

Studies on the Catabolic Pathway of Steryglucoside and Its Physiological Significance in *Cryptococcus neoformans* and *Saccharomyces cerevisiae*

渡邊, 昂

<https://doi.org/10.15017/1500796>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済



氏 名	渡邊 昂				
論 文 名	Studies on the Catabolic Pathway of Sterylglucoside and Its Physiological Significance in <i>Cryptococcus neoformans</i> and <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>Cryptococcus neoformans</i> と <i>Saccharomyces cerevisiae</i> のステリルグルコシド分解経路とその生理的意義に関する研究)				
論文調査委員	主 査	九州大学	職名	教授	氏名 伊東 信
	副 査	九州大学	職名	教授	氏名 竹川 薫
	副 査	九州大学	職名	准教授	氏名 沖野 望

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

クリプトコッカス症などの深在性真菌症の患者数は年々増加しているが、既存の真菌症治療薬は強い副作用や耐性菌の出現が問題となっており、特異性が高く作用機序の異なる新規な抗真菌薬の開発が望まれている。本論文は、クリプトコッカス症原因菌の *Cryptococcus neoformans* と出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* のステリルグルコシドの分解経路とその生理学的意義について取り纏めたものである。

本論文は、*C. neoformans* のエンドグリコセラミダーゼ関連タンパク質 1 (EGCrP1) のホモログ (EGCrP2) について解析している。EGCrP2 は、グルコシルセラミドに特異的な EGCrP1 と異なり、アグリコンに対して特異性の広い酸性 β -グルコシダーゼであった。*C. neoformans* の EGCrP2 欠損株は、酸性 β -グルコシダーゼ活性が顕著に低下し、未知糖脂質が液胞画分に蓄積していた。詳細な構造解析の結果、本糖脂質はエルゴステリル 3- β -D-グルコシド (EG) であることを明らかにしている。また、EGCrP2 欠損株は、液胞が肥大化するとともに対数増殖期中期以降の増殖が抑制されることを見出している。以上のように、本論文は *C. neoformans* の EG 分解に関わるエルゴステリル- β -グルコシダーゼを初めて同定し、本酵素の欠損が液胞の形成、細胞増殖に異常を呈することを示している。EGCrP2 はヒトには存在せず、深在性真菌症原因菌には普遍的に存在しているので、副作用が少なく、適用範囲の広い抗真菌薬の標的として期待される。

続いて、液胞形成について知見が集積している、*S. cerevisiae* の EGCrP2 ホモログ (Egh1) について解析を進め、Egh1 が *S. cerevisiae* のエルゴステリル- β -グルコシダーゼであることを明らかにしている。*EGH1* 欠損株においても、EG の蓄積と液胞の断片化が観察されたが、*EGH1* リバータント株では酵素活性の回復とともに液胞形態が正常に戻ることを確認している。緑色蛍光タンパク質を N 末端に付加した Egh1 は、細胞内顆粒に局在することを見出している。以上の結果から、*S. cerevisiae* における EG の分解は Egh1 が担っており、本酵素の欠損は液胞形成に重大な影響を与えることを示している。

以上のように、本論文はクリプトコッカス症原因菌と出芽酵母の EG 分解経路を解明し、EG 代謝が液胞形成に関わっていることを明らかにしたもので、糖質生物学、酵素化学、微生物学に寄与する価値ある業績である。よって、本論文提出者は博士 (農学) の学位を得る資格を有すると認める。