



大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ)



2022年8月4日  
大阪公立大学

## カンジダ症の新たな抗真菌薬開発へ

# 抗生物質トヨカマイシンの作用メカニズムを解明！

### <本研究のポイント>

- ◇病原性酵母 *Candida albicans* では、濃縮ヌクレオシド輸送体 CNT<sup>※1</sup> によって、核酸系抗生物質トヨカマイシンが細胞内に取り込まれることを初めて解明。
- ◇ヒトの CNT (hCNT<sup>※2</sup>) も細胞内にトヨカマイシンを取り込む機能を持つことを発見。
- ◇*C. albicans* とヒトの CNT では、核酸系抗生物質の種類によってそれらの取り込み量が異なることを発見。

### <概要>

大阪公立大学大学院 工学研究科 物質化学生命系専攻の尾島 由紘准教授、東 雅之教授らの研究グループは、病原性酵母 *Candida albicans*<sup>※3</sup> において、濃縮ヌクレオシド輸送体 CNT によって核酸系抗生物質トヨカマイシン<sup>※4</sup> が細胞内に取り込まれることを初めて解明しました。また、ヒトの CNT (hCNT) も細胞内にトヨカマイシンを取り込む機能を持つことや、*C. albicans* の CNT と hCNT では、核酸系抗生物質の種類によってそれらを取り込める量が異なることを発見しました。

トヨカマイシンは、カンジダ症の原因となる病原性酵母 *C. albicans* に対して効果があり、パン酵母などの他の酵母には無害であることが知られています。しかし、ヒトにも毒性があるため、治療薬としての臨床応用はされていませんでした。

本研究では、パン酵母が濃縮ヌクレオシド輸送体である CNT を持たないことに着目し、CNT を欠損させた *C. albicans* に対するトヨカマイシンの効果を検証したところ、CNT を欠損させるとトヨカマイシンが効かなくなることが分かりました(図1)。これにより、トヨカマイシンは CNT によって細胞内に取り込まれていることを証明しました。

さらに、遺伝子組換えによりパン酵母に *C. albicans* の CNT と hCNT を導入し、それらにトヨカマイシンや構造の似た核酸系抗生物質を与えたところ、物質の種類によってそれらを取り込める量が異なることから、作用効果の順番も異なることを発見しました。

このような結果から、*C. albicans* にだけ効果がありヒトには無害である新しい抗真菌薬の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、米国微生物学会が刊行する国際学術誌「Microbiology Spectrum」に8月1日(日本時間)に掲載されました。

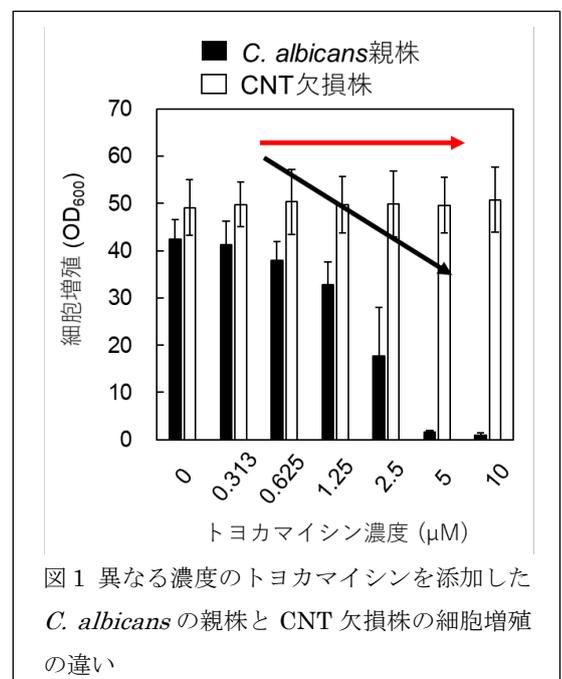
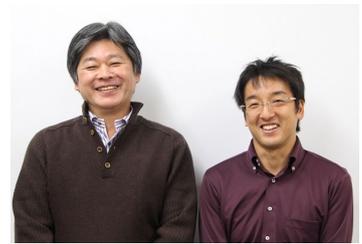


図1 異なる濃度のトヨカマイシンを添加した *C. albicans* の親株と CNT 欠損株の細胞増殖の違い

カンジダ菌などの病原性真核微生物に有効な抗真菌薬は、抗細菌薬に比べ開発が難しく、特に臓器の深部に感染する深在性真菌症は重篤な症状を引き起こしますが、治療に使用できる薬剤は4系統で10種類程度しかありません。今回の発見は、これまでにない作用を持つ新たな系統の抗真菌薬の開発につながることで期待できます。



