

PRESS RELEASE (2025/04/25)

クリプトコッカス症の原因真菌が病原性を失うメカニズムの解明

—新たな治療薬開発への道が拓かれる—

ポイント

- ① クリプトコッカス症原因真菌の糖脂質分解酵素の欠損あるいは阻害によって病原性が消失
- ② 病原性消失の原因は、病原菌の液胞への糖脂質の蓄積によるオートファジー不全および細胞外に排出された糖脂質によるミンクル依存性の免疫系の活性化
- ③ 新たな病原性消失メカニズムから新たなクリプトコッカス症治療法の開発へ

クリプトコッカス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*、以下 Cn) という酵母様真菌によって引き起こされるクリプトコッカス症は、HIV/AIDS 等の免疫不全患者に致命的な影響を与えます。現在の治療薬には、耐性菌や深刻な副作用の問題があり、新たな治療薬の開発が強く求められています。九州大学大学院農学研究院の渡辺 昂 特任助教 (現、川崎医科大学助教)、永井正義 特任助教 (現、大阪公立大学助教)、石橋洋平 助教、伊東 信 特任教授 (現、学術特任教員、名誉教授) らの研究チームは、Cn の「液胞」¹⁾で働く特定の酵素 (EGCrP2/Sgl1) が欠損または阻害されると、「エルゴステリルグルコシド」(EG)²⁾および「アシル化 EG」(AEG)³⁾という糖脂質が液胞に蓄積し、Cn の「オートファジー」⁴⁾が十分に働かなくなることを見出しました。その結果、感染条件下 (37°C、低栄養) で細胞死が顕著に促進されることを突き止めました。一方、Cn は液胞に蓄積した EG/AEG を細胞外小胞によって菌体外に排出します。排出された EG/AEG は感染者の免疫系のセンサー分子「ミンクル」⁵⁾に感知され、Cn を排除する免疫系が作動することが分かりました。つまり、①病原体の弱体化と、②感染者の免疫系活性化、という二つのメカニズムの相乗効果により、Cn は完全に病原性を失うことがマウス感染実験において証明されました。この発見は、今後の Cn 治療薬開発にブレークスルーをもたらす可能性があります。

本研究成果は米国の雑誌「PLOS Pathogens」に 2025 年 4 月 25 日 (金) 午前 4 時 (日本時間) に掲載されました。

研究者からひとこと：

EGCrP2/Sgl1 は、九州大学の研究チームが 2015 年に初めて報告した酵素です。今回、EGCrP2/Sgl1 欠損株の病原性が消失するメカニズムを解明することができました。今後、このメカニズム解明が新しい抗真菌薬の開発に寄与し、真菌感染症に苦しむ多くの人々の救いになることを願っています。

【研究の背景と経緯】

世界で毎年数十万人が命を落とす恐ろしいクリプトコッカス症。その原因菌は Cn という酵母様真菌です。特に免疫不全を引き起こす HIV/AIDS 患者において致命的な影響を与え、2019 年には世界保健機構 (WHO) によって最も危険な病原性真菌の 1 つに指定されました。現行の治療法は耐性菌の出現や深刻な副作用の問題を抱え、新たな治療薬の開発が強く求められています。

これまでに九州大学で実施された研究により、Cn をはじめとする様々な病原性真菌には、EGCrP2/Sgl1 という糖脂質分解酵素が備わっていることが示されていました。興味深いことに、Cn 野生株を感染させたマウスは 1 カ月程度で死に至るのに対して、EGCrP2/Sgl1 欠損変異株を感染させたマウスは生存し続けました。このマウスを詳細に調べてみると、驚くべきことに欠損変異株 Cn はマウス体内から消滅していました。これは Cn の病原性が EGCrP2/Sgl1 の欠損により完全に失われたことを示唆しています。しかし、そのメカニズムは不明なままでした。

