

真菌ペプチド毒素 Candidalysin の発見

Kai Yamamoto

Candida albicans は酵母 (yeast) と菌糸 (hyphal) の二形性を示すヒト常在性の真菌であり、易感染宿主において最も頻発する日和見感染症の 1 つ、カンジダ症の原因菌である。*C. albicans* の病原性には菌糸形態が関与することが知られているが、菌糸形態の粘膜上皮への傷害や活性化の作用機構については不明瞭な点が多かった。

今回、この作用機構を解明するため Moyes らは二形性や病原性に関連しているとされる遺伝子の欠損株を用いたスクリーニングを行い、Ece1 タンパク (Ece1p) を見出した。ECE1 は 20 年以上も前に菌糸形態に特異的な遺伝子として発見されていたものの、菌糸形成には直接的に関与しないことから、その作用は解明されていなかった。また Moyes らは Ece1p を構成するペプチドの 1 つが細胞溶解性のペプチド毒素 : candidalysin であることを発見し、上皮細胞の損傷や活性化に関する作用機構を解明した。

細胞溶解性のペプチド毒素は細菌に見られる病原性因子であり、真菌では初めての発見である。抗真菌剤の欠乏が問題になりつつある現在、Candidalysin は新たな薬剤標的として期待できるのではないだろうか。

紹介論文

Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection.

David L. Moyes., *et al.*, *Nature* 532, 64–68 (07 April 2016)

Abstract

Cytolytic proteins and peptide toxins are classical virulence factors of several bacterial pathogens which disrupt epithelial barrier function, damage cells and activate or modulate host immune responses. Such toxins have not been identified previously in human pathogenic fungi. Here we identify the first, to our knowledge, fungal cytolitic peptide toxin in the opportunistic pathogen *Candida albicans*. This secreted toxin directly damages epithelial membranes, triggers a danger response signalling pathway and activates epithelial immunity. Membrane permeabilization is enhanced by a positive charge at the carboxy terminus of the peptide, which triggers an inward current concomitant with calcium influx. *C. albicans* strains lacking this toxin do not activate or damage epithelial cells and are avirulent in animal models of mucosal infection. We propose the name ‘Candidalysin’ for this cytolitic peptide toxin; a newly identified, critical molecular determinant of epithelial damage and host recognition of the clinically important fungus, *C. albicans*.