東教授（左）、尾島准教授（右）

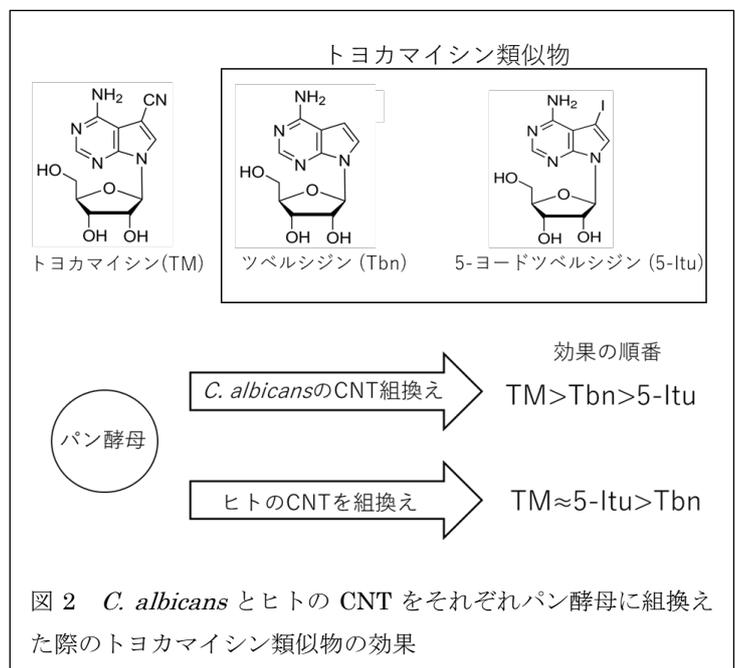
### <研究の背景>

真菌症とは、カビや酵母がヒトに寄生することで生じる感染症です。治療には抗真菌薬が使用されますが、認可数が少ない上に薬剤耐性菌が増加していることから、新規薬剤の開発が望まれています。しかし、真菌は真核生物であることから、ヒトの細胞と構造が類似しており、高い選択毒性を得にくく、開発が困難となっています。核酸系抗生物質であるトヨカマイシンは、細菌では結核菌、真菌ではカンジダ属の一部に選択的に作用しますが、ヒトにも毒性があるため治療薬には用いられていませんでした。そこで、本研究では、特にトヨカマイシンが同じく酵母の一種であるパン酵母には作用せず、病原性酵母 *Candida albicans* に対して選択的に作用することに着目し、その作用メカニズムを解明することで、新たな核酸系抗真菌薬の開発に役立つ知見を得ることを目的に研究を行いました。

### <研究の内容>

本研究では、パン酵母が濃縮ヌクレオシド輸送体である CNT を持たないことに着目しました。まず、ゲノム編集技術により *C. albicans* の CNT を欠損させたところ、トヨカマイシンが作用しないことを明らかにしました。この結果から、トヨカマイシンは CNT によって *C. albicans* の細胞内に取り込まれることで作用していることが分かりました。また、hCNT も細胞内にトヨカマイシンを取り込む機能を持つことを発見しました。

次に、*C. albicans* の CNT と hCNT をそれぞれ遺伝子組換えによりパン酵母に導入し、トヨカマイシンとその類似物の取り込みの違いを検出する実験系を作ったところ、どちらにもトヨカマイシンが作用することが明らかとなりました。さらに、この実験系にトヨカマイシンの類似化合物であるツベルシジンや 5-ヨードツベルシジンを添加したところ、どちらの化合物も作用することが確認されましたが、その効果の順番は *C. albicans* の CNT を組み換えたパン酵母では、トヨカマイシン>ツベルシジン>5-ヨードツベルシジン、ヒトの CNT を組み換えたパン酵母では、トヨカマイシン≈5-ヨードツベルシジン>ツベルシジン、となり、化合物の構造によって異なる結果となりました（図2）。



### <期待される効果・今後の展開>

これまで不明であった *C. albicans* へのトヨカマイシンの選択的効果が、ヌクレオシド輸送体である CNT によってもたらされていることを明らかにしました。そして、ヒトも CNT を有するため、トヨカマイシンによる毒性が生じることも証明されました。一方で、*C. albicans* とヒトの CNT ではトヨカマイシン類似化合物の効果の順番が異なる結果が得られたため、類似物質の構造の違いに着目することで、*C. albicans* にだけ効果がありヒトには無害である新しい抗真菌薬の開発につながることで期待されます。

## ■掲載誌情報

【発表雑誌】 Microbiology Spectrum (IF=7.171)

【論文名】 Concentrative nucleoside transporter, CNT, results in selective toxicity of toyocamycin against *Candida albicans*.

【著者】 Yoshihiro Ojima, Naoki Yokota, Yuki Tanibata, Shinsuke Nerome, Masayuki Azuma

【論文 URL】 <https://doi.org/10.1128/spectrum.01138-22>

## <用語解説>

- ※1 CNT…濃縮ヌクレオシド輸送体。13回膜貫通タンパク質であり、アデノシン、ウリジン、イノシン、グアノシンなどを輸送する。
- ※2 hCNT…ヒトの濃縮ヌクレオシド輸送体。
- ※3 *Candida albicans*…カンジダ症を引き起こす日和見感染菌であり、菌糸状と酵母状の形態をとる二形成酵母である。深部臓器や組織に侵襲することで生じる深在性カンジダ症は重症化すると死亡率が高く、有効な抗真菌薬が限られていることから多くの死者を出している。
- ※4 トヨカマイシン…1950年代に発見された核酸系抗生物質。細菌では結核菌、真菌ではカンジダ属の一部に選択的に作用する。ヒトに対しても毒性があるため、感染症の治療薬としては用いられていない。

### 【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院 工学研究科  
教授 東 雅之 (あずま まさゆき)  
准教授 尾島 由紘 (おじま よしひろ)  
T E L : 06-6605-3092  
E-mail : [azuma@omu.ac.jp](mailto:azuma@omu.ac.jp)

### 【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課  
担 当 : 竹内  
T E L : 06-6605-3411  
E-mail : [koho-list@ml.omu.ac.jp](mailto:koho-list@ml.omu.ac.jp)