

深在性真菌症創薬の新しい標的：エルゴステリルグルコシド分解酵素 EGCrP2 を発見

概要

九州大学大学院農学研究院の伊東信教授、生物資源環境科学府博士後期課程 3 年の渡辺昂らの研究グループは、エルゴステリルグルコシド分解酵素 (EGCrP2) (※1) を発見し、深在性真菌のエルゴステリルグルコシド代謝機構を初めて解明しました。EGCrP2 を働けなくした真菌では、エルゴステリルグルコシド (※2) が液胞に蓄積し、増殖が阻害されます。EGCrP2 はヒトには存在しませんクリプトコッカス症、カンジダ症などの深在性真菌症 (※3) の原因菌に普遍的に存在するため、深在性真菌症創薬の新しい標的として期待されます。

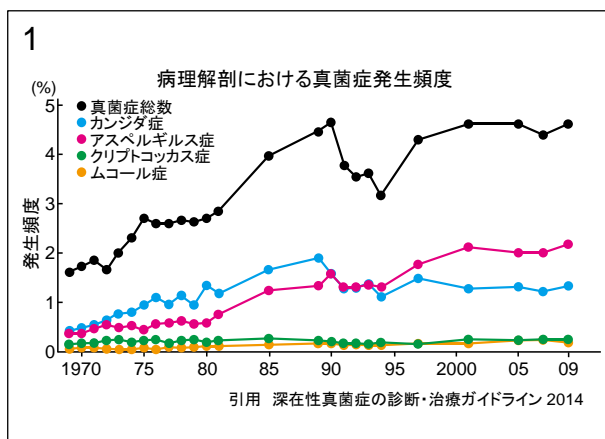
本研究成果は、2015 年 1 月 9 日 (金) に、米国生化学・分子生物学会誌『The Journal of Biological Chemistry』の最新号に掲載されました。

背景

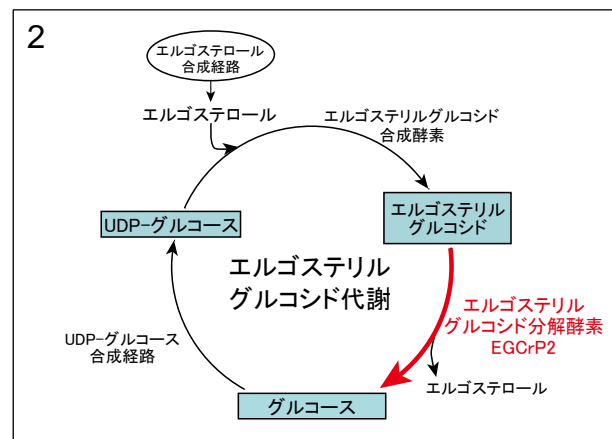
クリプトコッカス症、カンジダ症、アスペルギルス症、ムコール症などの深在性真菌症は、日本でも年々増え続けています (図 1)。現在、エルゴステロールやその合成系、核酸合成系などを標的とした治療薬 (※4) が開発されていますが、耐性菌の出現、副作用などから新しい治療薬の開発が強く望まれています。深在性真菌にはエルゴステリルグルコシドという糖脂質 (※5) が存在しますが、その代謝機構は未解明でした。特に、エルゴステリルグルコシド分解酵素は、エルゴステリルグルコシド代謝のミッシングリンク (過程のうち、解明されていない間隙) とされていました (図 2)。

内容

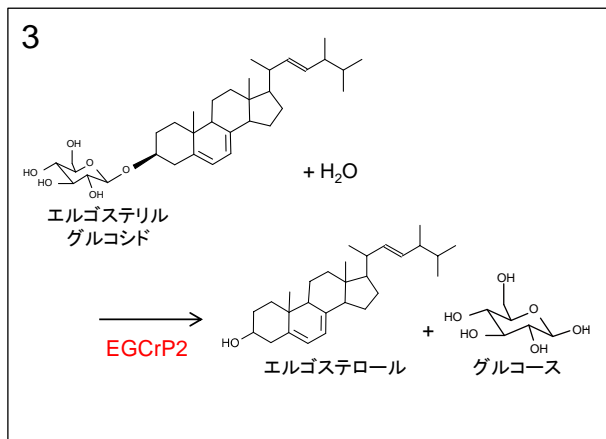
研究グループは、2012 年にクリプトコッカス・ネオフォルマンズ (※6) の糖脂質 (グルコシルセラミド) を分解する酵素 EGCrP1 を見出しました (Ishibashi et al; The Journal of Biological Chemistry, 2012)。今回、EGCrP1 のホモログ (※7) がクリプトコッカス症、カンジダ症、アスペルギルス症、ムコール症などの深在性真菌症原因菌に広く存在することを見出し、その性質を調べました。その結果、このホモログ (EGCrP2 と命名) は EGCrP1 が分解できないエルゴステリルグルコシドを分解できることを明らかにしました (図 3)。EGCrP2 の遺伝子を欠損させたクリプトコッカスを作製したところ、エルゴステリルグルコシドが液胞と呼ばれる細胞内小器官に蓄積し、細胞分裂が十分に行えなくなることも分かりました (図 4)。これらの結果は、EGCrP2 がエルゴステリルグルコシド代謝のミッシングリンクであった、エルゴステリルグルコシド分解酵素であることを示しています。



