

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Study on the effect of curcumin and its analogues against Candida albicans
著者(和文)	LeeYean Sheng
Author(English)	Lee Yeansheng
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12300号, 授与年月日:2022年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:折原 芳波,梶原 将,山本 直之,小島 英理,小倉 俊一郎,柘植 丈治
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12300号, Conferred date:2022/12/31, 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	Yean Sheng Lee		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	梶原 将	教授	審査員	柘植 丈治	准教授
	審査員	小島 英理	教授		折原 芳波	准教授
		山本 直之	教授			
		小倉俊一郎	准教授			

## 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Study on the effect of curcumin and its analogues against *Candida albicans*」と題し、英文で書かれ、5つのChapterから構成されている。

Chapter 1「General introduction」では、病原真菌 *Candida albicans* はヒトの常在菌であるが、免疫機能が低下した者等ではカンジダ感染症を引き起こす日和見感染菌であり、世界三大真菌症の一つとして知られていると述べ、その治療には幾つかの抗菌薬が使用されているが耐性菌も頻発していることから新たな薬剤開発が望まれていると報告している。天然物であるクルクミン (curcumin) は既に様々な食品等に使用されており、人への安全性は十分に確認されている物質であり、近年クルクミンが病原真菌カンジダの増殖を抑制することが報告されているが、その増殖抑制のメカニズムはほとんど明らかにされていないと述べている。他方、Hsp90 は分子シャペロンタンパク質の一つで、生体内で重要な役割を担っており、*C. albicans* においては HSP90 の欠失は致死となることや Hsp90 が幾つかのシグナルカスケードに関わっていると報告している。最近、クルクミンがヒト細胞において抗がん活性を有し、その効果の一つとしてヒトの Hsp90 に作用していることが報告されたと述べている。そこで本研究では、クルクミンが *C. albicans* に及ぼす影響を明らかにするために、Hsp90 を中心に関係する遺伝子の発現等を分子生物学的手法等により解析することで、*C. albicans* に対するクルクミンの作用を詳細に明らかにすることとしたと述べている。

Chapter 2「Antifungal activity of curcumin against *C. albicans*」では、先ずクルクミンとその親水性を強化した誘導体で抗がん活性がクルクミンより高いと報告されている GO-Y030 を用い、*C. albicans* の増殖阻害を分析したところ、双方とも 250 mg/L で完全な増殖抑制が生じ、その違いはほとんど認められなかったと報告している。次に、*C. albicans* HSP90 のノックダウン株や高発現株を作成し、それら株でのクルクミン存在下での HSP90 やその発現の上下流に存在する遺伝子等の発現解析を行ったところ、クルクミンは HSP90 の発現を減少させるが、その上流の転写因子等の発現は減少させないことや HSP90 発現の減少は転写後修飾による作用が中心であることが分かり、一方で HSP90 高発現株はクルクミンの影響を全く受けないことも分かったと述べている。

Chapter 3「Effect of curcumin on efflux pump activity of *C. albicans*」では、以前にクルクミンが出芽酵母に発現させた薬剤排出ポンプである Cdr1 の活性を抑制したとの報告があったことから、*C. albicans* の主要な薬剤排出ポンプ Cdr1 と Cdr2 とクルクミンとの関係を解析したと述べている。クルクミンを添加すると *CDR1* 遺伝子の発現のみが抑制され、これはその上流遺伝子である HSP90 の発現が抑制されていることが原因であったと述べている。また、Nile red を使った排出ポンプ活性解析からは、Cdr1 の活性抑制は転写レベルで抑制だけでなく、Cdr1 にクルクミンが直接作用して活性を抑制することを示唆する結果が得られたと述べている。

Chapter 4「Antifungal activity of curcumin analogues」では、クルクミンは疎水性が強い物質であり、それが宿主への投与量を制限していることから、上記の GO-Y030 に加えて2つの新たなクルクミン誘導体を用い、より効果的な誘導体の探索を行ったと述べている。その結果、新たな誘導体は親水性が増したものの *C. albicans* に対する影響はクルクミンと同程度あるいはそれ以下であったと述べている。一方で、新たな誘導体は HSP90 の発現抑制効果は観察されたが、Cdr1 への直接的な作用抑制については消失したと述べている。

Chapter 5「Conclusion」では、本研究により、クルクミンやその誘導体が HSP90 に作用して発現抑制を行うことで、*CDR1* の発現も抑制され、*C. albicans* の増殖や薬剤排出活性を抑えることや、それに加え、クルクミンは Cdr1 に直接作用して活性を抑制することを明らかにし、今後のクルクミン誘導体や新規抗真菌薬の開発のための新たな知見を提供したと総括している。

以上、要するに、本論文は天然物クルクミンの病原真菌 *C. albicans* に対する増殖抑制効果を分子生物学的手法等により明らかにしたものであり、学術上貢献するところが大きい。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。