

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Fungal ROS generation mechanism for induction of transglutaminase 2 activity in human hepatocyte
著者(和文)	HuangYao
Author(English)	Yao Huang
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11336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 (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11336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	Huang Yao	
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	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、「Fungal ROS generation mechanism for induction of transglutaminase 2 activity in human hepatocyte」と題し、英文で書かれ、5章から構成されている。

Chapter 1 「Introduction」では、幾つかの真菌種がヒトに感染して深在性真菌症を引き起こし、多くの症例では重篤な疾患となり、予後不良で致死率も高く、特に *Asperigillus*, *Candida*, *Cryptococcus* 種による深在性真菌症は世界的な問題の1つとなっていると述べている。*C. albicans* や *C. glabrata* はヒトの口腔内や腸管内の常在菌であるが、これまでに易感染患者等ではアルコール過剰摂取によるこれら真菌を含む微生物の肝臓への移動や真菌血症に伴う真菌の肝臓への感染が多数報告されていると述べている。一方、ヒトの肝臓組織の中で、肝細胞は様々な役割を担う重要な細胞であり、脂肪性肝炎などでは Transglutaminase 2 (TG2) が鍵酵素として関与し、TG2 の活性化が肝細胞にアポトーシスを引き起こし、最終的には肝硬変や肝臓がんになることが報告されていると述べている。そして以前の研究において、*C. albicans* や *C. glabrata* が生成する活性酸素種 (ROS) がヒト肝細胞に影響を与え、TG2 を活性化してアポトーシスを誘導することが突き止められたと述べている。本研究においては、*C. glabrata* を中心とし、肝細胞共存下における ROS 生成誘導のメカニズムを解析すると共に、なぜこれら病原真菌のみで肝細胞の TG2 活性化が生じるのかを明らかにしたと述べている。

Chapter 2 「*C. glabrata* NOX1 gene is an essential factor for induction of TG2 of human hepatocyte」では、以前の研究で酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の NADPH oxidase gene family の1つ ScYno1p が細胞外への ROS 産生に関与しているという報告があったことから、ScYNO1 のホモログを *C. glabrata* ゲノムから探索し、最も相溶性が高い遺伝子 CgNOX1 を見出したと述べている。そして、CgNOX1 遺伝子破壊株 (*nox1Δ*) 等を作成し、共存させた肝細胞の TG2 活性を解析したところ、野生株のような TG2 活性誘導は消失したと報告している。この結果から *C. glabrata* では CgNox1p が肝細胞の TG2 活性化に重要な働きをしていることが示唆されたと述べている。

Chapter 3 「Transcriptional Analysis of *C. glabrata* NADPH oxidase gene family」では、*C. glabrata* の12の NADPH oxidase gene family のうち、どの遺伝子の発現が肝細胞の TG2 活性化に主に関与しているのかを明らかにするために、これら遺伝子の発現解析を詳細に実施したと説明している。その結果、CgNOX1 を破壊してもある程度の ROS を細胞外に分泌することが分かり、12 遺伝子の中で CgNOX1 と CgFRE6 の2つだけが肝細胞との共存下で発現が誘導されることを報告している。これより、CgNox1p と CgFre6p が肝細胞共存下での ROS 生成・分泌に関与することが示唆されたと述べている。

Chapter 4 「The role of NOX1 gene in ROS generation by *Saccharomyces cerevisiae*」では、なぜ *S. cerevisiae* では肝細胞の TG2 活性化が生じないかを調べるため、ScYNO1 遺伝子の高発現株を作成し、この株を用いて肝細胞の TG2 活性測定を実施したと説明している。そして、ScYNO1 高発現株は *C. glabrata* 野生株と同様に肝細胞の TG2 活性化が観察されたと報告し、このことから肝細胞共存下での NADPH oxidase 遺伝子の高発現が肝細胞の TG2 活性化には重要であると述べている。

Chapter 5 「Conclusion」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、ヒト肝細胞共存下での *C. glabrata* の ROS 生成誘導機構に関与する遺伝子を明らかにすると共に、それら遺伝子の高発現による多量の ROS 生成が肝細胞の TG2 活性化やアポトーシス誘導に関与することを突き止めており、生物学的かつ医学的な観点から今後の真菌学および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ものと認められる。