

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32680

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15438

研究課題名(和文)皮膚糸状菌の病原性発現機構に関わる細胞内シグナル伝達系の解析

研究課題名(英文) Analysis of the intracellular signal transduction pathways involved in the virulence of dermatophytes.

研究代表者

石井 雅樹 (Ishii, Masaki)

武蔵野大学・薬学部・助教

研究者番号：10786966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：白癬(水虫)は皮膚糸状菌によって引き起こされるカビの感染症であり、日本人の5人に1人が足白癬と言われるほど一般的な疾患です。本課題では皮膚糸状菌の菌糸成長に必要なRac及びCDC42経路に着目し、その下流で働くプロテインキナーゼp21-activated kinase(PAK)の機能解析を行いました。皮膚糸状菌のPAKの一つであるCla4を欠損すると菌糸成長や細胞骨格タンパク質アクチンの局在に異常をきたすことがわかりました。さらに、無脊椎動物を用いた感染モデルにおいて、Cla4の阻害剤が動物の生存時間を延長しました。これらのことから、Cla4が新たな抗真菌薬標的になることが期待されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界的な高齢化に伴い白癬の罹患者数も増加傾向にあります。白癬治療薬の作用標的は非常に限られており、近年報告が増加している薬剤耐性真菌の出現などにより危惧される難治性の白癬を治療するためにも、新規作用標的を持つ抗真菌薬の開発が望まれています。本課題では、Cdc24-Cdc42/Rac-Cla4経路はアクチンを介して皮膚糸状菌の菌糸成長を制御し、爪などの組織における生育においても重要な役割を果たすことを見出しました。このことから、本シグナル伝達経路が新たな抗真菌薬治療標的候補となることが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Tinea pedis (athlete's foot) is a fungal infection caused by dermatophytes and is so common that one out of five Japanese people have tinea pedis. In this project, I focused on the Rac and CDC42 pathways, which are necessary for the mycelial growth of dermatophytes, and analyzed the function of p21-activated kinase (PAK), a protein kinase that works downstream of the Rac pathway. I found that deletion of Cla4, one of the PAKs in dermatophytes, resulted in abnormal mycelial growth and localization of the cytoskeletal protein actin. Furthermore, in an invertebrate model of dermatophyte infection, inhibitors of Cla4 prolonged animal survival. These findings suggest that Cla4 may be a new target for antifungal drugs.

研究分野：微生物学

キーワード：皮膚糸状菌 細胞内シグナル伝達 感染 抗真菌薬 薬剤標的 遺伝子組み換え Gタンパク質 プロテインキナーゼ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

10 pt 明朝体(2-4頁)

1. 研究開始当初の背景

白癬(水虫)は国内においても国民病と呼ばれるほど患者数が多く、皮膚の発赤、頭髮の脱毛、爪の肥厚などの外見上の変化だけでなく、爪の変形による歩行困難や強いかゆみを生じる他、喘息患者における発作の増悪化や、糖尿病患者における足部潰瘍のリスクファクターとなることが示唆されており、患者の QOL を著しく下げる疾患である。世界的な高齢化に伴い白癬の罹患患者数も増加傾向にある。白癬治療薬の作用標的は非常に限られており、薬剤耐性菌の出現などにより危惧される難治性の白癬を治療するためにも新規作用標的を持つ抗真菌薬の開発が望まれている。

白癬の起因真菌である皮膚糸状菌は名前の通り、“いと”状の菌糸と呼ばれる構造体を伸長することで、増殖している。皮膚糸状菌に対する新奇作用標的薬の開発が進展していない要因として、皮膚糸状菌の特徴的な形態形成を伴う菌糸成長などの病原性に関わる分子機構の遺伝学的、分子細胞生物学的解明が進んでいないことが挙げられる。皮膚糸状菌がどのように宿主に対し病原性を発揮しうるかを解明することは、抗真菌薬の新規標的分子を発見する上で重要である。

