




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※乙（薬科学）第 3号	氏名	田中 大
論文審査担当者	主査 教授 永田 清		
	副査 教授 久下 周佐		
	副査 教授 柴田 信之		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>本論文は四章で構成され、病原性真菌 <i>Aspergillus fumigatus</i> および <i>Candida glabrata</i> について、その細胞壁の構築が細胞内外のストレスに影響を受けて変化する調節機構の分子レベルでの解明を目的として行われた。</p> <p>KRE5 遺伝子は糖タンパク質の品質管理に関わる小胞体タンパク質である UDP-グルコース：グリコシルトランスフェラーゼをコードすると考えられている。しかし、抗真菌薬に対する自然耐性を持つ <i>C. glabrata</i> ではこの機能が不明であった。そこで <i>C. glabrata</i> の KRE5 遺伝子発現コントロール株を用い、ドキシサイクリンの存在で発現調節を行うことでその機能を解析した。KRE5 の発現を低下させることにより、細胞壁 <math>\beta</math>-1,6 グルカン含量が低下する一方、細胞壁キチン含量の増加することを確認した。小胞体ストレスを誘導するツニカマイシン処理や分子シャペロンをコードする CNE1 遺伝子欠損株を作成し、その性質を解析した結果でも同様の傾向がみられた。これら糖タンパク質の小胞体におけるフォールディング不全で生じる小胞体ストレスでは、いずれも Sit2 MAP キナーゼのリン酸化による活性化を介したキチン生合成の誘導が起きていることを明らかにした。カルシニューリン阻害剤である FK-506 処理では、KRE5 の発現低下時でのみ増殖を強く低下させ、この機能にカルシウムシグナルが関与していることを明らかにした。</p> <p>肺アスペルギルス症の原因菌である <i>A. fumigatus</i> の細胞壁ガラクトマンナンのガラクトフラノース転移酵素はこれまで未解明であったが、候補遺伝子である <i>gfsA</i> の機能を解明するため、リコンビナント GfsA タンパク質を作成し酵素活性を解析した結果、<math>\beta</math>-1,5 ガラクトフラノース転移酵素活性を確認した。また、この遺伝子の欠損株を作成し細胞壁多糖の構造に与える影響を解析した結果、ガラクトフラノース鎖合成に重要な役割を担っていることを初めて明らかにした。</p> <p>以上、これらの新規知見および十分な考察を記述した本論文は、博士（薬科学）の学位授与に値するものと判断する。</p>			