

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲・乙 第 3342 号	氏 名	館野 円花
論文審査担当者	主査 柴沼 質子 教授 副査 原 俊太郎 教授 副査 谷岡 利裕 准教授		
論文題名 : Examination of Cyp51A-mediated azole resistance in <i>Aspergillus lentulus</i> Using CRISPR/Cas9 genome editing (CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術の導入による臨床由来 <i>Aspergillus lentulus</i> の Cyp51A 遺伝子とアゾール耐性の検討)			
掲載雑誌名 : Medical Mycology Journal 2022 年 掲載予定			
<p>日和見感染症であるアスペルギルス感染症には多様な病態が存在するが、侵襲性肺アスペルギルス症などは致死率が高く、迅速な鑑別と適切な治療が求められる。近年、アスペルギルス（真菌）に既知の菌種の「近縁種」が存在することが明らかとなり、その近縁種が薬剤耐性に関与している可能性が問題となっている。例えば、<i>Aspergillus fumigatus</i> の近縁種である <i>Aspergillus lentulus</i> (<i>A. lentulus</i>) は、抗真菌薬であるアゾール系薬に自然耐性を示し、致死率も高いことから、耐性機序の解明が急務である。これまでに、アゾール系薬耐性には、14-α sterol demethylase (Cyp51) が関与することが報告されており、<i>A. lentulus</i> の示す耐性機序は、この Cyp51 の変異によると推定されているが、詳細は不明である。また、<i>A. lentulus</i> については、遺伝子操作系がまだ確立されておらず、研究の妨げとなっている。</p> <p>そこで本研究では、この <i>A. Lentulus</i> のアゾール系薬耐性機序の解明のために、遺伝子操作系を確立し、それを用いて遺伝子組換え体を作製して検討を行った。</p> <p>CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を駆使して感受性株の Cyp51A 遺伝子を耐性株の <i>A. Lentulus</i> に導入したところ、遺伝子組換え株は、薬剤に対して感受性となった。以上より、<i>A. Lentulus</i> の示すアゾール耐性に Cyp51A が直接関与することが明らかとなった。この成果は、今後、Cyp51A とアゾール耐性に関する研究や、新規抗菌薬の開発に貢献が期待される。また、本菌種への CRISPR/Cas9 システムの導入法を確立し、他の遺伝子機能解析への応用を可能としたことも評価できる。</p> <p>以上のことから、本論文は本学大学院学位論文(博士)審査基準を満たしており、学位論文に値すると判断した。</p>			

(主査が記載、500 字以内)