低分子量 G タンパク質は、生体の正常な機能を維持するために重要な分子スイッチとしての役割を担っている。低分子量 G タンパク質の機能は、G タンパク質活性化因子であるグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)、不活性化因子である GAP、活性化阻害因子である GDI といった相互作用因子によって制御されている。私は低分子量 G タンパク質阻害剤の皮膚糸状菌への作用を検証する中で、哺乳類ではアクチン重合を制御し、細胞形態形成に関与する Rac/Cdc42 タンパク質の阻害剤が皮膚糸状菌の菌糸成長を阻害することを見出した。さらに、生化学及び遺伝学的な解析から Rac/Cdc42 の活性化因子 GEF を見出し、Rac/Cdc42-GEF 経路は抗真菌薬開発のための分子標的となりうるということが期待されていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は皮膚糸状菌の細胞内シグナル伝達系の生理的意義を明らかにするとともに、創薬における新たな分子標的を同定することにある。これまで用いられてきた抗白癬薬は細胞膜成分であるエルゴステロール合成酵素を分子標的としてその活性の阻害を介して皮膚糸状菌の細胞増殖を抑制してきた。本研究で着目している低分子量 G タンパク質は細胞の形態形成における必須因子であり、“増殖形態として菌糸の形成を必要とする”糸状菌の形態形成の阻害を特徴とした分子標的の探索は本研究の独自性である。また、临床上最も重要な皮膚糸状菌である *Trichophyton rubrum* の遺伝学的解析の報告例は数えるほどしかなく、世界的に見てもこの真菌の遺伝学的解析に基づいた研究は独自のものである。

3. 研究の方法

T. rubrum CBS118892 は、SDA (1%バクトペプトン、4%グルコース、1.5%寒天) で 28°C にて培養した。菌糸成長に対する PAK 阻害剤の阻害効果を評価するため、*T. rubrum* の野生株および変異株を、SDA 上で培養した。

Rac タンパク質は、pGEX6p-1 Trrac プラスミドで形質転換した大腸菌 BL21 細胞で発現させた。形質転換した大腸菌 BL21 細胞を、50 µg/ml のアンピシリンを含む 5ml の LB 培地で 37°C で前培養した。その後、50 µg/ml のアンピシリンを添加した 2L の LB 培地に接種し、37°C で 3 時間培養した。その後、0.1 mM イソプロピル β-D-1-チオガラクトピラノシド (IPTG) を添加し、さらに 20°C で一晩培養してタンパク質を誘導した。GST 融合タンパク質は、GSTrap HP および精製バッファー A (20 mM Tris-HCl pH 7.5、150 mM NaCl、2.5 mM MgCl₂、0.5 mM DTT) を用い、説明書の指示に従って精製した。精製した GST-Rac タンパク質を PreScission Protease と 4°C でインキュベートすることにより GST タグを除去し、GSTrap カラムのフロースルー画分を回収した。Rac の脱塩は Amicon Ultra 10K 遠心フィルター装置を用いて行い、Q Sepharose HP のフロースルー画分を回収した。グアニンヌクレオチドを Rac に結合させるため、精製 Rac (10 µg) を 100 µM GTP γS または GDP、5mM EDTA とともに 28°C のバッファー A 中で 30 分間インキュベートした。MgCl₂ を最終濃度 30mM になるように加えて反応を停止させた。

プルダウンアッセイのために、N 末端に His タグ、Tf タグ、Flag タグを付加した Cla4 および Ste20 は、pCold ベクターの取扱説明書に従って発現させた。Tf-Cla4 および Tf-Ste20 を発現させた BL21 の沈殿は、使用するまで -25°C で保存した。使用前に、大腸菌沈殿を 1 ml のバッファー A に懸濁し、4°C、15,000 rpm で 5 分間遠心後、上清に最終濃度 30 mM MgCl₂ を添加した。調製した Cla4 と Ste20 の溶解上清を、GTP γS または GDP と結合した精製 Rac、および 20 µL の平衡化 Ni NTA アガロースビーズと混合した。この混合物を 4°C で 2 時間インキュベートした。インキュベーション後、ビーズを 30 mM MgCl₂ と 10 mM イミダゾールを添加したバッファー A で 3 回洗浄し、続いて 30 mM MgCl₂ を含むバッファー A でさらに洗浄した。サンプルを 2×Laemmli のサンプルバッファーで溶出し、95°C で 5 分間インキュベートした。遠心した上清を SDS-PAGE にかけて、クマシーブリリアントブルー (CBB) で染色し、Rac のバンドを可視化した。

