

田代将人 論文内容の要旨

主 論 文

Pravastatin inhibits farnesol production in *Candida albicans* and improves survival in a mouse model of systemic candidiasis

プラバスタチンは *Candida albicans* のファルネソール産生を抑制し、
播種性カンジダ症マウスモデルの生存率を改善させる

田代 将人、木村 聡一郎、舘田 一博、嵯峨 知生、
大野 章、石井 良和、泉川 公一、田代 隆良、河野 茂、山口 恵三

(*Medical Mycology* • Early Online 1-8 2011 年)

[ページ数 : 8]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学専攻
(主任指導教員 : 河野 茂 教授)

緒 言

Candida albicans は深在性真菌症の原因真菌として最も頻度が高く、医療技術の進歩による易感染性患者の増加に伴い、カンジダ血症の罹患率も増加している。近年、トリアゾール系やエキノキャンディン系抗真菌薬などの新規抗真菌薬が登場しているものの、カンジダ血症の死亡率は依然として 30%を超えており、新たな抗真菌薬や治療戦略の開発が求められている。

スタチンはコレステロール低下作用を持ち、高脂血症の治療薬として広く使用され、その作用は 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)還元酵素を阻害することで発揮される。*C. albicans* もヒトと同様に HMG-CoA 還元酵素を持ち、スタチンがエルゴステロールの合成阻害効果を持つことが知られている。

現在存在する抗真菌薬は真菌の発育阻止を主目的としているが、新たな治療戦略の一つとして病原因子抑制が挙げられる。近年、*C. albicans* のクオラムセンシング分子の一つであるファルネソールが独立した病原因子である可能性が報告された。ファルネソールはメバロン酸経路の中間代謝物である。その律速段階には HMG-CoA 還元酵素が関わっているため、スタチンによりメバロン酸経路をブロックすることでファルネソールの産生を抑制し、*C. albicans* の病原性を低下させ、治療効果につながるのではないかと仮説を立てた。

対象と方法

7株の *C. albicans* 臨床分離株と2株の *C. albicans* 標準株 (SC5314, ATCC 90028) を用いた。スタチンは水溶性であるプラバスタチンを使用した。薬剤感受性試験は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の M27-A3 法に乗っ取り、RPMI 1640 と YM broth の2種類の培地において施行した。測定薬剤はプラバスタチンと、*C. albicans* に対する標準的な抗真菌薬であるフルコナゾールを用いた。プラバスタチンとフルコナゾールの相乗効果はチェッカーボード法にて確認を行った。 10^7 cells/ml の *C. albicans* を含む YM broth にプラバスタチンを加え、 35°C 、125 rpm で24時間振盪培養を行い、その培養上清中のファルネソールを薄層クロマトグラフィーにて確認した。播種性カンジダ症モデルマウスは、 5×10^4 CFU/mouse の *C. albicans* を尾静脈から投与することで作成した。プラバスタチン単独治療モデルでは Day0 より5日間、50mg/kg のプラバスタチンを腹腔内へ投与し、生存率、肝臓及び腎臓内菌数についてコントロール群と比較を行った。プラバスタチンとフルコナゾールの併用治療モデルでは Day5 より5日間、50mg/kg のプラバスタチンと4mg/kg のフルコナゾールを腹腔内へ投与し、生存率、臓器内菌数についてコントロール群と比較を行った。

結 果

C. albicans 複数株に対するプラバスタチンの最小発育阻止濃度 (MIC) を検討したところ、RPMI 培地条件下では MIC: 1024 $\mu\text{g/ml}$ 、YM broth 条件下では MIC: 256 $\mu\text{g/ml}$ を示し、プラバスタチンはマウス体内では達成不可能な高濃度になるまで発育阻止効果を示さなかった。また抗真菌薬であるフルコナゾールとの併用効果の検討では、チェッカーボード法にて FIC index: 0.5 を示し相乗効果を認めた。ファルネソール産生を薄層クロマトグラフィーで検討すると、プラバスタチンは増殖抑制効果を示さない sub-MIC である 64 $\mu\text{g/ml}$ でファルネソール産生を阻害した。さらに *C. albicans* を経静脈投与することで作成した播種性カンジダ症モデルマウスにプラバスタチンを腹腔内投与 (50 mg/kg、5日間) することで、生存率の改善、肝臓内菌数の減少を認めた。プラバスタチンを飲水ボトルに混入 (1mg/ml) し、経口投与させることでも生存率を改善させた。フルコナゾールとの併用療法では、フルコナゾール単独投与よりも生存率がやや改善する傾向を示し、肝臓及び腎臓内菌数も減少した。

考 察

プラバスタチンが sub-MIC にてファルネソール産生を抑制することを示した。また、プラバスタチン投与後のマウス臓器内における濃度は *C. albicans* の MIC に達していないと推察されるにも関わらず、播種性カンジダ症モデルマウスに対する治療効果を示した。*C. albicans* の HMG-CoA 還元酵素は、病原因子抑制という観点で新たなターゲットとなる可能性が示唆された。