶念珠菌就會急劇增加。當然，真菌的過度生長也會調節腸道微生物群的組成。我們希望藉由研究啞類敏感性或抗藥性熱帶念珠菌的增加，所造成微生物群的變化差異，有助於預測啞類的抗性或研究熱帶念珠菌的發病機制。

抗細胞激素自體抗體的產生構成徵

菌感染基礎 (講者：顧正崙)

最近，抗細胞激素自體抗體被認為會藉由干擾免疫系統細胞激素功能而導致重症感染的一種新型態免疫缺失疾病。抗 IFN- γ 和抗 GM-CSF 自體抗體是兩種常見的抗細胞激素自體抗體，分別會導致嚴重分枝桿菌感染和肺泡蛋白沉積症 (Pulmonary alveolar proteinosis) 的主要病因。最近的研究表明，這些抗細胞激素的自體抗體也會導致黴菌相關的感染。

馬爾尼菲籃狀菌 (*Talaromyces marneffeii*) 會引起嚴重的伺機型感染，主要分布於東南亞和華南地區。馬爾尼菲籃狀菌主要感染人類免疫缺陷病毒 (HIV) 患者，同時也感染缺乏已知免疫抑制的個體。顧博士團隊針對具有嚴重感染馬爾尼菲籃狀菌的 HIV 陰性患者，發現在 58 名受試者當中針對 IFN- γ 的中和性抗體有廣泛性的表現 (94.8%)，自身抗體的存在與 HLA-DRB1* 16:02 和 DQB1*05:02 等位基因密切相關。顧博士的團隊證明，在馬爾尼菲籃狀菌流行的地區，由於患者產生中和抗體影響 IFN- γ 的功能，導致患者易受馬爾尼菲籃狀菌感染。進一步也指出 IFN- γ 對於控制這樣的黴菌感染有不可或缺的功能。

格特隱球菌 (*Cryptococcus gattii*) 會在部分暴露的個體中引起致命性的感染。最近的研究發現，針對 GM-CSF 抗細胞激素自體抗體與隱球菌

病和諾卡氏菌感染有關。我們已經確定了 12 名具有高強度抗 GM-CSF 自身抗體的隱球菌患者，其中大部分患者中樞神經系統被影響，四分之三 (9/12) 患者為格特隱球菌感染。顧博士的團隊證實，抗 GM-CSF 抗細胞激素自體抗體是造成格特隱球菌感染的主要危險因素，尤其是針對中樞神經系統所造成的侵襲。

光滑念珠菌的 SAGA 複合體與 PKA 路徑 (講者：林琦然)

光滑念珠菌 (*Candida glabrata*) 是一種非白色念珠菌的伺機型致病菌，然而目前對其抗藥、致病及附著於黏膜表面等機制尚未清楚。中興大學林琦然博士分享了 SAGA (Spt-Ada-Gcn5 acetyltransferase) 複合體藉由調控組蛋白 (histone) 的乙醯化進而調控光滑念珠菌壓力反應 (stress response)、生物膜形成 (biofilm formation) 及致病力 (virulence)。林博士研究發現 SAGA 複合體中 Ada2、Ada3 和 Gcn5 的表現與否會影響光滑念珠菌的致病能力及抗藥性，*ada2*、*ada3* 與 *gcn5* 三基因不論是各別、兩兩或三者一起突變都會降低 H3K9 的乙醯化程度，同時發現突變株對抗菌藥物、氧化壓力及細胞壁干擾劑較為敏感。經由反轉錄聚合反應測試顯示，Epa adhesins 在突變株具有較高的表現，Epa adhesins 可受到 PKA pathway 中的 Phd1 調控。雖

然目前對 SAGA 複合體如何調控光滑念珠菌的抗藥、氧化壓力、致病力還有不少未知的機制，但林博士說明了 PKA pathway 可能在其中扮演了重要的角色。

MSS2 基因是白色念珠菌維持粒線體功能、侵入性生長毒力因子和 Chitosan 抗生素抗藥性所必需的 (講者：柯采伶)

白色念珠菌是人類最普遍的真菌病原體，尤其常見於免疫功能低下的患者。

研究探討粒線體相關基因 *MSS2* 在白色念珠菌裡扮演的角色，發現 *MSS2* 可調控粒線體並與抵抗 Chitosan 之能力有關。

研究指出 *mss2Δ* 在處理 0.2% chitosan 時，生長速率明顯下降，*MSS2* 的表現量也下降，且無法在以甘油作為唯一碳源的培養基上生長。

進一步分析發現，*mss2Δ* 之 ATP 生成能力顯著受損，此反應與野生株處理 Chitosan 後的反應相似，經由這些實驗數據推論 Chitosan 可透過抑制 *MSS2* 基因的表現，進一步抑制粒線體功能。

有趣的是，研究中發現 *mss2Δ* 在固體瓊脂培養基上的侵入性生長能力顯著受損，但在液體培養中卻無此現象。此外，*mss2Δ* 無法形成堅固的生物膜，且對於小鼠的致病力也顯著下降。這些結果表明 Chitosan 可透過

抑制 *MSS2* 的表現，進而抑制白色念珠菌粒線體功能。這些研究成果不僅能瞭解白色念珠菌對幾丁聚醣的反應機制，更能提供未來以抑制粒線體功能進行真菌感染治療的藥物開發，提供新的可能性。

木糖還原酶的多樣性在熱帶念珠菌的演化和流行病學中扮演了重要角色 (講者：曾國鑒)

多位點序列分型 (multilocus sequence typing, MLST) 目前已廣泛的被使用在超過 100 種以上的微生物作為親源關係鑑定的方法。經多年期台灣黴菌抗藥性監測計畫發現熱帶念珠菌已成為台灣常見的致病性念珠菌，隨著全球暖化的持續發生，熱帶念珠菌在未來可能成為全球重要的致病菌之一。熱帶念珠菌的 MLST 是根據分析 *ICL1*、*MDR1*、*SAPT2*、*SAPT4*、*XYR1* 及 *ZWF1a* 等 6 個基因序列作為判斷親源關係的依據。國衛院感疫所曾國鑒先生分享了 *XYR1* 在相同染色體中具有二段複本，經由 Distance 及演化關係分析發現，將 *XYR1* 二片斷分別作為 MLST 分析 (modify MLST) 的依據所獲得的親源結果較接近於粒線體染色體 DNA 分析所得到的親源關係。然而目前全球使用者所使用的 MLST 已有為數不少的資訊，若改用 modify MLST，如何整合前後兩者的資訊便成為一個重要的課題。

因疫情關係，第一次改成線上

研討會，報名人數與參加人數都比歷年多，本次研討會共一百多人參與，包含了臨床醫師、醫檢師、藥劑師、研究機構工作人員及碩博士學生。線上研討會同樣進行了許多深入的交流與互動，不僅更加瞭解黴菌感染議題的發展與脈動，同時建立彼此的學術網絡，為日後撒下了合作的種子，對於未來防治黴菌感染也將更具信心。很高興看到台灣致病性黴菌研究團隊越來越茁壯，今年有新增一些有趣的

議題，更高興有農方專家一起共襄盛舉，大家以自己專長與興趣扮演著不可或缺的角色。

最後，特別感謝這次研討會講員與專家無私的分享，以及許多對黴菌感染有興趣的參與者，共同為我國防疫工作及基礎研究奉獻寶貴的時間、經驗與智慧。感謝主辦單位的支持與籌辦本次會議的全體同仁，在會前籌備及會場現場作業中表現出嚴謹與盡責的精神，使研討會圓滿落幕。