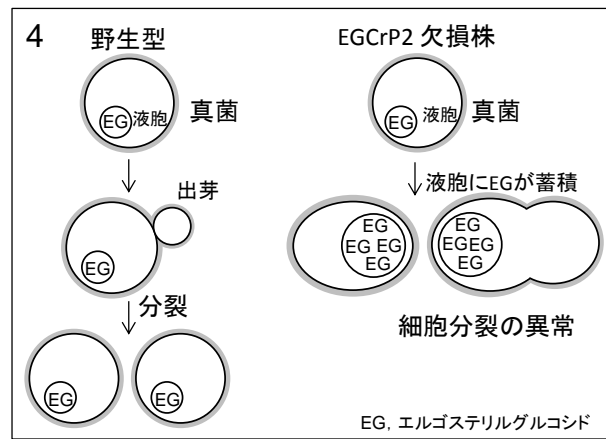
[図 1 深在性真菌症の発生頻度]



[図 2 エルゴステリルグルコシド代謝の仕組み]



[図3 EGCrP2によるエルゴステリルグルコシドの分解]



[図4 野生株とEGCrP2欠損株の比較]

■効果

EGCrP2を発見したことで、深在性真菌症原因菌のエルゴステリルグルコシド代謝系が解明され、新しいコンセプトに基づく深在性真菌症治療薬の開発が可能になりました。

また、EGCrP2はヒトには存在せず、現代の4大真菌症と呼ばれるクリプトコッカス症、カンジダ症、アスペルギルス症、ムコール症の全ての原因菌に存在しますので、副作用が少なく、適用範囲の広い真菌症治療薬の開発につながることが期待されます。

■今後の展開

EGCrP2の特異的な阻害剤の開発に尽力するとともに、EGCrP2の結晶構造解析を進め、酵素の触媒機構と阻害剤の阻害機構の詳細を明らかにしていく予定です。

【用語解説】

(※1) エルゴステリルグルコシド分解酵素 (EGCrP2) :

エルゴステリルグルコシド (※2) を加水分解する酵素 (図3)。EGCrP2は、Endoglycoceramidase-related Protein 2の略号。Endoglycoceramidaseは、細菌や無脊椎動物由来の糖脂質分解酵素。EGCrP2は、Endoglycoceramidaseと配列相同性があるが、基質、作用は全く異なる。

(※2) エルゴステリルグルコシド :

エルゴステロールにグルコースが結合した糖脂質。主として真菌類の形質膜に存在する。今回、真菌類のエルゴステリルグルコシドは液胞で分解されることが明らかになった。

(※3) 深在性真菌症 :

患部の脳、肺、心臓などの内部臓器まで及ぶ真菌症で、内臓性真菌症、全身性真菌症とも呼ばれる。我が国の主な深在性真菌症は、カンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコッカス症、ムコール症で、特に前二者の発生頻度が高い (図1)。

(※4) 深在性真菌症の治療薬 :

エルゴステロールを標的とするアムホテリシンB、エルゴステロールの合成を阻害するフルコナゾールやミコナゾール、DNAの合成を阻害するフルシトシンなどが知られている。しかし、いずれも耐性菌が出現し、問題となっている。

(※5) 糖脂質 :

糖質と脂質が結合した物質。脂質部分の種類によりスフィンゴ糖脂質、グリセロ糖脂質、ステロール糖脂質に大別される。エルゴステリルグルコシドはステロール糖脂質の一種。

(※6) クリプトコッカス・ネオフォルマンズ :

深在性真菌症原因菌の一種。エイズなどの免疫疾患の患者を中心に発症する。

(※7) ホモログ：

配列上の相同性が認められるタンパク質

【お問い合わせ】

大学院農学研究院 教授

伊東 信 (いとう まこと)

生物資源環境科学府 博士後期課程 3年

渡辺 昂 (わたなべ たかし)

電話：092-642-2898 (研究室)

FAX：092-642-2907 (研究室)

Mail：makotoi@agr.kyushu-u.ac.jp