T. rubrum の形質転換は、*A. tumefaciens* を介した形質転換(ATMT)法により行った。目的の形質転換体を評価するために PCR を行った。

アクチン染色のために、12 ウェルプレートに入れた滅菌カバーガラス上に $1\sim 5\times 10^6$ 個の皮膚糸状菌の胞子を播種した。その後、500 μ L の SD 液体培地とともに 28°C で一晩培養した。2 日目、SD 培地を新しい培地に交換し、胞子をさらに 28°C で一晩培養した。3 日目に上清を除去し、4%パラホルムアルデヒドを用いて室温で 15 分間固定した。サイトカラシン A を試験する場合、固定 1 時間前に 16 μ M のサイトカラシン A を培地に添加した。サンプルを PBST (PBS+0.05% Tween20) で 3 回洗浄した後、10mg/ml 溶解酵素/10%ウシ血清アルブミン (BSA) /PBS の 400 μ L 中で、28°C で 2 時間インキュベートした。その後、PBST で 3 回洗浄し、-20°C であらかじめ冷却したメタノール 400 μ L で 10 分間透過処理し、PBST で再度洗浄した。次に、ブロッキングバッファー (10%ロバ血清/0.2%トリトン X-100/0.02%アジ化ナトリウム/PBS) で 30 分間インキュベートした後、キャンゲットシグナル A 溶液中で抗ベータアクチン抗体と 4°C で一晩インキュベートした。PBST で 3 回洗浄した後、Alexa488 を結合させた抗マウス IgG 抗体および DAPI 溶液と Can Get Signal A 溶液で 1 時間、室温でインキュベートした。その後、PBST で 3 回洗浄し、水ですすいだ後、Aqua-Poly/Mount を用いてスライドガラスにマウントした。染色した細胞を、BZ-8100 オールインワン蛍光顕微鏡または共焦点顕微鏡システム AX を用いて観察した。相対蛍光強度を算出するため、各菌株を同一条件下で免疫染色し、同じ露光時間とゲイン設定で蛍光顕微鏡写真を撮影した。

キナーゼ活性測定のために 3xHA-Cla4 を過剰発現させた *T. rubrum* を SD 培地で 28°C、4 日間培養した。その後、細胞を滅菌水で洗浄し、直ちに液体窒素で凍結した。タンパク質を抽出するため、凍結細胞を 5 mm のステンレスビーズを入れた 2 mL スクリューキャップチューブに移し、ビーズクラッシャー (TAITEC) を用いて 4200 rpm で 30 秒間破碎した。タンパク質抽出のため、0.5 mL の溶解バッファーを破碎した菌糸体に加え、ビーズクラッシャーを用いて混合した。氷上で 10 分間インキュベートした後、抽出液を 15,000 g で 5 分間、4°C で遠心分離した。得られた抽出液を、10 μ g の抗 HA 抗体および 25 μ L の Protein L Magnetic Beads と、メーカーのプロトコールに従い、4°C で 2 時間インキュベートした。結合していない物質は、溶解バッファーで製造業者のプロトコールに従って除去した。その後、ビーズを 200 μ L のキナーゼバッファー (50mM Tris/HCl pH7.5、20mM MgCl₂、0.1% BSA) に再懸濁し、直ちにキナーゼアッセイに用いた。キナーゼアッセイは、Kinase-Glo アッセイキットを用いて行った。アッセイは、10 μ M の ATP、0.1mg/mL のミエリン塩基性タンパク質、および 5 μ L の 3xHA-Cla4 結合磁気ビーズおよび/または精製組み換え Rac を添加したキナーゼバッファー中で行った。キナーゼアッセイは、25 μ L の反応容量で、30°C で 30 分間行った。発光は 384 ウェルプレートで TriStar2 LB942 instrument を用いて測定した。

感染実験のためカイコ 5 齢幼虫に人工飼料 (シルクメイト 2S; 愛媛三州社製) を一晩与えた。*T. rubrum* の胞子を 0.9% w/v NaCl に懸濁した。真菌細胞の懸濁液 (50 μ l) を、1ml のツベルクリン注射器を用いてカイコの体液に注入した。注射直後に、溶媒 (5% DMSO、5% Tween80、0.9% w/v NaCl)、0.5 mM FRAX 486、または 0.5 mM IPA-3 (50 μ l) のいずれかをカイコ体液中に注射した。注射したカイコを 30°C のインキュベーターに入れ、生存率をモニターした。

爪での増殖の試験のために *T. rubrum* の分生子懸濁液を、成人男性ボランティアから採取したオートクレーブ処理した爪片に塗布し、28°C で培養した。24 時間後、溶媒または 60 mM EHOp-016 のいずれかを爪片に塗布した。計 4 回、24 時間ごとに塗布した。培養 36 日後に爪を調べた。

4. 研究成果

これまでに私は、Cdc42 及び Rac が皮膚糸状菌の菌糸成長を制御していることを明らかにしてきた。Cdc42 や Rac は多くの生物でアクチンの重合制御を担っている。そこで、アクチン動態が皮膚糸状菌の菌糸成長に寄与するであろうと考え、アクチンの細胞内局在を観察したところ、皮膚糸状菌のアクチンは菌糸先端に局在していることが示唆された。アクチン重合阻害剤サイトカラシン A は皮膚糸状菌の菌糸成長を抑制するとともに、菌糸先端におけるアクチンの局在を阻害した。このことから、アクチンが重合することによって菌糸先端に局在することが、皮膚糸状菌の菌糸成長に必要であることが示唆された。

Cdc42 及び Rac の活性化を担う GEF Cdc24 は発現を抑制すると菌糸成長も同様に抑制される。そこで、Cdc24 の発現を抑制した際に菌糸先端のアクチン局在がどう変化するか検討したところ、Cdc24 を発現抑制するとアクチンの菌糸先端における局在が抑制され、異所性にアクチンが局在していた。このことから、Cdc42 及び Rac 経路を介した菌糸成長の制御はアクチンを介しているものと推測された。

Cdc42 や Rac によるアクチン動態制御はこれらの G タンパク質に結合するエフェクター分子により制御されている。そこで、Cdc42 や Rac と相互作用しエフェクターとして機能する因子として Cdc42/Rac interactive binding (CRIB) ドメインを有する p21-activated kinase (PAK) タンパク質 Ste20 および Cla4 に着目した。実際に Rac と相互作用するかを組換え Rac タンパク質とのプルダウンアッセイで検出したところ、Ste20 は Rac との相互作用が確認できなかった一方で、Cla4 は Rac との相互作用が確認された。

Cla4 の生理機能を解析するために作出した Cla4 欠損株は、菌糸成長が著しく制限されており (図 1)、菌糸の分岐が増え、菌糸が短くなっていた。また、通常見られる菌糸先端でのアクチン局在が減弱していた (図 2)。これらの形質は、Cla4 遺伝子を Cla4 欠損株に再度導入することで相補されたことから、この形質は Cla4 の欠損によることが示唆された。

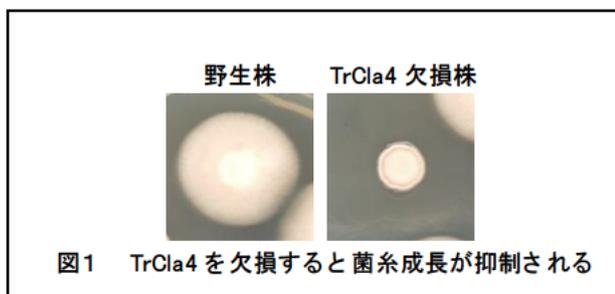


図1 TrCla4 を欠損すると菌糸成長が抑制される

上述したとおり、野生株をサイトカラシン A で処理すると菌糸成長が抑制された一方で、Cla4 欠損株では優位な抑制は見られなかった。このことから、Cla4 による菌糸成長の促進はアクチンを介していることが示唆された。Cla4 欠損株の既存の抗真菌薬に対する耐性度が変化するか検討したところ、イトラコナゾールやテルビナフィンといった抗真菌薬で処理することで親株に比べ、より菌糸成長が抑制された。

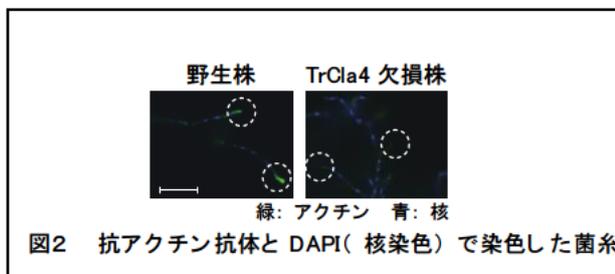


図2 抗アクチン抗体と DAPI(核染色)で染色した菌糸

活性が維持されたインタクトな Cla4 タンパク質を調整する目的で、HA タグを融合した Cla4 タンパク質を皮膚糸状菌に過剰発現させた。その結果、得られた菌の細胞破砕液を抗 HA タグ抗体により免疫沈降した画分に目的のタンパク質と分子量の一致するバンドが確認できた。免疫沈降した画分は、組換え Rac タンパク質を混合すると基質であるミエリン塩基タンパク質 (MBP) 依存に ATP 分解活性を示したことから、活性が維持されており、*in vitro* の酵素活性を測定する系を確立することができた。哺乳類の PAK 阻害剤である IPA-3 や FRAX486 は、上記酵素活性を阻害したことから、皮膚糸状菌の Cla4 阻害剤として使用可能であることが示唆された。

無脊椎動物のカイコを用いた感染モデルにおいて、Cla4 欠損株の病原性は低下していた。さらに、Cla4 と Rac の相互作用阻害剤 IPA-3 や Cla4 キナーゼ活性阻害剤 FRAX486 は動物の生存時間を延長した。これらのことから、Cdc24-Cdc42/Rac-Cla4 経路が新たな抗真菌薬標的になることが期待された。

皮膚糸状菌感染症の中で爪白癬は、特に難治性症例が多い。爪においても Cdc24-Cdc42/Rac-Cla4 経路の阻害が皮膚糸状菌の増殖を抑制するかを、爪に皮膚糸状菌懸濁液を塗布し、Cdc42/Rac 阻害剤 EHop-016 をさらに塗布することで、検証したところ、EHop-016 未処理群では、爪に皮膚糸状菌の菌糸の生育が見られた一方で、EHop-016 処理群では菌糸の生育が抑制されていた (図 3)。



図3 Cdc42とRacの阻害剤EHop-016は白癬菌の爪での増殖を抑制する

以上から、Cdc24-Cdc42/Rac-Cla4 経路はアクチンを介して皮膚糸状菌の菌糸成長を制御し、爪などの組織における生育においても重要な役割を果たすことが示唆されるとともに、新たな抗真菌薬標的候補となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Herranz-Perez Vicente, Nakatani Jin, Ishii Masaki, Katada Toshiaki, Garcia-Verdugo Jose Manuel, Ohata Shinya	4. 巻 12
2. 論文標題 Ependymoma associated protein Zfta is expressed in immature ependymal cells but is not essential for ependymal development in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1493
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-05526-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 該当する
1. 著者名 Ishikawa Kazuki, Ishii Masaki, Yaguchi Takashi, Katada Toshiaki, Ichinose Koji, Ohata Shinya	4. 巻 596
2. 論文標題 epi-Aszonalenin B from <i>Aspergillus novofumigatus</i> inhibits NF- κ B activity induced by ZFTA-RELA fusion protein that drives ependymoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 104 ~ 110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.01.076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishii Masaki, Matsumoto Yasuhiko, Yamada Tsuyoshi, Uga Hideko, Katada Toshiaki, Ohata Shinya	4. 巻 11
2. 論文標題 TrCla4 promotes actin polymerization at the hyphal tip and mycelial growth in <i>Trichophyton rubrum</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0292323
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/spectrum.02923-23	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 Ishii Masaki, Yamada Tsuyoshi, Ishikawa Kazuki, Ichinose Koji, Monod Michel, Ohata Shinya	4. 巻 68
2. 論文標題 The Ptk2-Pma1 pathway enhances tolerance to terbinafine in <i>Trichophyton rubrum</i>	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e01609-e01623
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/aac.01609-23	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 該当する

