

カンジダ酵母のストレス 応答が示す真菌症治療戦略

鈴鹿医療科学大学・薬学部

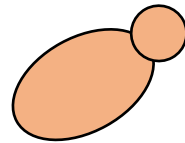
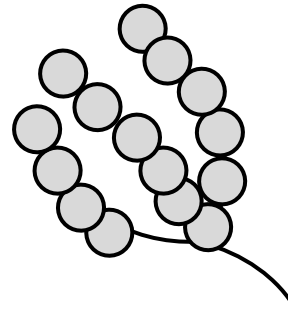
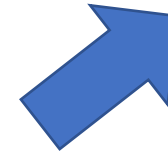
医薬品開発学研究室

中山 浩伸

真菌のいる環境

ヒト・動物

植物



昆虫

土壌

その種類は **100** 万種以上
病原菌になるカビのうち、
よく遭遇するのは **100** 種程度

真菌薬とその作用機序

カンディン系
(ミカファンギン、
カスポファンギン)

細胞壁1,3 β -D-
グルカン合成阻害

細胞壁 →

細胞膜 →

アムホテリシンB
エルゴステロールに
結合して細胞膜を破壊

アゾール系
(フルコナゾール、
ボリコナゾール etc)

エルゴステロール
合成阻害

エルゴステロール

ラノステロール → 蛋白質合成

DNA合成

RNA合成

核酸合成

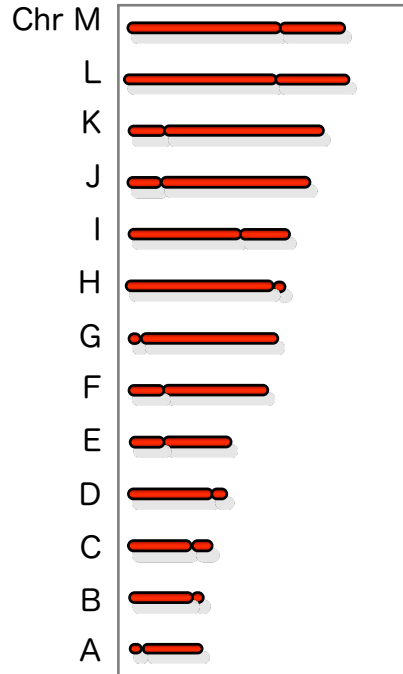
フルシトシン
核酸合成阻害

3系統の薬剤しかない

Candida glabrata の特徴

Genome

約130種の *Candida* の中で

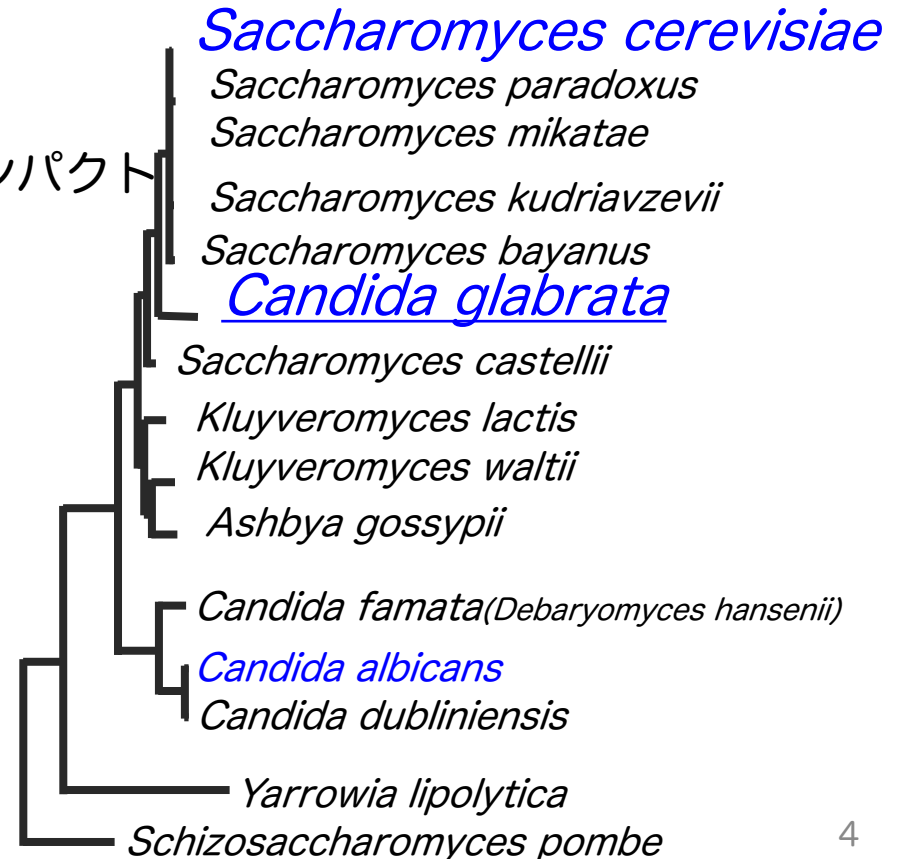


12.3Mb

+

0.5 Mb(rDNA)

- *C. albicans* に次いで2番目に感染例が多い
- 低病原性
- 一倍体であり、簡便な遺伝子操作
- 生育速度が早い
- 高品質のゲノム情報
- 約5,300遺伝子でコンパクト
- アゾール低感受性