【研究の内容と成果】

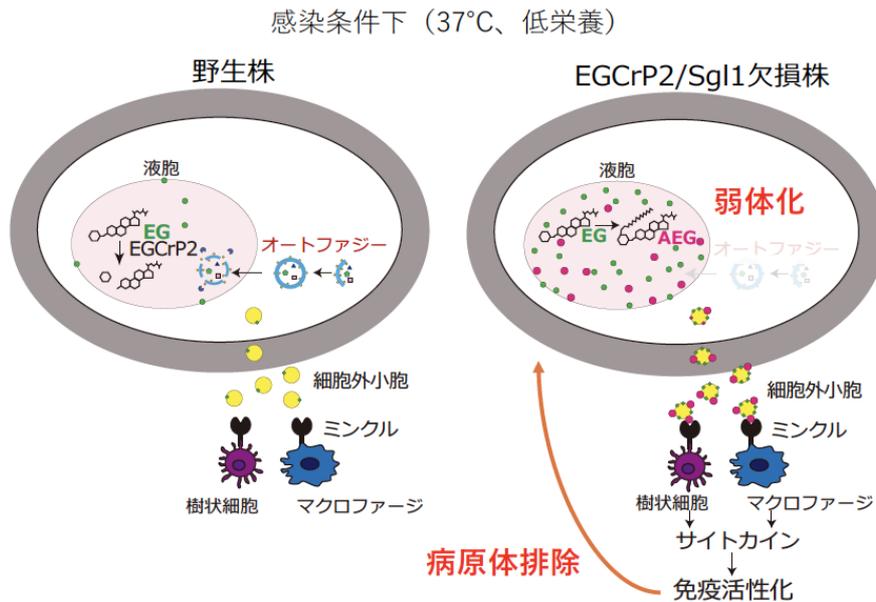
九州大学の研究チームは、川崎医科大学、大阪公立大学、大阪大学、岐阜大学との共同研究によって、EGCrP2/Sgl1 を欠損した Cn の変異株が『なぜ病原性を失うのか』、そのメカニズムを解明することに成功しました。EGCrP2/Sgl1 は細胞内の分解を担う小器官である「液胞」において、EG という糖脂質に作用し、グルコースとエルゴステロールに分解します。そのため、EGCrP2/Sgl1 を欠損あるいは阻害すると EG が液胞に蓄積します。さらに、この欠損株では EG がアシル化された AEG も蓄積します。EG や AEG が液胞に蓄積すると、液胞で機能すべき「オートファジー」が十分に働かず、感染条件下 (37°C、低栄養) で Cn の細胞死が顕著に促進されます。このことが Cn の病原性を低下させる大きな要因の 1 つであることが分かりました。一方、EG や AEG の液胞への蓄積は Cn にとって強いストレスとなるため、Cn はこれらを細胞外小胞に格納・排出する仕組みを備えていました。重要なことは、排出される EG や AEG はヒトやマウスなどの免疫センサー分子「ミンクル」に感知され、Cn を排除するための免疫系が作動することです。つまり、糖脂質の蓄積により Cn が弱体化することに加えて、マウス側では糖脂質によってこの病原体を排除する免疫系が活性化され、それらの相乗効果により Cn の病原性は完全に失われることが明らかになりました (図 1)。

【今後の展開】

これまでの治療法は、Cn の生存に必須な分子の生合成を阻害する方法が主流でした。しかし、今回の発見により、糖脂質分解酵素 (EGCrP2/Sgl1) を標的とした全く新しいアプローチが可能になりました。この研究が進むことで、より安全で効果的、かつ既存薬の耐性菌にも有効な治療薬の開発が期待されます。この酵素はヒトには存在しませんが、WHO が指定する、Cn 以外の 3 つの最も危険な病原性真菌 (アスペルギルス・フミガタス、カンジダ・アルビカンス、カンジダ・アウリス) のすべてに存在します。そのため、今回の発見に基づく治療薬はヒトに対する副作用がなく、幅広い病原性真菌に対応可能であることが期待できます。

今回の研究は、真菌類の糖脂質分解酵素の重要性を再認識させ、「糖脂質代謝」と「オートファジー」との新しい関係性、特に、「液胞」へのストレスがオートファジー機能阻害を惹起する新たな経路を浮かび上がらせました。さらに、「AEG」が「ミンクル」を介する新しい免疫賦活化糖脂質であることが初めて示されました。AEG に類似した糖脂質は穀物にも含まれていますので、それらが食を通じてヒトの免疫系に与える影響にも大きな関心が寄せられるでしょう。

【参考図】



（研究成果の概略図）

Cn の液胞に存在する EGCrP2/Sgl1 を欠損あるいは阻害すると液胞に EG/AEG が蓄積する。その結果、液胞でのオートファジーの進行に不具合が生じ、感染条件下（37°C、低栄養）で Cn の細胞死が促進される。液胞に蓄積する EG/AEG の一部は細胞外小胞によって菌体外に排出され、免疫センサー分子ミンクルに感知され、病原体排除の免疫系が作動する。

【用語解説】

- 1) 真菌類の場合、不要物の分解という役割の他に、低栄養条件下での自食作用（オートファジー）を担っている。
- 2) 真菌の主要なステロールであるエルゴステロールにグルコースが1分子結合した糖脂質。
- 3) EG のグルコースに脂肪酸が1分子結合した糖脂質。EG よりも強力な免疫賦活化作用がある。
- 4) 飢餓状態を生き抜くために液胞における自己消化によって栄養源を確保する仕組み（自食作用）。
- 5) ヒトやマウスのマクロファージや樹状細胞に発現する膜タンパク質。病原体センサーとして感染防御に働く。

【謝辞】

本研究の一部は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED, JP21gm0910010）の支援を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：PLOS Pathogens

タイトル：Vacuolar sterol β -glucosidase EGCrP2/Sgl1 deficiency in *Cryptococcus neoformans*: dysfunctional autophagy and Mincle-dependent immune activation as targets of novel antifungal strategies

著者名：Takashi Watanabe , Masayoshi Nagai , Yohei Ishibashi *, Mio Iwasaki, Masaki Mizoguchi, Masahiro Nagata, Takashi Imai, Koichi Takato, Akihiro Imamura, Yoshimitsu Kakuta, Takamasa Teramoto, Motohiro Tani, Junko Matsuda, Hideharu Ishida, Sho Yamasaki, Nozomu Okino, Makoto Ito* (: equal contribution *: corresponding author)

D O I : 10.1371/journal.ppat.1013089

URL : <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1013089>

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 学術特任教員（名誉教授） 伊東 信

TEL : 092-802-4705 FAX : 092-802-4704

Mail : makotoi@agr.kyushu-u.ac.jp

九州大学 大学院農学研究院 助教 石橋 洋平

TEL : 092-802-4705 FAX : 092-802-4704

Mail : ishibashiyo@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp