

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 根東 攝

Candida albicans を主な原因菌とする日和見感染症としての深在性真菌症は近年増加傾向にある。治療薬としては、ポリエン類、アゾール類およびピリミジン類が使われているが、毒性、薬剤相互作用、耐性菌等の問題で使用には問題点が残る。こうした現状から新たな標的をもつ有効な抗真菌剤の開発が切望されている。近年、細胞壁主要成分の 1,3-β-D-グルカンの合成酵素である 1,3-β-D-グルカンシンターゼが抗真菌剤の優れた標的分子として注目を集めている。本論文は、病原性真菌 *C. albicans* における 1,3-β-D-グルカンシンターゼの調節因子の同定とその解析を行い、さらに 1,3-β-D-グルカンシンターゼ阻害剤アエロスリシン 3 の作用点の解明を目指すとともに、新規低分子阻害剤を同定し、その阻害剤の阻害メカニズムの解析及び薬効評価を行ったもので、3章から成っている。

第一章では *C. albicans* から出芽酵母の *RHO1* 相同遺伝子を単離し、その遺伝子が出芽酵母の *rho1* 欠損株の致死性を相補することを示した。続いてプロダクトエントラップメント法により精製した 1,3-β-D-グルカンシンターゼの活性複合体にこの *CaRho1p* が存在することを示した。さらに、界面活性剤・塩処理によって複合体が解離し不活化した膜画分に *CaRho1p* を加えて活性が再活性化することを示した。さらにリガンドオーバーレイ法およびケミカルクロスリンク法によって、触媒サブユニットに直接結合していることを示した。以上より *CaRHO1* は 1,3-β-D-グルカンシンターゼの活性を制御していることを示した。

第二章では、まず 1,3-β-D-グルカンシンターゼ阻害剤アエロスリシン 3 が出芽酵母の触媒サブユニットである *Fks1p* 及び *Fks2p* に対して異なる感受性を持つことを示した。さらにこの性質を利用し両触媒サブユニット遺伝子のキメラ遺伝子および点変異体の感受性を調べることで、*Fks1p* の 1336 番目のリジン残基、*Fks2p* のイソロイシン残基が、それぞれの感受性を決定することを示し、この残基を含む領域がアエロスリシン 3 による阻害の作用点であると推察した。

第三章では新規低分子 1,3-β-D-グルカンシンターゼ阻害剤の同定を行い、ピペラジンプロパノール類化合物を同定した。さらに出芽酵母の変異体を用いた解析から、細胞内でも 1,3-β-D-グルカンシンターゼを阻害しており、かつ既知の 1,3-β-D-グルカンシンターゼ阻害剤とはその阻害メカニズムが異なる可能性を示した。さらに広い抗真菌スペクトラムおよび動物モデルでの効果を調べ、今後の化学的修飾による抗真菌剤としての開発の可能性を示した。

以上、本論文は病原性真菌 *C. albicans* の 1,3-β-D-グルカンシンターゼの調節因子を同定し、またその阻害剤のアエロスリシン 3 の作用点を明らかにすると共に、構造およびその阻害様式に新規性が示唆されるピペラジンプロパノール類化合物を同定、評価したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士(農学)の学位論文として価値あるものと認めた。