

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博(医)甲第1245号	氏名	宮崎 泰可
論文審査担当者		主査教授 松山 俊文 副査教授 上平 憲 副査教授 大園 恵幸	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>1. 研究目的の評価</p> <p><i>Candida albicans</i> (以下 <i>C. albicans</i>) はヒト深在性真菌症で最も高頻度に検出される真菌である。その治療に菌の細胞壁エルゴステロールの合成経路に必須である <i>ERG11</i> 遺伝子産物を標的としたアゾール系抗真菌薬が用いられてきたが、近年耐性菌の急増が問題となっている。ここではその耐性機構の一つとされ、エルゴステロールの合成経路で <i>ERG11</i> 遺伝子産物の下流で働く <i>ERG3</i> 遺伝子産物の喪失変異に焦点をあて臨床的意義を検討しようとしたものであり、目的は十分に妥当である。</p> <p>2. 研究手法に関する評価</p> <p><i>C. albicans erg3</i> 欠損株はまず2個の <i>ERG3</i> アレルを不活化 <i>erg3</i> アレルと置換する相同組み換えを利用した手法により作成された。次に相同組み換えの過程でネガティブセレクションに用いた選択マーカーである <i>URA3</i> 遺伝子を本来の遺伝子座に戻して <i>ERG3</i> 遺伝子以外は全て野生型と同一となる <i>C. albicans erg3</i> 欠損株が作成され以後の実験に用いられた。<i>in vitro</i> の系では表現系(ステロール成分、菌形態) 抗真菌薬感受性が、<i>in vivo</i> の系では生存率、腎内菌数、菌形態、抗真菌薬感受性が調べられた。以上の実験は綿密にデザインされ、最上の手法が用いられていると評価できる。</p> <p>3. 解析・考察の評価</p> <p>解析の結果、<i>erg3</i> 欠損株は病原性の低下を示すとともに、<i>in vitro</i> で高度なアゾール耐性を示すにもかかわらず <i>in vivo</i> では感受性を示すことが明らかとなった。今後の進展が大いに期待される成果であり、審査員は全員一致で博士(医学)の学位に値するものと判断した。</p>			