宿主内環境応答 ≡ ストレス応答

高温対策

免疫からの攻撃対策

低pH耐性、プロテアーゼ耐性、活性酸素への抵抗性
バイオフィルム形成

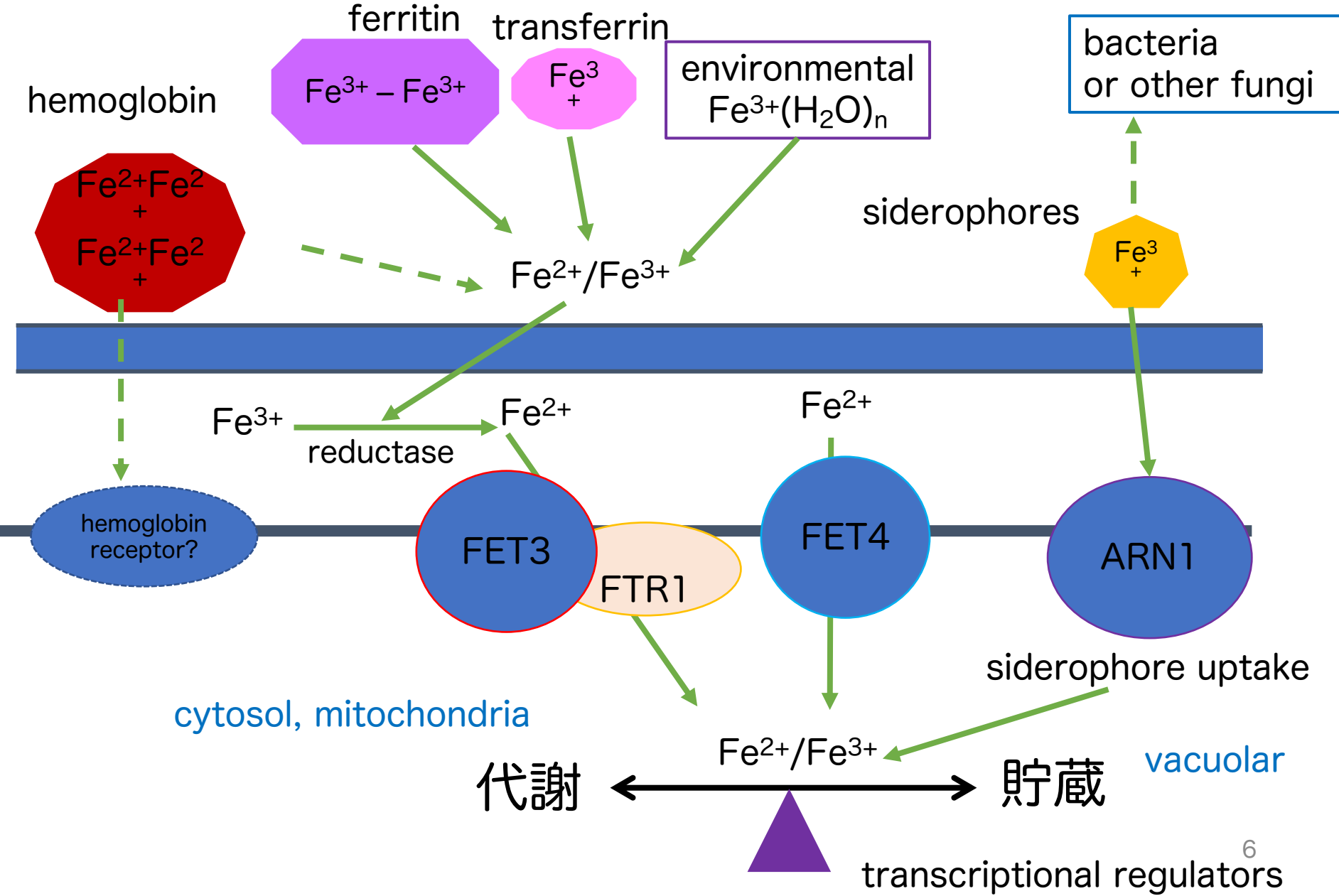
栄養源の確保

加水分解酵素による組織分解：プロテアーゼ分泌、菌糸形成
鉄獲得：シデロフォア、ヘムタンパク

