

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Role of MFS Transporter QDR2 in a Fungal Pathogen <i>Candida glabrata</i>
著者(和文)	WIDIYANTOTRIA W.
Author(English)	Tria Widiasih Widiyanto
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11354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,山本 直之,一瀬 宏,長田 俊哉,小倉 俊一郎,梶原 将
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11354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	Widiyanto Tria Widiasih	
論文審査 審査員		氏名	職名		
	主査	折原芳波	准教授	小倉俊一郎	准教授
	審査員	山本直之	教授	梶原 将	特定教授
		一瀬 宏	教授		
		長田俊哉	准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「Role of MFS Transporter QDR2 in a Fungal Pathogen *Candida glabrata*」と題し、英文で書かれ、5章から構成されている。

Chapter I 「General Introduction」では、*Candida glabrata* は免疫不全患者の粘膜や血流等でカンジダ感染症を引き起こす菌種のうち 2 番目に多く分離される菌種であり、バイオフィームと呼ばれる細胞外マトリックス (ECM) を含む複雑な細胞コミュニティ形成が多種の抗真菌薬抵抗性を示すことから、この菌種による感染症発生率は過去 20 年間で大幅に増加していると述べている。以前の研究では、Drug-H⁺ Antiporter1 (DHA1) をコードする *C. glabrata* QDR2 遺伝子破壊株のバイオフィーム形成能が低下することが報告されたが、CgQDR2 がバイオフィーム形成にどのように関わっているのかは全く不明であったと説明している。そこで本研究では、*C. glabrata* のバイオフィーム形成における QDR2 の役割や特性、および *C. glabrata* 細胞の pH ホメオスタシスにおける QDR2 の役割を解明することを目的としたと述べている。

Chapter II 「The Role of QDR2 on *C. glabrata* Biofilm Formation」では、*C. glabrata* のバイオフィーム形成における QDR2 の役割を明らかにするために、CgQDR2 破壊株を作出して様々な解析を行ったところ、CgQDR2 破壊株ではその代謝活性が低下し、埋込型医療機器等に用いられる材料等への接着の低下、バイオフィーム形成時の異常な細胞形態、ECM の生産量低下、および成熟したバイオフィームの安定性低下が見出されたと述べている。これらの結果から、CgQDR2 は *C. glabrata* のバイオフィーム形成および維持に重要な役割を果たすことが示唆され、将来の新規抗真菌剤開発の標的タンパク質の 1 つと成り得ると述べている。

Chapter III 「The Characteristic of QDR2」では、CgQDR2 が *S. cerevisiae* QDR2 のオースログであり、薬物/カチオン輸送体であると推定されているが、*C. glabrata* における QDR2 の生理学的および機能的役割はほとんど不明であったと説明している。CgQDR2 破壊株等を用いた実験から、CgQDR2 は酸化ストレス応答やアゾール類およびキニジン耐性の表現型に関与するという ScQDR2 と同様の特性を示す一方で、クエン酸および亜鉛代謝の恒常性にも関与することが分かったと述べている。これらより、CgQDR2 は複数の細胞内物質の輸送に関わっており、それらが *C. glabrata* のバイオフィーム形成過程における様々な現象に変化を与えていることが推測されたと述べている。

Chapter IV 「The Role of QDR2 on *C. glabrata* pH homeostasis」では、*C. glabrata* が泌尿生殖器管 (pH ≈4)、胃腸管 (pH 2~8)、血流 (pH 7.4) 等の宿主内の異なる pH 領域で生息でき、この適応性が *C. glabrata* の病原性に反映していると考えられていると述べている。そこで CgQDR2 破壊株等を用い、様々な pH 環境下での増殖、薬剤耐性、細胞内 pH (pHi) を解析したと説明している。その結果、CgQDR2 破壊株は、中性や弱アルカリ性環境下では pHi を中性付近に維持できず、増殖不能となり、pH 応答因子 CgRIM101 の発現も増加することが分かり、これらのことから、CgQDR2 が中性や弱アルカリ性環境下でも pHi を中性に維持することにより増殖を可能としていることが示唆されたと述べている。

Chapter V 「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、機能未知であった *C. glabrata* QDR2 の機能や役割を詳細に解析し、病原性に関わるバイオフィーム形成や宿主内での生存に関わる細胞内 pH の恒常性に関与していることを見出しており、今後の真菌学や真菌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。