

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	The study on -glucan masking mechanism to evade the host immunity in the emerging pathogen Candida auris
著者(和文)	SELISANASHIELA MARIE GINES
Author(English)	Shiela Marie Gines Selisana
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12935号, 授与年月日:2024年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:梶原 将,折原 芳波,一瀬 宏,小倉 俊一郎,柘植 丈治,小嶋 英理
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12935号, Conferred date:2024/9/20, 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	Shiela Marie Gines Selisana	
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	教授
	審査員	小畠 英理	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 study on β -glucan masking mechanism to evade the host immunity in the emerging pathogen *Candida auris*」と題し、英文で書かれ、7つの Chapter から構成されている。

Chapter 1 「Research Background」では、*Candida auris* (*C. auris*) は 2009 年に初めて日本で検出された新菌種で、その後欧米では医療機関でアウトブレイクが生じており、現在は世界的な公衆衛生上の脅威菌種として指定されている新興病原性真菌であるが、この真菌の感染に対する免疫応答はまだ不明な点が多いと述べている。よって当該研究では、この真菌の細胞壁構造に着目し、構成成分である β -グルカンの変化が食細胞の貪食やサイトカイン等の産生への影響を *in vitro* と *in vivo* で調査し、新たな見地を見出したと述べている。

Chapter 2 「Effect of Environmental Stimuli on β -Glucan Surface Expression of *Candida auris*」では、*C. auris* が特定の環境下で、株及び亜種特異的な細胞壁リモデリングを受けることが分かったと述べている。乳酸(0.25-2.0%)、低酸素(<0.1%)、およびフルコナゾール(16 μ g/mL)やミカファンギン(0.63-40 μ g/mL)の亜致死濃度では、*C. auris* UI001 の細胞表層 β -グルカン量が大幅に減少することが分かり、一方では低 pH 環境下では β -グルカンが増加することを見出したと報告している。

Chapter 3 「Correlation between β -Glucan and Mannan Surface Exposure in *Candida auris*」では、 β -グルカン以外の病原体関連分子パターン(PAMPs)としてマンナンが知られていることから、 β -グルカンの変化とマンナンの変化の関連性を調査したと述べている。そして、 β -グルカンの変化が認められた環境条件では細胞表層のマンナン量はほとんど変化しないことが明らかになったと報告している。この結果から、既存の他のカンジダ菌種の報告とは異なり、*C. auris* の細胞壁表層の β -グルカンとマンナンの間には相関関係がないことが明らかとなったと述べている。

Chapter 4 「Effect of β -Glucan Masking in *Candida auris* on the Host Immune Response」では、 β -グルカンの変化が免疫応答に及ぼす影響をヒト THP-1 由来マクロファージとマウス RAW 264.7 マクロファージを用いて解析したところ、両方のマクロファージで食作用の効率が 50%以上低下することが分かったと述べている。また、*C. auris* とマクロファージを 24 時間共培養後、放出されるサイトカイン(CCL3/MIP-1 α 、TNF- α 、IL-10、および IL-6)の量を定量化したところ、乳酸存在下の *C. auris* とマクロファージの共培養では、CCL3/MIP-1 α の放出が 84%少なくなることが分かったと報告している。

Chapter 5 「Effect of β -Glucan Masking in *Candida auris* on its virulence on domestic Silkworm」では、乳酸条件下で観察された *C. auris* の β -グルカン量の変化を *in vivo* でも解析するため、これら真菌を動物感染モデルであるカイコ(*Bombyx mori*)に注入し、病原性を解析したところ、通常の条件下で培養した *C. auris* と比べて、カイコに対して毒性が高くなっていることが分かったと述べている。

Chapter 6 「Elucidation of the Molecular Mechanism behind β -Glucan masking in *Candida auris*」では、環境変化による細胞表層の β -グルカン量の変化の分子メカニズムの解明を試みたと述べている。cAMP-PKA およびカルシニューリンシグナル伝達系は β -グルカン量の変化に関与していないという結果が得られ、また、RNA プロファイル遺伝子発現解析では、213 遺伝子に発現の違いが認められ、乳酸存在下では、*CDRI*、*ENGI*、*MNN14*、*MNN26* の遺伝子の発現が増加していることが分かったと述べている。

Chapter 7 「Conclusion and Future Perspectives」では、本研究において、特定条件下での β -グルカン変化が食細胞の貪食やサイトカイン等の産生へ影響を与え、それが宿主に対する病原性を高めていることを明らかにすることができたことと総括している。また、今後のマウス等の脊椎動物を使った感染実験でも検証していきたいと述べている。

以上、要するに、本論文は病原真菌 *C. auris* の宿主免疫応答の回避の分子メカニズムの一端を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。