

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16645

研究課題名（和文）トランスロケーションマウスモデルを用いたカンジダ属の病原性評価

研究課題名（英文）virulence assessment of pathogenic *Candida* species with a fungal tranlocation mouse model

研究代表者

平山 達朗（Hirayama, Tatsuro）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（薬学系）・准教授

研究者番号：40836269

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：トランスロケーションマウスモデルを用いて、*Candida*6菌種の病原性を評価した研究結果を報告した。モデルの確立後は、腸管における宿主免疫応答のメカニズムや、菌側の定着及び組織侵襲に必要とする因子の解明を進めた。*Candida albicans*において、ERG3によってコードされるsterol C5,6-desaturaseの欠損は細胞膜の主成分であるエルゴステロールの合成経路に変化をきたしアゾール系抗真菌薬に耐性を誘導すると考えられている。erg3欠損株の腸管における定着および病原性を検討し、*C. albicans*はステロール成分の変化により腸管における病原性が低下することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で用いたマウスモデルは、*Candida*の腸内コロニー形成と播種に関する複雑な関係をより深く理解し、侵襲性真菌感染症に対する予防療法の改善を促進する手段となることが期待される。*Candida*の病原性因子として、接着、糸状化、酵素産生、ストレス応答など様々なものが同定されているが、感染過程の各段階におけるそれらの相対的重要性はまだ十分に解明されていない。遺伝子変異株や臨床分離株を用いることで、腸内コロニー形成、腸管壁への侵入、その後の血流への侵入や播種に対する様々な因子の寄与を、個々のマウスで評価することができ、侵襲性カンジダ症の発症過程を明らかにする上で有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We reported the results of a study evaluating the virulence of six *Candida* species using a translocation mouse model. In *Candida albicans*, loss of ERG3-encoded sterol C5,6-desaturase is thought to alter the synthesis of ergosterol, a major component of the plasma membrane, and induce resistance to azole antifungal drugs. We examined the intestinal colonization and pathogenicity of erg3-deficient *C. albicans* strains, suggesting that changes in sterol components reduce intestinal virulence in *C. albicans*.

研究分野：真菌学

キーワード：カンジダ トランスロケーション マウスモデル ERG3 *Candida albicans*

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カンジダは、血流感染の原因菌として4番目の頻度であり、致死率は40%と高い。血流感染の経路の一つとして、腸管からのトランスロケーションが重要であり、また、腸管内は薬剤耐性カンジダのリザーバーとも考えられている。播種性カンジダ血症マウスモデルはカンジダ血症の病態や治療法の解析に有用であるが、その多くは経静脈的に菌を投与するモデルであり、トランスロケーションマウスモデルを使用した研究は少ない。

2. 研究の目的

- (1) カンジダ属の病原性評価に適したトランスロケーションマウスモデルを作製することを第一の目的とした。
- (2) 作製したマウスモデルを用いて、カンジダの菌種や菌株の違いによって腸管への定着能や血流への侵入能の評価を行う。カンジダ属は菌種によって血流への侵入門戸や機序が異なると考えられているが、腸管免疫応答に関する見解は十分でなく、カンジダに対する生体の腸管免疫応答について、トランスロケーションマウスモデルとカンジダ属の数種類の異なる菌種、およびそれらの遺伝子変異株を用いて解明することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 腸管へカンジダを定着させた後、抗菌薬、免疫抑制薬(シクロホスファミド)を投与し、腸管からの播種を惹起した。腸管への定着は便中の生菌数を、播種病変は肝臓、腎臓、脾臓の生菌数および生存曲線で評価した。腸管でのカンジダの侵襲性は病理像でも評価した。
- (2) 作製したモデルを用いて主要な6菌種のカンジダ属(*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*)の病原性評価を行った。
- (3) また細胞膜の合成に関わるERG3を欠損した*C. albicans*を用いて病原性評価を行った。

