

## なぜ病気を起こす酵母が生まれたか？

### – *Candida glabrata* の網羅的病原性解析に向けた取り組み –

知花博治 (千葉大・真菌医学センター)

地球上で 150 万種と言われる真菌の中でいくつかのカンジダ種 (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* など) だけが人の腸管粘膜に常在している。

#### ☆病原性カンジダはどこから来たか。

腸管は高温 (37–42°C)、低酸素、胃酸 (pH 1–1.5)、低糖質などに加え、宿主の免疫による排除作用、さらに 100 種 100 兆個以上から成る腸内細菌叢による競争的排除作用などがあり、真菌にとって過酷な環境である。そのため一般的な真菌は、これらのストレスに打ち勝つことが出来ず腸管への進出が許されなかったと考えられる。自然環境下において、主な子の菌酵母は花蜜や果実の糖質をエネルギー源として増殖し、昆虫や鳥類、その他の動物によって運搬されている。しばしば、同じ環境中から病原性カンジダ種も分離されることから、カンジダの本来の生態学的ニッチは他の酵母と同様に植物であったと推測される。ところが、ある時点においてカンジダは運搬者である昆虫や鳥類などの動物の体内における様々な排斥作用 (ストレス) を克服し、定着能力を獲得することにより寄生菌へ進化したと推測される。

#### ☆カンジダは様々な感染症を起こす。

常在性カンジダは、健常者にとって特に問題にはならないが、抗生物質、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤などの長期投与の副作用により分泌液が減少した患者に対しては、しばしば膣カンジダ症や口腔カンジダ症を起こす。さらに抗がん剤長期投与、臓器移植などにおける免疫抑制剤の投与、加齢にともなう体力の衰弱、エイズの発症など免疫力の低下した易感染状態の患者に対しては血流感染を起こす。細菌感染症も含めた血流感染の症例のうちカンジダは第 4 位 (7–8%) に位置し、血流感染後の致死率は 20–50% に達する。血流に乗ったカンジダは、腎臓、肝臓をはじめとする様々な臓器へと播種感染する。近年の高度医療の発達により、易感染患者数は増加しており、これに伴い全身性カンジダ感染症も増加している。特に超高齢社会となった本邦では、さらに症例数が増加することが懸念されている。

#### ☆近縁種であるパン酵母とカンジダ・グラブラータの相違点は何か。

カンジダ属の中で我々が最も注目しているのは、カンジダ・グラブラータ (*Candida glabrata*) である。本菌はカンジダ種の中で人からの分離頻度が 2 番目に高い種であり、カンジダ属の代表種であるカンジダ・アルビカンスと同様に人常在真菌でありながら、分子系統的にはカンジダ・アルビカンスよりむしろパン酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) に近縁である。

我々はカンジダ・グラブラータと非病原性のパン酵母との相違点、カンジダ・アルビカンスを含む常在性のカンジダ種との共通点について遺伝子の有無や発現制御等に注目することにより人腸管常在真菌の適応進化の知見が得られると考えている。

**☆全遺伝子 (5,140) に対する体系的組換え株ライブラリーを用いて。**

我々は、カンジダ・グラブラータの体系的遺伝子組換え体の作製を進めている。同プロジェクトでは遺伝子欠損あるいはテトラサイクリンによる転写抑制株を作製し、これらのライブラリーを用いて腸管粘膜への付着、腸管突破、侵襲、各臓器への影響等に必要な遺伝子の *in vivo* スクリーニングを進めている。スクリーニングの結果に基づき、高温、低糖質、低酸素、低 pH 等のストレス耐性に関する生理機能的解析結果等を統合することにより、カンジダの寄生と感染現象の理解をめざしている。同プロジェクトではカンジダ・グラブラータの近縁種であるパン酵母の知見が極めて重要であるため、本大会では、そのプロジェクトの進捗状況を報告し、共同研究を広く募りたい。