



クリプトコッカス症原因菌の糖脂質代謝、糖脂質品質管理機構の解明

概要

クリプトコッカス症(※注1)で命を落とす人は、世界で年間60万人にも上ります。この病原菌には、ヒトには存在しない特別な構造の糖脂質が存在し、病原性に強く関与しています。

今回、農学研究院 伊東 信 教授、石橋洋平日本学術振興会特別研究員(現、理化学研究所基礎特別研究員)は、真菌特異的な糖脂質を分解する酵素を発見し、クリプトコッカスにおける糖脂質代謝経路を初めて解明しました。この酵素遺伝子を破壊することで、規格外の糖脂質が蓄積するとともに病原性に係わる莢膜形成の異常が観察されます。本研究は、新しい抗真菌剤の開発につながる事が期待されます。

本研究の一部は、11月9日付けの米国生化学・分子生物学会誌ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー電子版に掲載されました。本研究は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の支援を受けて行われました。

背景

クリプトコッカスは酵母様の真菌です。AIDS、末期がん患者等の免疫不全患者を中心に世界では年間60万人もの人がこの菌の感染で死亡しています。最近では、健康な人にも感染する強毒性のクリプトコッカスがアメリカ、カナダ、日本で見出され、それによる死亡例も報告されています。この強毒性のクリプトコッカスは、元来亜熱帯、熱帯地方に生息していましたが、地球温暖化や気象変動で北半球においても猛威を振るうようになったと考えられています。クリプトコッカス症に対するワクチンなどの有効な予防法は確立しておらず、新しい治療薬、予防薬の開発が強く望まれています。

内容

クリプトコッカスの糖脂質(グルコシルセラミド(※注2))は、その脂質(セラミド)部位の構造がヒトと大きく異なっていて、病原性に強く関わっていることが知られています。この糖脂質がクリプトコッカス菌体内でどのように代謝されているのかは全く分かっていませんでした。今回、この糖脂質の代謝に係わる酵素(EGCrP1)を特定することに初めて成功しました。この酵素は菌体内で不要になった真菌型グルコシルセラミドを分解するだけでなく、合成途上で誤って合成された規格外のグルコシルセラミドも分解除去していることが初めて分かりました。規格外のグルコシルセラミドは病原性に関与しないことが分かっていますので、本酵素によるグルコシルセラミドの品質管理(※注3)は、クリプトコッカスが病原性を保つための重要な機構の1つと考えられます。この酵素遺伝子を破壊すると、病原性に重要な役割を持つ莢膜(きょうまく)形成の異常も観察されました。

本研究の一部は、11月9日付けの米国生化学・分子生物学会誌ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー電子版に掲載されました。本研究は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の支援を受けて行われました。

効果

これまでクリプトコッカスの糖脂質代謝経路は全く分かっていませんでした。また、現在のところ、ワクチン等の有効な予防法もありません。本酵素の発見で、病原性に係わる糖脂質の代謝経路を標的にした、新しいクリプトコッカス症の治療薬、予防薬の開発が期待されます。

今後の展開

今回見出された糖脂質分解酵素遺伝子は、クリプトコッカスのみならず、四大真菌症と呼ばれるムコール症、アスペルギルス症、カンジダ症の原因菌、およびイネいもち病などの植物病原菌にも存在することが分かりました。今回の発見は、病原性真菌に共通する糖脂質代謝機構の解明、それを標的にした抗真菌剤の開発につながる事が期待されます。

【掲載論文】

Quality control of fungi-specific glucosylceramide in *Cryptococcus neoformans* by a novel glucocerebrosidase EGCrP1

Yohei Ishibashi, Kazutaka Ikeda, Keishi Sakaguchi, Nozomu Okino, Ryo Taguchi, and Makoto Ito
J. Biol. Chem. 2011 jbc.M111.311340. First Published on November 9, 2011,
doi:10.1074/jbc.M111.311340

【用語解説】

(※注1) クリプトコッカス症：主として酵母様真菌クリプトコッカス・ネオホルマンズが引き起こす人畜共通の日和見感染症です。病原体を吸い込み肺で感染し、髄膜炎や脳炎をおこします。AIDS、末期がん患者、重度糖尿病患者などの免疫不全症の患者に感染し、主要な死亡原因の1つとなっています。世界では、本菌の感染で年間60万人以上が亡くなっています (AIDS 23, 525-530, 2009)。最近、健康なヒトや家畜にも感染する強毒性クリプトコッカス・ガティが北アメリカ、カナダ、日本で見つかри、死亡例も報告されています。今回見出された糖脂質分解酵素遺伝子は、クリプトコッカス・ネオホルマンズにもクリプトコッカス・ガティにも存在します。

(※注2) グルコシルセラミド：セラミドにグルコースがベータ結合した糖脂質の名称です。真菌からヒトに至る真核生物の形質膜に広く存在します。真菌のグルコシルセラミドの構造は、スフィンゴイド塩基の9位にメチル基による置換があるなどヒトや植物のグルコシルセラミドとは異なっています。この真菌特異的なグルコシルセラミドを合成できないクリプトコッカス変異体は病原性が著しく弱いことが報告されています。

(※注3) グルコシルセラミドの品質管理機構：クリプトコッカスが規格外のグルコシルセラミドを分解除去し、真菌特異的なグルコシルセラミドのみを作り出す仕組みです。今回の研究でその分子機構が初めて明らかになりました。

【お問い合わせ】

大学院農学研究院生命機能科学部門
九州大学バイオアーキテクチャーセンター
教授 伊東 信
電話：092-642-2898
FAX：092-642-2907
Mail：makotoi@agr.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の世紀を拓く