

研究助成 2023 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 薬物治療学
氏 名	平山達朗
研究テーマ	<i>Candida auris</i> の薬剤耐性機序の解明とその克服

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

I. manogepix(MGX)耐性機序の解明

MGX は、GPI アンカー生成に必須の酵素 Gwt1 を阻害することで抗真菌作用を示し、*C. auris* に対して高い有効性が期待されている。しかし、その耐性機序は未解明であり、本研究では複数の新規メカニズムを明らかにした。

Tac1b-Cdr1 経路の活性化/GWT1 変異 (図 1)

MGX 曝露株の解析により、薬剤排出ポンプ Cdr1 の転写因子 *TAC1b* に D865N 変異を有する株を同定した。変異の導入および修復実験で MGX 感受性の変動を確認し、Tac1b-Cdr1 経路の活性化が MGX 耐性を誘導することを証明した (図 1(a))。また、この変異はフルコナゾール耐性にも寄与しており、MGX とアゾール系の交差耐性の可能性を示した。さらに *GWT1* A397T 変異と *TAC1b* F214I 変異を併せ持つ株が分離された。この株は MIC が顕著

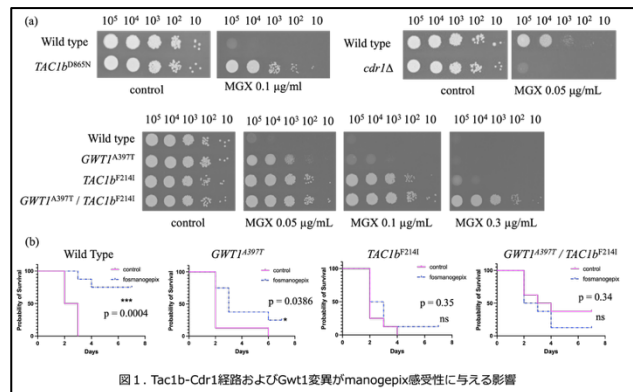


図 1. Tac1b-Cdr1経路およびGwt1変異がmanogepix感受性に与える影響

に上昇し、*Galleria mellonella* モデルにおいてもプロドラッグ FMGX の治療効果が低下した (図 1(b))。特に *TAC1b* 変異が大きく耐性に寄与する一方、*GWT1* 変異が加わることでさらに耐性が強まることが確認され、複合的な耐性メカニズムの存在が示された。

II. 抗真菌活性化化合物の探索

長崎大学の合成化合物ライブラリー894 種、長崎大学独自の海洋微生物抽出 (NU-MME) ライブラリー640 種、北海道大学の既存薬ライブラリー約 3,000 種を用いて抗真菌活性を評価した。合成化合物ライブラリーからはビスインドリジニルメタン誘導体 2 種と、ナフトチアゾール誘導体 5 種が *C. auris* に対して MIC:1.25~5 µM の抗真菌活性を示すことを発見したが、毒性が強く *in vivo* 効果は不十分であった。NU-MME では複数の抽出物で有効性が確認されており、活性成分を解析中である。北海道大既存薬ライブラリーからは有望な 8 化合物を選抜しており、特に化合物 A (新規性の高いアポルフィン誘導体)、化合物 B (既存抗菌薬で安全性が確立、アスペルギルスにも有効)、化合物 C (寄生虫薬で高い Cmax を示す) の 3 化合物について優先的に解析を進めている。*C. auris* 以外に有効な化合物として、アスペルギルス属に対するキリノール誘導体やクリプトコックス属に対する長鎖脂肪酸 2 種を同定しており、論文での発表を予定している。

研究助成 2023 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 薬物治療学
氏 名	平山達朗
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	<u>Hirayama T</u> , Miyazaki T, Tanaka R, Kitahori N, Yosida M, Takeda K, Ide S, Iwanaga N, Tashiro M, Takazono T, Izumikawa K, Yanagihara K, Makimura K, Tsukamoto K, Mukae H: TAC1b mutation in <i>Candida auris</i> decreases manogepix susceptibility owing to increased CDR1 expression. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 69(2): e0150824, 2025. （査読あり）
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年10月	第69回日本医真菌学会総会。北堀夏萌、平山達朗、宮崎泰可、中田奈々、田代将人、高園貴弘、泉川公一、榎村浩一、迎寛。Candida auris における manogepix 耐性機序に関する研究。
2	2025年10月	第69回日本医真菌学会総会。石嶺美月、平山達朗、中田奈々、宮崎泰可、田代将人、高園貴弘、泉川公一、渡邊哲、迎寛。8-キノリノール誘導体の抗アスペルギルス活性評価。
3	2025年10月	第69回日本医真菌学会総会。平山達朗。Candida auris の薬剤耐性メカニズム研究の最前線。
4	2024年11月	第68回日本医真菌学会総会。平山達朗、宮崎泰可、中田奈々、吉田将孝、武田和明、井手昇太郎、岩永直樹、高園貴弘、泉川公一、榎村浩一、迎寛。TAC1b 変異による CDR1 の高発現により Candida auris の manogepix 感受性が低下する。優秀演題賞受賞
5	2024年6月	第72回日本化学療法学会総会。田中里奈、平山達朗、宮崎泰可、中田奈々、武田和明、吉田将孝、井手昇太郎、岩永直樹、高園貴弘、泉川公一、柳原克紀、榎村浩一、迎寛。新規抗真菌薬 manogepix に対する Candida auris の耐性機構の解析。
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2026年2月	Hirayama T et al. Novel GWT1 Mutation and Combined TAC1b/GWT1 Variants Confer Manogepix Resistance and Fosmanogepix Treatment Failure in <i>Candida auris</i> . Antimicrob Agents Chemother. (in preparation)
2	2026年2月	Hirayama T et al. Discovery and Evaluation of 8-Quinololinol Derivatives as Novel Antifungal Agents against Azole-Resistant <i>Aspergillus</i> . <i>J Fungi</i> . (in preparation)
3	2026年2月	第37回日本臨床微生物学会総会。平山達朗。AMR 子囊菌系酵母の疫学と臨床。