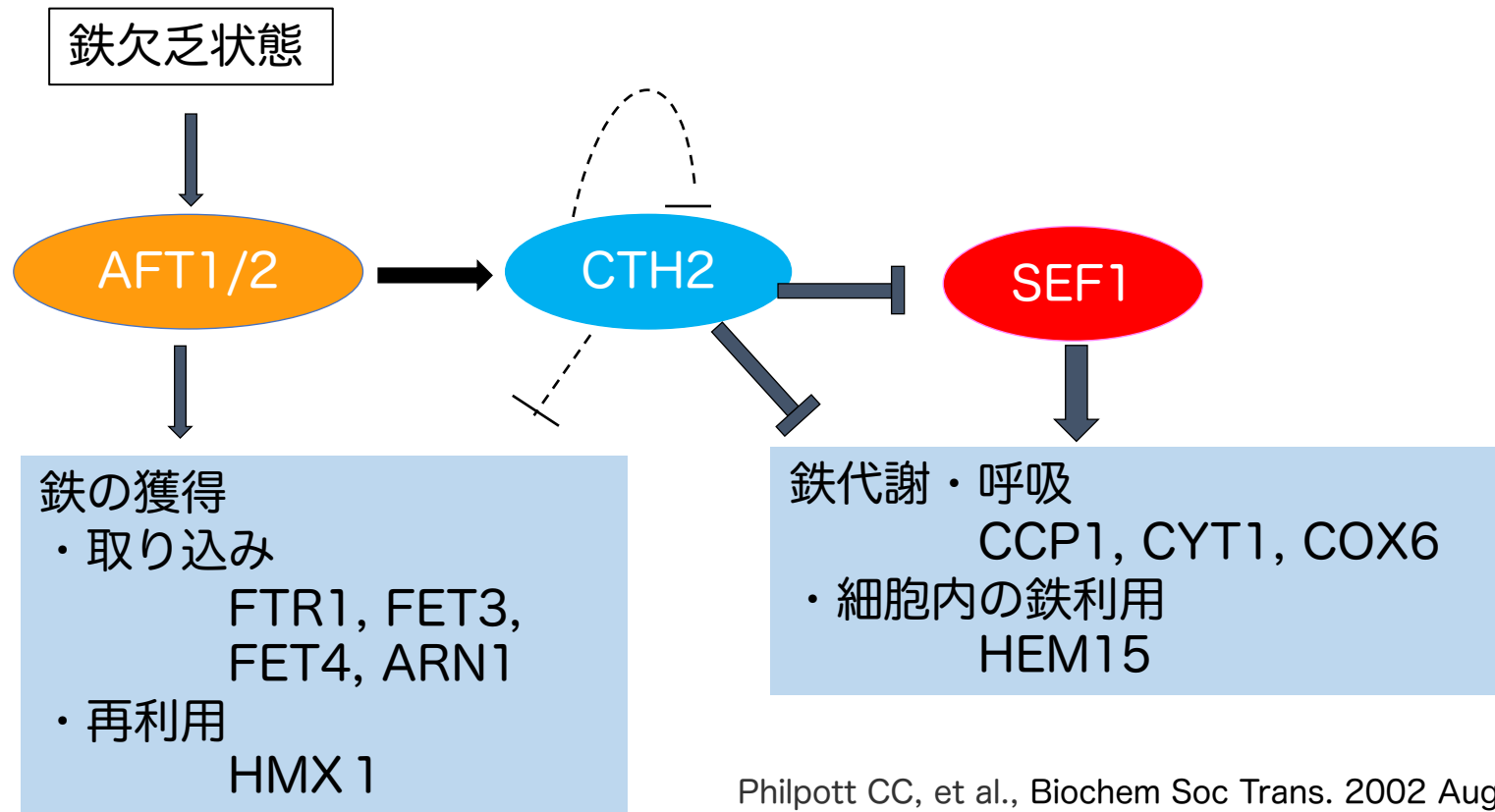
恒常性維持：pH etc

薬剤耐性

*C. glabrata*の鉄取り込み



鉄の代謝と貯蔵



Philpott CC, et al., Biochem Soc Trans. 2002 Aug;30(4):698-702.

