

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	The studies on the expression and function of NADPH oxidase genes from Candida species during infection of human hepatocytes and under oxidative stress
著者(和文)	LinMaoyi
Author(English)	Maoyi Lin
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12795号, 授与年月日:2024年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:梶原 将,山本 直之,一瀬 宏,小倉 俊一郎,柘植 丈治,折原 芳波
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12795号, Conferred date:2024/3/26, 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

(博士課程)

## 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	Maoyi Lin	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	梶原 将	教授	柘植 丈治	准教授
	審査員	山本 直之	教授	折原 芳波	准教授
		一瀬 宏	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「The studies on the expression and function of NADPH oxidase genes from *Candida* species during infection of human hepatocytes and under oxidative stress」と題し、英文で書かれ、7つの Chapter から構成されている。

Chapter 1 「Introduction」では、病原性真菌である *Candida albicans* と *C. glabrata* はカンジダ症の原因菌であり、活性酸素種 (ROS) の産生によりヒト肝細胞にアポトーシスを引き起こすことが報告されているが、この過程で ROS を産生する NADPH オキシダーゼ遺伝子 (*CgNOX1* や *CaFRE8*) の役割、加えて酸化ストレス下におけるそれぞれの遺伝子の役割も不明であったと述べている。したがって、これら条件下における *CgNOX1* の役割と、*CgNOX1* および *CaFRE8* の発現制御を明らかにすることとしたと述べている。

Chapter 2 「The role of the *CgNOX1* gene in oxidative stress response and in a hepatic infection model」では、肝細胞存在下での *CgNOX1* の転写発現等を解析したところ、有意に転写が増加しており、それに伴い ROS 量も増加したが、一方で *nox1* Δ 変異体ではこの現象は見られなかったと述べている。加えて、酸化ストレス下でも *CgNOX1* の転写発現が誘導されることが分かり、*CgNOX1* が肝細胞や酸化ストレスに応答して発現され、ROS が産生されていることが示されたと報告している。

Chapter 3 「The effect of *CgNOX1* deficiency on inflammation response and NLRP3 induction in hepatocytes following *C. glabrata* infection」では、肝細胞の炎症反応に対する *CgNOX1* 遺伝子の影響を調べ、*C. glabrata* 感染後の肝細胞において、IL-6 の転写発現と IL-6 の産生が誘導され、*CgNOX1* 欠損はその誘導を減少させたと述べている。一方で、NLRP3 インフラマソームおよび関連遺伝子発現は誘導されなかったと述べている。

Chapter 4 「GFP expression driven by *CgNOX1* promoter during co-incubation with hepatic cells and under oxidative stress」と Chapter 5 「GFP expression driven by *CaFRE8* promoter during co-incubation with hepatic cells and under oxidative stress」では、*CgNOX1* と *CaFRE8* のプロモーターを含む GFP 発現カセットを *C. glabrata* と *C. albicans* に導入したところ、*C. glabrata* の GFP シグナルは僅かに検出可能であったが肝細胞存在下では GFP 発現誘導は観察されなかったと述べている。一方、*C. albicans* では、肝細胞存在下や酸化ストレス下で GFP シグナルが有意に増加したことを報告している。これらのことから、*C. albicans* の GFP 発現系は *CaFRE8* プロモーター活性の定量的解析を行うための有望なモデルとなりうると述べている。

Chapter 6 「Functional analysis of the *Candida albicans* FRE8 promoter」では、Chapter 5 で構築した GFP 発現系を利用し、*CaFRE8* プロモーター領域の上流 500 bp を段階的に欠失させた 5 種類のプロモーター領域 GFP 発現カセットを *C. albicans* に導入したところ、用いた全てのプロモーター領域で同程度の GFP 蛍光が観察されたが、肝細胞存在下では *CaFRE8* プロモーターの -99~0 領域を失うと発現誘導が生じなくなることを明らかにし、この領域が発現誘導に強く関与することが分かったと述べている。

Chapter 7 「Conclusion」では、本研究において、*C. glabrata* では *NOX1* がヒト肝細胞への感染および酸化ストレス応答時に重要な役割を果たしていることを明らかにするとともに、*C. albicans* では GFP 発現カセットを使った系で肝細胞への感染における *FRE8* 誘導のシス因子を同定することができたと総括している。

以上、要するに、本論文はヒト肝細胞への感染時の病原真菌 *Candida* の病原性の分子メカニズムの一端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。

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。