

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	The Study of ABC Transporters of <i>Penicillium marneffeii</i>
著者(和文)	PANAPRUKSACHATS
Author(English)	Siribun Panapruksachat
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10277号, 授与年月日:2016年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:梶原 将,小畠 英理,大窪 章寛,長田 俊哉,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10277号, Conferred date:2016/6/30, 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

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	Siribun Panapruksachat	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主査 梶原 将	教授	小倉 俊一郎	准教授
	長田 俊哉	准教授		
	大窪 章寛	准教授		
	小島 英理	教授		

本論文は「The study of ABC transporters of *Penicillium marneffei* (和文：ペニシリウム・マルネツフィの ABC トランスポーターの研究)」と題し、英文で書かれ、5つの Chapter から構成されている。

Chapter 1「Introduction」では、病原真菌 *P. marneffei* は病原性が強く、地域流行型真菌症を引き起こし、南・東南アジア地域の AIDS 患者が頻繁に発症する感染症の1つであると述べている。一方で、他の真菌症では従来の抗真菌薬が効かない多剤耐性株が頻繁に分離されて問題になっており、これら耐性株の多くは薬剤排出ポンプとして機能する ABC トランスポーター等を高発現していることが報告されていると述べている。したがって、これまでは *P. marneffei* の薬剤耐性株は分離されていないが、この真菌の薬剤排出ポンプである ABC トランスポーターを見出し、その機能を解析することは、今後の真菌症の対策や治療に重要であると述べている。

Chapter 2「Classification of *P. marneffei* ABC transporters」では、最近公開された *P. marneffei* ゲノムデータを利用し、ABC トランスポーターの保存領域である Nucleotide Binding Domain 1(NBD1)について、出芽酵母のアミノ酸配列に類似した配列を検索した結果、58種類の候補タンパク質を見出し、その中の46種が ABC トランスポーター全体としても相同性を示し、9種は ABCB、23種は ABCC、2種は ABCD、12種は ABCG のサブファミリーに属していたと述べている。そこで、他の真菌から分離されている既存の薬剤排出ポンプは全て ABCB あるいは ABCG に属していることから、この2つのサブファミリーに焦点をあてることとしたと述べている。

Chapter 3「Expression of *PmABC1*, *PmABC2*, *PmABC3* in *S. cerevisiae*」では、12種の ABCG に注目し、同サブファミリーの病原真菌 *Candida albicans* の強力な薬剤排出ポンプ *CaCdr1p* タンパク質に相同性の高いタンパク質を検索した結果、3つのタンパク質 *PmAbc1p*, *PmAbc2p*, *PmAbc3p* を見出したと述べている。次に、これらタンパク質遺伝子の cDNA をクローン化して、自身の薬剤排出ポンプを全て破壊した出芽酵母株 *ADΔ*での発現を行ったところ、*PmAbc1p* を発現させた酵母株は13種類の薬剤に対して耐性を示し、基質認識範囲は *CaCdr1p* と同程度に広く、一方で各薬剤に対する最小増殖阻止濃度値 (MIC 値) は概ね *CaCdr1p* より低いことを報告している。一方で、*PmAbc2p* を発現させた *ADΔ*株は親株と比較して全く薬剤耐性が変化せず、このタンパク質は少なくとも抗真菌薬は認識しないと推定したと述べている。また、*PmAbc3p* を発現させた *ADΔ*株は5種類の薬剤に対して耐性を示すことが分かったが、基質認識範囲は狭いことが分かったと報告している。加えて、*PmAbc1p* の薬剤排出ポンプ活性は、37℃では消失することを見出し、その原因の1つが *PmAbc1p* 発現株を37℃で培養すると *PmAbc1p* が細胞膜に行かず、細胞質内に留まっていることであることを明らかにしたと述べている。

Chapter 4「Expression of *PmMDR1* and *PmMDR2* in *S. cerevisiae*」では、9種の ABCB に注目し、同サブファミリーの病原真菌 *Aspergillus fumigatus* の強力な薬剤排出ポンプ *AfMdr1p* と *AfMdr2p* のタンパク質に相同性の高いタンパク質を検索した結果、2つのタンパク質 *PmMdr1p* と *PmMdr2p* を見出したと述べている。これら2つのタンパク質遺伝子の cDNA をクローン化して、*ADΔ*株にて発現したところ、*PmMdr1p* を発現させた株はサイトカラシン D に対してのみ耐性を示し、*PmMdr2p* を発現させた株はサイトカラシン D とセルレニンに対して耐性を示したことから、これらトランスポーターも薬剤を基質として認識できるが、一方で抗真菌薬は全く認識しないため、将来分離されるであろう *P. marneffei* の抗真菌薬耐性に寄与するタンパク質にはならないと推定されたと述べている。

Chapter 5「Conclusion」では、本研究を総括している。すなわち、*P. marneffei* の ABC トランスポーターと推定されるタンパク質遺伝子を調査・整理し、その中から薬剤排出ポンプと推測される遺伝子を選び、酵母発現系での機能解析を行い、その機能を有する ABC トランスポーターを4種類見出し、その内の2種は抗真菌薬に対する多剤耐性をもたらすことを明らかにしたと述べている。また、その1つはその機能が温度依存性を示すことを見出したと報告している。

以上、要するに、本論文は出芽酵母の発現系を用いて *P. marneffei* の ABC トランスポーターの機能を解析することで、2種の多抗真菌薬排出ポンプを発見し、これらタンパク質発現異常が将来多剤耐性株を生み出す可能性があること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、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) に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。