

論文の要約

報告番号	甲 第 1155 号	氏名	山本 甲斐
学位論文題目	微生物由来抗真菌物質の探索研究		
<p>真菌にはヒトや農作物に感染し様々な病気や被害を引き起こすものがある。現在使用されている既存薬の多くは有効性や安全性の点で様々な問題を抱えており、また耐性菌の出現が問題となっている。そこで本論文では微生物代謝産物から新規作用機序や新規骨格を有する抗真菌物質を発見することを目的とした。</p> <p>真菌は添加した化合物の作用に応じて様々な形態変化を誘導する。我々はこの現象に着目し、イネいもち病菌 (<i>Pyricularia oryzae</i>) に対して作用既知な化合物が誘導する形態変化を分類したカタログを構築し、抗真菌物質のスクリーニングを行った。</p> <p>スクリーニングでは、まず土壌から単離した微生物の代謝産物の <i>P. oryzae</i> に対する増殖阻害活性を評価した。このうち活性を示した YO15-A001 株が誘導する形態変化を構築したカタログで評価したところ、F-ATPase や V-ATPase 阻害剤によって誘導される形態変化との類似が見られた。本菌株が生産する活性物質の作用を明らかにするため精製を実施し、新規化合物 YO-001A を単離した。作用機序解析の結果、YO-001A 物質は F-ATPase を阻害することが明らかとなり、未知化合物についてもカタログとの比較で作用標的推定ができること、また、構築したカタログがスクリーニングに有用であることを確認した。</p> <p>しかしながら形態変化の判断基準は観察者や経験則によって異なるため、目視による判断では客観性に欠けるという問題があった。そこで、この問題を解決するため、深層学習を用いて真菌の形態変化が判別できるか検証した。計8種の形態変化を学習させ構築した判別モデルは、形態変化を高精度に分類できた。また、YO15-A001株培養抽出物およびYO-001A物質を本モデルで評価したところ、F-ATPase阻害剤に誘導される『Beads』形態に99%の割合で分類され、本モデルがスクリーニングに利用可能であることを示した。</p> <p>本研究では更にヒト病原性真菌 <i>Candida albicans</i> に着目した抗真菌物質の探索を行った。<i>C. albicans</i> は酵母と菌糸の2つの形態に変化する二形性の真菌で、形態の変化が病原性に関与することが知られている。しかしながら二形性のメカニズムや関連遺伝子については未解明な部分が多く、このメカニズムの解明は新たな治療標的を見出せる可能性があった。そこで二形性を制御する化合物の探索を試みた。微生物培養液3600種のスクリーニングによって見出したRK13-A276株は <i>C. albicans</i> を強力に菌糸形態へと変化しており、その形態は作用既知化合物が誘導するいずれの形態変化とも一致しなかった。単離した活性物質RK-276Aは、構造解析の結果、既知化合物SF2768と同一平面構造を有する化合物であることが判明した。しかし、SF2768の作用機序については明らかとなっていないおらず、RK-276A物質は二形性メカニズムの一端を解明するバイオプローブとして期待できる化合物であった。</p>			