

令和5年(2023年)12月18日

武蔵野大学・明治薬科大学・帝京大学

はくせんきん
人に感染し水虫を引き起こす白癬菌の細胞形態制御機構の
一部を解明し、新たな抗真菌薬の標的候補を同定

武蔵野大学薬学部薬学科(東京都西東京市、学長:西本 照真)の大畑 慎也准教授と石井 雅樹助教は、明治薬科大学(東京都清瀬市、学長:越前 宏俊)の松本 靖彦准教授及び帝京大学(東京都板橋区、理事長・学長:冲永 佳史)の医真菌研究センター 山田 剛准教授との共同研究により、水虫の原因真菌である白癬菌の TrCla4 タンパク質が菌の細胞を形づくるアクチンの動体を制御することを初めて明らかにしました。さらに TrCla4 阻害剤が白癬菌の菌糸成長を抑制し、感染実験においてモデル動物の感染死を延命する効果を確認しました。本研究成果は世界最大の生命科学系学会の1つである米国微生物学会(American Society for Microbiology: ASM)が出版する Microbiology Spectrum 誌の Volume 11・Number 6・December 2023 に掲載されました。

本研究成果は、国際連合が定めた「持続可能な開発目標(SDGs)」のうち、「3.すべての人に健康と福祉を」に貢献するものです。



図:本研究のイメージ

【本研究成果のポイント】

- 白癬菌の細胞骨格タンパク質アクチンを可視化し、高次構造構築及び菌糸成長に必須の分子 TrCla4を同定
- TrCla4 が白癬菌に対する新たな治療標的候補となることを提案

【本研究の背景】

白癬(水虫)は、カビが原因で起こる最も身近な感染症の一つです。日本国内における足白癬^{あしはくせん}の罹患率は21.6%と推計されています*1。日本の人口が1億2千万人であることから罹患者数は2,500万人以上に上ると推測され、まさに国民病ともいえる状況です。超高齢社会の進展に伴い、罹患者数はさらに増加することが予測され、この疾患の克服が望まれています。かゆみや発赤、爪の変形や変色などの主要な症状の他にも、喘息などのアレルギー症状を悪化させることも指摘されており、感染により患者の生活の質(QOL)が著しく低下します。

現在、臨床で使用されている白癬の治療薬(抗真菌薬)は、真菌の増殖に必須なステロール合成経路を標的としています。しかしながら、近年ではこのような作用を有する治療薬に対する薬剤耐性菌の存在が多数報告されており、新たな治療法の開発が求められています。

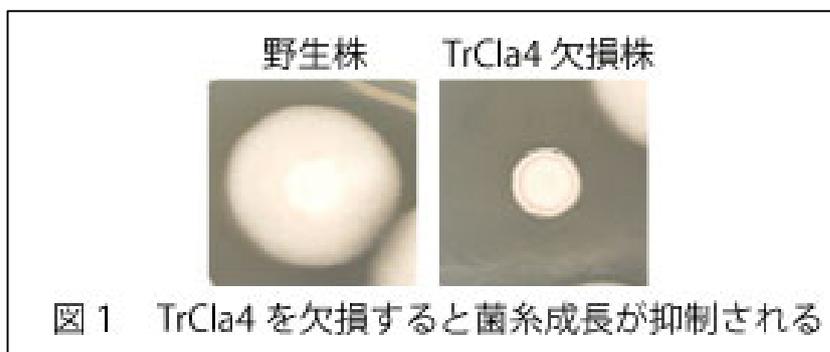
*1 日本皮膚科学会皮膚真菌症診療ガイドライン 2019

【研究の内容と結果】

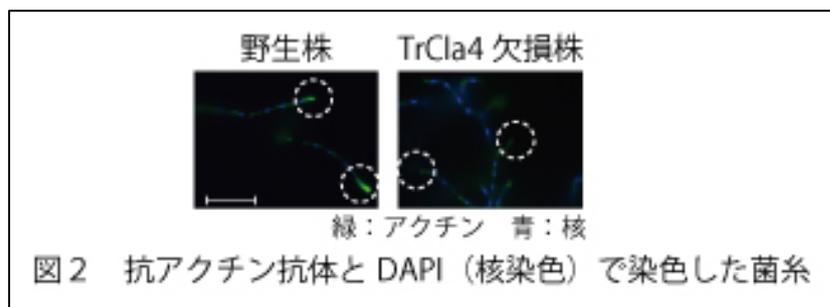
(1)白癬菌アクチンの高次構造構築及び菌糸成長に必須の分子 TrCla4 を同定

細胞の形態形成に関与するアクチンの動態を制御することが知られている p21-activated kinase(PAK)の機能を白癬菌で調べるために、遺伝子組換えの技術を用いて、白癬菌のPAKの一つである TrCla4 を欠損させた変異株を作出しました。野生株(遺伝子組換えをしていない元の菌株)と比べ、TrCla4 欠損株では培地上*2における菌糸の成長が明確に抑制されていました(図1)。