1. 著者名 Ishii Masaki, Matsumoto Yasuhiko, Yamada Tsuyoshi, Uga Hideko, Katada Toshiaki, Ohata Shinya	4. 巻 -
2. 論文標題 Targeting dermatophyte Cdc42 and Rac GTPase signaling to hinder hyphal elongation and virulence	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 110139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2024.110139	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23件(うち招待講演 3件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 大畑慎也, 石川和樹, 石井雅樹, 矢口貴志, 市瀬浩志
2. 発表標題 発がん性NF- Bシグナルを阻害する真菌代謝物の探索と作用機序の解明
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石川 和樹, 神谷 菜緒, 大畑 慎也, 石井 雅樹, 矢口 貴志, 市瀬 浩志
2. 発表標題 アンメットメディカルニーズ克服を目指した真菌二次代謝産物によるNF- Bシグナル阻害物質の探索
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 藤間 祥子, 中村 雄太郎, 川本 晃大, 寺谷 俊昭, 清水 光, 廣瀬 未果, 端山 浩輝, 小島瑠璃, 吉村奏美, 石井 雅樹, 大畑 慎也, 岩崎 憲治, 加藤 貴之, 上久保 裕生, 伊藤 俊将, 富田 謙吾, 清水 敏之
2. 発表標題 Cryo-EM構造解析により明らかにするPPAR γ の核内輸送機構
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masaki Ishii, Yasuhiko Matsumoto, Tsuyoshi Yamada, Hideko Uga, Toshiaki Katada, Shinya Ohata
2. 発表標題 Targeting dermatophyte Cdc42 and Rac GTPase signaling pathway to hinder hyphal elongation and virulence
3. 学会等名 Keystone symposia Fungal Pathogens: Emerging Threats and Future Challenges (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大畑 慎也, 石川 和樹, 石井 雅樹, 矢口貴志, 市瀬浩志
2. 発表標題 アンメットメディカルニーズを満たす新薬創生プロジェクト
3. 学会等名 2023年 日本細菌学会 関東支部 インターラボセミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三上 雄大, 石井雅樹, 宮下惇嗣
2. 発表標題 カイコを用いた真菌感染症の病理組織学モデルの確立
3. 学会等名 2023年 日本細菌学会 関東支部 インターラボセミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾 英嘉, 石井 雅樹, 大畑 慎也
2. 発表標題 トポイソメラーゼ 阻害は上衣腫のNF- κ B活性化を抑制する
3. 学会等名 2023年 日本細菌学会 関東支部 インターラボセミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上衣腫治療薬の探索と作用機序解明
2. 発表標題 大畑慎也, 中尾英嘉, 石井雅樹
3. 学会等名 第20回生命科学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾 英嘉, 石井 雅樹, 大畑 慎也
2. 発表標題 上衣腫の原因となるNF- B活性化を阻害する医薬品の作用機序解明
3. 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石井雅樹, 山田剛, 大畑慎也
2. 発表標題 Trichophyton rubrumのKu80欠損株を用いた高効率相同組み換え手法の確立及びcyp51a-3' -UTRのアゾール系抗真菌薬耐性への寄与の検討
3. 学会等名 第42回関東医真菌懇話会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石井雅樹
2. 発表標題 白癬菌Trichophyton rubrumの効率的遺伝子組み換えシステムの開発と機能未知プロテインキナーゼの機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 細谷 拓郎, 石井 雅樹, 大畑 慎也
2. 発表標題 上衣細胞の運動性繊毛に局在するG _i 共役型受容体の探索
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾 英嘉, 石井 雅樹, 大畑 慎也
2. 発表標題 mTOR及びトポイソメラーゼ 阻害はテント上衣腫原因タンパク質によるNF- κ B経路活性化を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小島 瑠莉, 石井 雅樹, 大畑 慎也
2. 発表標題 上衣腫原因タンパク質ZFTA-RELAの核移行機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石井雅樹
2. 発表標題 抗白癬化合物及び標的候補の探索を指向した手法の開発
3. 学会等名 第96回細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大畑慎也, 石川和樹, 石井雅樹, 矢口貴志, 市瀬浩志
2. 発表標題 mTOR及びトポイソメラーゼ 阻害はテント上上衣腫原因タンパク質によるNF- κ B経路活性化を抑制する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾 英嘉, 石井 雅樹, 堅田 利明, 大畑 慎也
2. 発表標題 mTOR及びトポイソメラーゼ 阻害はテント上上衣腫原因タンパク質 によるNF- κ B経路活性化を抑制する
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井雅樹、宇賀英子、堅田利明、大畑慎也
2. 発表標題 皮膚糸状菌PAKによるアクチン局在及び菌糸成長制御
3. 学会等名 第19回 生命科学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井雅樹, 山田剛, 宇賀英子, 堅田利明, 大畑慎也
2. 発表標題 皮膚糸状菌p21-activated kinase TrkAによるアクチンを介した菌糸成長制御
3. 学会等名 第41回関東医真菌懇話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田 悠佳, 石川 和樹, 石井 雅樹, 大畑 慎也, 矢口 志, 堅田 利明, 市瀬 浩志
2. 発表標題 Aspergillus属真菌由来の抗Rhizopus oryzae活性物質の探索 第1報
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井雅樹
2. 発表標題 生物間で高度に保存されたRhoファミリー低分子量Gタンパク質の真菌特異的活性化因子による菌糸形成制御機構
3. 学会等名 第94回日本生化学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki ISHIKAWA, Shinya OHATA, Masaki ISHII, Takashi YAGUCHI, Toshiaki KATADA, Koji ICHINOSE
2. 発表標題 Exploratory research of bioactive compounds from Fungi Aspergillus species to address unmet medical needs
3. 学会等名 The 11th JSP-CSP-KSP Joint Symposium of Pharmacognosy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島瑠莉, 石井雅樹, 堅田利明, 大畑慎也
2. 発表標題 上衣腫原因融合タンパク質ZFTA-RelAFUS2の核移行機構
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
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			
スイス	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois	University of Lausanne		
スペイン	University of Valencia			