

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	真菌Candida albicansの脂肪酸代謝機構とその病原性に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	手島健吾
Author(English)	Kengo Tejima
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10936号, 授与年月日:2018年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:梶原 将,山本 直之,長田 俊哉,和地 正明,小島 英理
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10936号, Conferred date:2018/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	手島 健吾	
		氏名	職名		
論文審査 審査員	主査	梶原 将	教授	審査員	小島 英理
	審査員	和地 正明	教授		
		山本 直之	教授		
		長田 俊哉	准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「真菌 *Candida albicans* の脂肪酸代謝機構とその病原性に関する研究」と題し、5つの章から構成されている。

第1章では、本研究における緒論を述べている。カンジダ感染症を引き起こす *Candida albicans* は日和見感染菌であり、現在我が国で承認されている *C. albicans* への治療薬は4系統のみと少なく、また近年の薬剤耐性菌に頻出により十分な治療が行えない状況が生じていると述べている。それゆえ、新系統の抗真菌剤が必要とされており、これまでに *C. albicans* の様々な病原因子の研究がされてきたと述べている。脂肪酸代謝もその1つで、*C. albicans* の病原性への脂肪酸の関与を示唆する報告が多くあると述べている。よって、本研究では *C. albicans* が分泌したリパーゼにより、宿主等の脂質から遊離した脂肪酸を *C. albicans* が取込み・利用する機構に着目し、*C. albicans* の長鎖脂肪酸の取込み機構とその病原性への関連の解析を行ったと述べている。

第2章では、細胞外の長鎖脂肪酸活性化酵素 *CaFaa4p* の同定と機能の解析結果を報告している。近縁種である出芽酵母のアシル CoA 合成酵素 *ScFaa1p* および *ScFaa4p* を参考に唯一の類似タンパク質 *CaFaa4p* を選出したと述べている。出芽酵母 *faa1Δfaa4Δ* 株への *CaFAA4* 遺伝子導入では、*CaFaa4p* が *ScFaa1p* や *ScFaa4p* と同様の機能を有していると報告している。次に、*C. albicans faa4Δ/faa4Δ* 株による *CaFaa4p* の機能解析では、*CaFaa4p* は *C. albicans* において細胞外の長鎖脂肪酸の取込み・利用に関わる唯一の酵素であり、少なくともミリスチン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸を基質として認識したと報告している。他方、*faa4Δ/faa4Δ* 株における多形性の解析では、*CaFaa4p* がバイオフィーム形成時における細胞代謝活性の維持に重要であることが示唆されたと報告している。

第3章では、長鎖脂肪酸の細胞内輸送に関与するとされる *CaFat1p* の同定と機能の解析結果を報告している。近縁種、出芽酵母の長鎖脂肪酸トランスポーター様タンパク質 *ScFat1p* を参考に、*CaFat1p* を選出したと述べている。*C. albicans fat1Δ/fat1Δ* 株による解析では、*CaFAT1* 遺伝子欠損は細胞外の長鎖脂肪酸の取込み・利用に影響しないことが示唆されたが、蛍光長鎖脂肪酸取込実験からは、*CaFat1p* が細胞内に取込んだ長鎖脂肪酸を細胞内小胞に輸送する役割を有していたと述べている。加えて、バイオフィーム形成の解析では、*fat1Δ/fat1Δ* 株は細胞代謝活性には変化が認められなかったが、バイオマス量の低下が認められ、*CaFat1p* はバイオフィーム形成時に細胞外マトリクス形成に重要であることが示唆されたと述べている。

第4章では、*CaFaa4p* および *CaFat1p* のバイオフィーム形成時の役割について解析を行ったと述べている。*faa4Δ/faa4Δ* 株については、バイオフィーム形成時特異的な主要代謝系遺伝子の発現変動が確認され、また抗真菌剤 *Micafungin* に対して高感受性を示したと報告している。加えて、*faa4Δ/faa4Δ* 株の脂質解析では長鎖脂肪酸の利用不全により遺伝子発現制御に変化が現れた可能性等が述べられている。そして *fat1Δ/fat1Δ* 株のバイオマス量低下は、菌体の生育遅延によるものではなく、バイオマス中の中性糖以外の細胞外マトリクス成分の低下が原因であると述べている。

第5章では、新系統の抗菌剤開発には、その標的となる病原性に関わるタンパク質の同定が不可欠であり、本研究結果より *C. albicans* の脂肪酸代謝機構、とりわけその取込みと細胞内利用の機構を解明し、またそれに関わる酵素がバイオフィーム形成時に何等かの役割を果たしていることが明らかにしたことから、将来同定した酵素等が標的タンパク質の候補となる可能性もあると総括している。

以上、要するに、本論文は *C. albicans* の脂肪酸代謝の1つである外部脂肪酸取込み・利用の機構の解明に取り組み、関与する酵素の機能についての知見を得るとともに、それら酵素遺伝子と重要な病原性の1つであるバイオフィーム形成との関係を明らかにしたものあり、理学的に貢献するところが大きい。よって本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があると認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。