ARN1 : シデロフォア・トランポーター

FTR1 : 高親和性鉄透過酵素

FET3 : 高親和性鉄トランスポーター

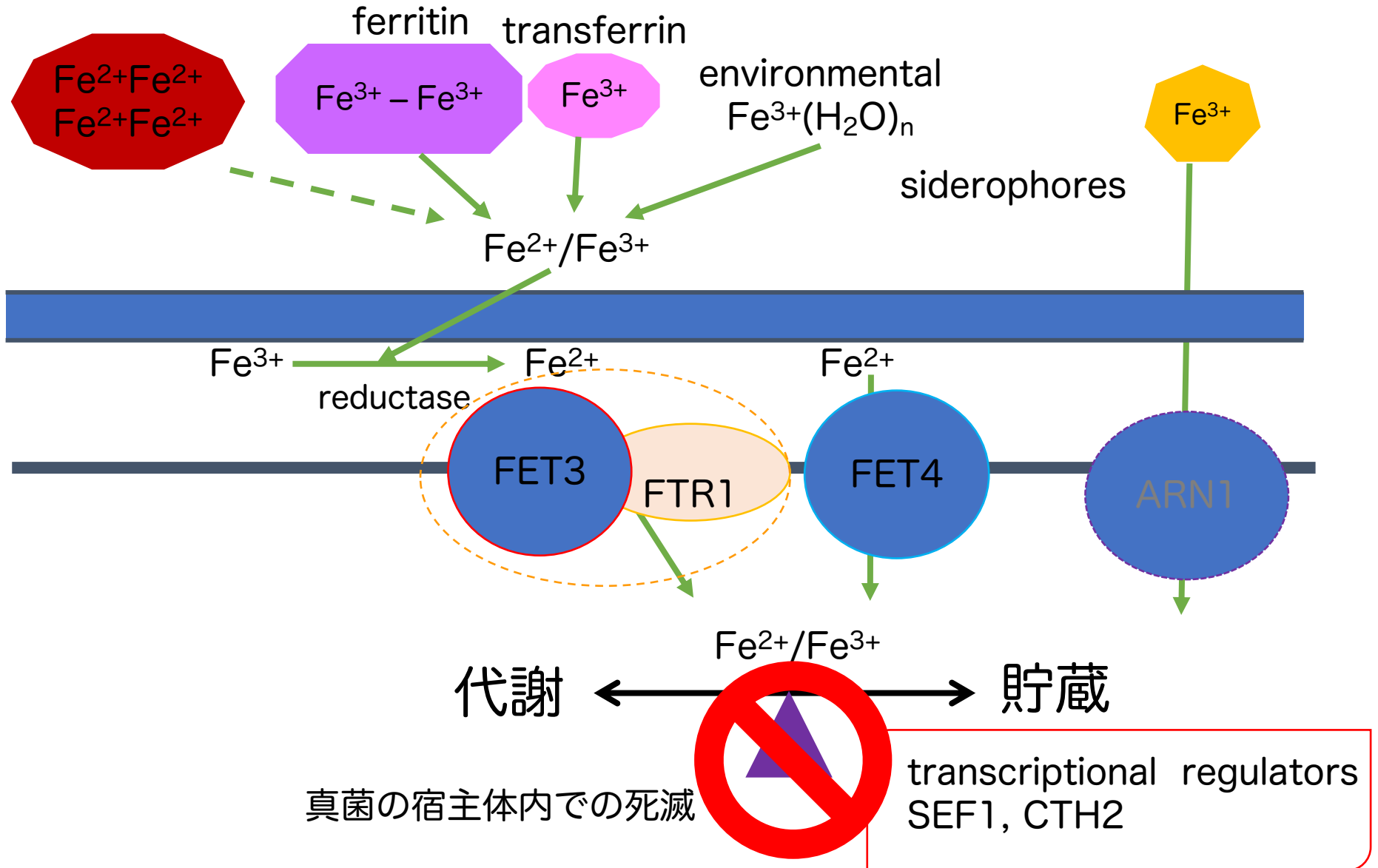
FET4 : 低親和性鉄トランスポーター

AFT1/2 : 鉄獲得に関係する転写因子

SEF1 : 鉄代謝に関係する転写因子

CTH2 : 鉄代謝抑制に関係する転写因子

鉄代謝における抗真菌薬の標的候補



Collaborators/Co-authors

- ❖ 森田明広 (鈴鹿医療科学大学・薬学部)
- ❖ 宮崎 泰可 (宮崎大学医学部内科学講座)
- ❖ 宮崎 義継, 名木 稔, 上野 圭吾 (国立感染症研究所)
- ❖ 犬飼 達也 (東京医科大)
- ❖ 田辺 公一 (龍谷大学・農学部)
- ❖ 松本靖彦 (明治薬科大学)
- ❖ Martin Bard (Indiana Univ. Purdue Univ. Indianapolis)
- ❖ 青山俊弘 (鈴鹿工業高等専門学校)