*2 細胞や微生物が成長しやすいよう人工的に作られた環境のこと



さらに、野生株ではアクチンが菌糸の先端に局在するのに対し、TrCla4 欠損株では菌糸先端へのアクチン局在性の低下が見られました(図2)。



(2) TrCla4 阻害剤は、白癬菌が感染した動物に延命効果をもたらす

白癬菌の TrCla4 タンパク質がもつキナーゼ活性を阻害する化合物を探索し、FRAX486 および IPA-3 を同定しました。白癬菌のカイコ感染モデル^{*3}を用いてこれらの化合物の治療効果を評価し、TrCla4 タンパク質阻害剤が白癬菌を感染させたカイコを延命させることが明らかになりました(図3)。

*3 蚕糸昆虫のカイコを実験動物として感染症治療薬の評価をするモデル。カイコは、アニマルウェルフェアの観点から代替動物としての利用が期待されている。

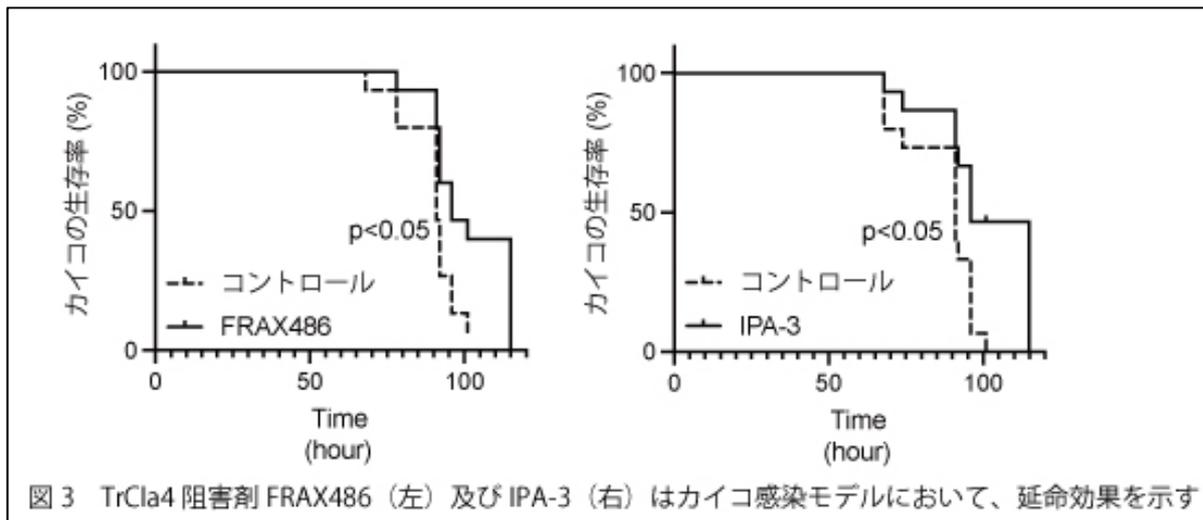


図3 TrCla4 阻害剤 FRAX486 (左) 及び IPA-3 (右) はカイコ感染モデルにおいて、延命効果を示す

以上の結果から、白癬菌 TrCla4 タンパク質が白癬菌に対する新たな治療標的候補となり得るものと言えます。

【研究支援】

本研究成果は、以下の助成を受けて行われました。

- ①日本学術振興会 科学研究費助成事業 若手研究(19K16656、21K15438、代表:石井 雅樹)
- ②日本学術振興会 科学研究費助成事業科研費 基盤研究(C) (23K06533、代表:石井 雅樹)
- ③日本学術振興会 科学研究費助成事業科研費 基盤研究(C) (20K06550、代表:堅田 利明)
- ④武田科学振興財団 薬学系研究助成(20K06550、代表:大畑 慎也)
- ⑤武蔵野大学 大学研究費(代表:大畑 慎也)

【論文タイトルと著者】

タイトル	TrCla4 promotes actin polymerization at the hyphal tip and mycelial growth in <i>Trichophyton rubrum</i>
著者	Masaki Ishii, Yasuhiko Matsumoto, Tsuyoshi Yamada, Hideko Uga, Toshiaki Katada, Shinya Ohata.
掲載紙	Microbiology Spectrum DOI: 10.1128/spectrum.02923-23

【関連リンク】

- 武蔵野大学薬学部薬学科:<https://www.musashino-u.ac.jp/academics/faculty/pharmacy>
- Microbiology Spectrum(本研究成果掲載紙):
<https://journals.asm.org/journal/spectrum>

【問合せ先】

- 武蔵野大学 薬学部薬学科 准教授 大畑 慎也、助教 石井 雅樹
TEL:042-468-8664
E-mail:m_ishii@musashino-u.ac.jp

経営企画部広報課(担当:谷内田、上別府)
TEL:03-5530-7403
E-mail:kouhou@musashino-u.ac.jp

- 明治薬科大学 広報課(担当:高橋)
TEL:042-495-8615(直通)
E-mail:Koho@my-pharm.ac.jp

- 帝京大学 本部広報課(担当:守川)
TEL:03-3964-4162
E-mail:kouhou@teikyo-u.ac.jp