4. 研究成果

- (1) 腸管への定着は*C. krusei*や*C. guilliermondii*で低く、他の4菌種は同等であった。病原性は*C. albicans*、*C. tropicalis*が高く、ついで*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. parapsilosis*が続き、*C. guilliermondii*は腸管での侵襲性は弱かった(図1)。

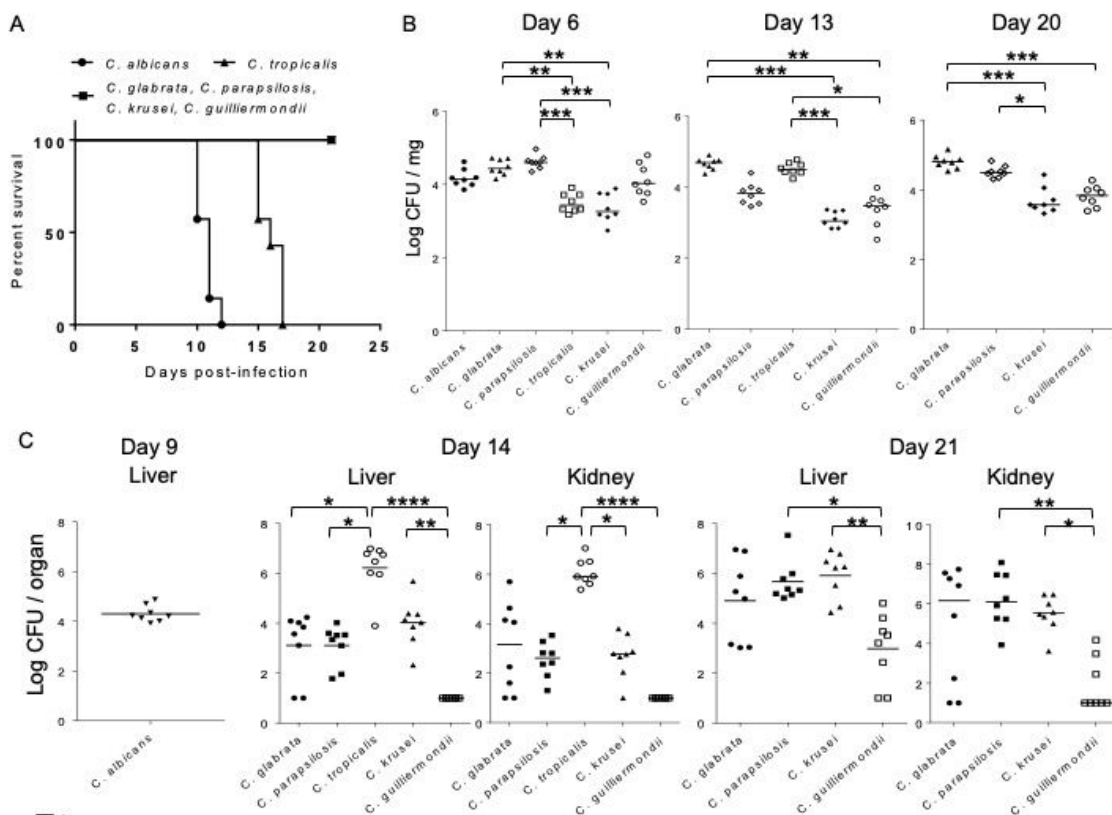


図1

(2) ERG3 欠損株では腸管への定着、組織への侵襲性ともに野生株と比べて減弱していた。腸管におけるサイトカインは ERG3 欠損株では低下しており、宿主の免疫を誘導する作用も低下していることが示唆された。(図2)

