

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Study on Acyl-CoA Synthetase Involved in Fatty Acid Utilization of Yeast <i>Malassezia</i> spp.
著者(和文)	TENAGY
Author(English)	Tenagy
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11358号, 授与年月日:2019年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:折原 芳波,一瀬 宏,長田 俊哉,小島 英理,小倉 俊一郎,梶原 将
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11358号, Conferred date:2019/12/31, 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	TENAGY	
		氏名	職名		
論文審査 審査員	主査	折原 芳波	准教授	審査員	小倉 俊一郎 准教授
	審査員	一瀬 宏	教授		梶原 将 特定教授
		長田 俊哉	准教授		
		小島 英理	教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Study on Acyl-CoA Synthetase Involved in Fatty Acid Utilization of Yeast *Malassezia* spp.」と題し、英文で書かれ、5章から構成されている。

Chapter 1 「General Introduction」では、マラセチア属酵母は人間や動物の皮膚に生息している常在微生物叢の1種であり、免疫不全の患者等では、脂漏性皮膚炎、癬風、フケ症などのさまざまな皮膚疾患を引き起こしていると述べている。そして、マラセチア属酵母は、脂肪酸合成酵素を有しておらず、その増殖を宿主からの外来脂質に依存していることから、宿主の脂質を脂肪酸に分解する多種のリパーゼやホスホリパーゼを分泌していることが知られており、この作用により生成される脂肪酸の一部が皮膚の表皮を貫通して炎症を引き起こし疾患に至ると推測されていると述べている。しかし、この酵母が細胞外から脂肪酸を取り込み、活性型のアシル CoA に変換する仕組みはこれまであまり明らかにされていないと報告している。本研究ではマラセチア属酵母の外部脂肪酸の活性化に関わる Acyl-CoA synthetase (ACS) の同定とそれらの機能を解明することを目的としたと述べている。

Chapter 2 「Identification and Function Complementary Analysis of Genes Encoding ACS Faa in *Malassezia* spp.」では、遊離脂肪酸をアシル CoA に変換する ACS に注目し、以前に出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* で報告された2つの酵素遺伝子 *ScFAA1* と *ScFAA4* を利用して、それらと相同性の高い遺伝子配列 *M. globosa* (*MgFAA1*), *M. pachydermatis* (*MpFAA1*), *M. sympodialis* (*MsFAA1*) を同定したと説明している。そして、それらの機能を解析するために、*ScFAA1* と *ScFAA4* を欠損し、脂肪酸合成酵素阻害剤 Cerulenin を含む培地では成長できなくなった *S. cerevisiae* の遺伝子破壊株 (*faa1Δfaa4Δ*) を用い、マラセチアの *FAA1* 遺伝子を導入してその相補性を観察したと説明している。これより、3つの *FAA1* 遺伝子は全て *ScFAA1* と *ScFAA4* の欠損を相補できたと述べている。また、マラセチアでの *MpFAA1* の遺伝子発現分析では、パルミチン酸とオレイン酸の存在下で *MpFAA1* の発現が誘導されることを報告している。

Chapter 3 「Effect of ACS Inhibition in *Malassezia* spp.」では、マラセチア属酵母が自身では脂肪酸を合成できず、ACS 欠損では増殖不能となることから、ACS が新薬開発の標的酵素の1つと考えられると述べている。そこでヒトやマウスの ACS 阻害剤として知られる Triacsin C の効果を、*MpFAA1*, *MgFAA1*, および *MsFAA1* を発現する *S. cerevisiae faa1Δfaa4Δ* 株で分析したところ、Cerulenin を含む培地では、本来の *ScFAA1* や *ScFAA4* を発現する株では増殖阻害効果が見られない一方で、マラセチアの *FAA1* を発現する酵母株は全て増殖ができないことが分かり、Triacsin C がマラセチアの *FAA1* 酵素の機能は阻害できることが示唆されたと述べている。

Chapter 4 「Purification of *Malassezia* Faa1p for Identification of a potential Drug Target」では、マラセチアの *FAA1* 酵素の機能を試験管内で詳細に解析するために、*MgFaa1p* および *MpFaa1p* の精製を試みたと述べている。これらタンパク質を HIS タグ融合型として大腸菌に発現させ、精製したところ、SDS-PAGE で HIS タグ融合した *MpFaa1p* として適切な位置に明確なバンドが見られたと述べている。しかしながら、その活性は測定できなかったと報告している。

Chapter 5 「Conclusion and Perspective」では、本研究で得られた知見をまとめ、本論文の結論とともに今後の研究の展望を述べている。

以上を要するに本論文では、3種のマラセチア属酵母の ACS 遺伝子(*FAA1*)を同定し、その機能を明らかにすると共に、これらの酵素の阻害剤を見つけ、その効果を解析しており、今後の医真菌学、特にマラセチア感染症研究に有益な知見を提供しており、学術上貢献するところも大きい。よって、本論文は博士(学術)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。