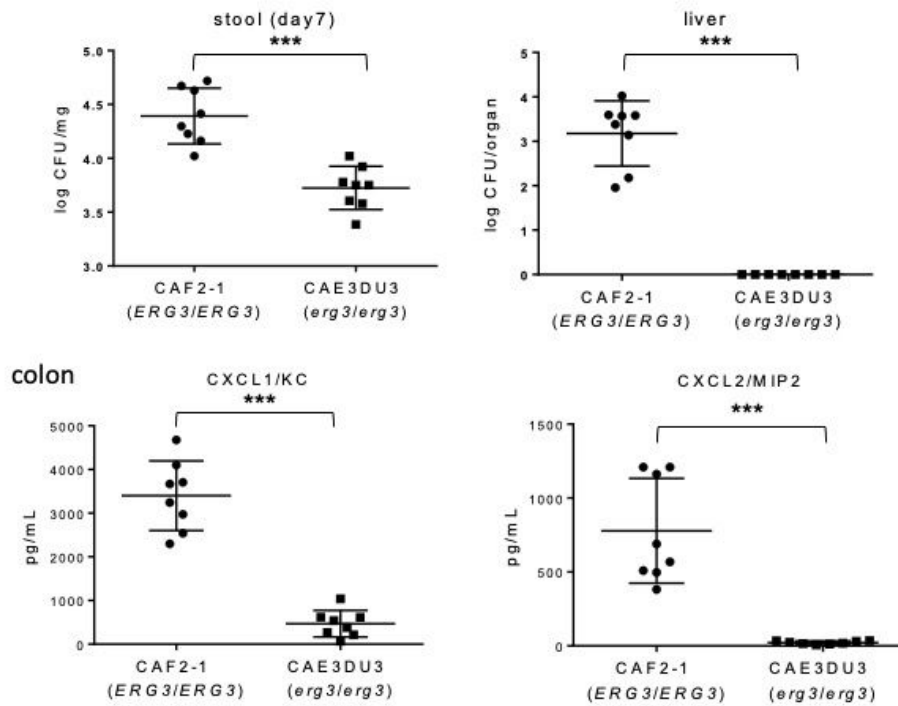


図2

本研究のトランスロケーションモデルは、Candida の腸内コロニー形成と播種に関する複雑な関係をより深く理解し、侵襲性真菌感染症に対する予防療法の改善を促進する手段となることが期待される。これまでの研究で、Candida の病原性因子として、接着、糸状化、酵素産生、ストレス応答など様々なものが同定されているが、感染過程の各段階におけるそれらの相対的重要性はまだ十分に解明されてはいない。変異株や臨床分離株を用いることで、腸内コロニー形成、腸管壁への侵入、その後の血流への侵入や播種に対する様々な因子の寄与を、個々のマウスで評価することができるかもしれない。今回開発したマウスモデルは、病原性因子の解析を進め、侵襲性カンジダ症の発症過程を明らかにする上で有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hirayama Tatsuhiro, Miyazaki Taiga, Sumiyoshi Makoto, Ashizawa Nobuyuki, Takazono Takahiro, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Izumikawa Koichi, Yanagihara Katsunori, Kohno Shigeru, Mukae Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 ERG3-Encoding Sterol C5,6-DESATURASE in Candida albicans Is Required for Virulence in an Enterically Infected Invasive Candidiasis Mouse Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pathogens10010023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama Tatsuhiro, Miyazaki Taiga, Ito Yuya, Wakayama Megumi, Shibuya Kazutoshi, Yamashita Kohei, Takazono Takahiro, Saijo Tomomi, Shimamura Shintaro, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Izumikawa Koichi, Yanagihara Katsunori, Kohno Shigeru, Mukae Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Virulence assessment of six major pathogenic Candida species in the mouse model of invasive candidiasis caused by fungal translocation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3814
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-60792-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平山達朗、宮崎泰可、芦澤信之、高園貴弘、山本和子、今村圭文、泉川公一、柳原克紀、河野茂、迎寛
2. 発表標題 トランスロケーションマウスモデルを用いたCandida albicansにおけるerg3欠損株の病原性の検討
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------