


# 藤森科学技術振興財団 研究実施概要報告書

(西暦) 2026年 4月 20日

公益財団法人藤森科学技術振興財団  
理事長 藤森 行彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

国立大学法人東海国立大学機構  
名古屋大学大学院  
所属機関 創薬科学研究科  
職 名 助教  
氏 名 大塚 北斗 

## 【提出書類】

- (1)研究実施概要報告書(本紙)  
添付書類(A4版 3枚以内):研究状況を示す写真等の資料
- (2)収支報告書  
添付書類:助成金を充当した経費の領収書  
領収書を添付しない場合:支払一覧表と支払部門担当者記名捺印

④

(1)テーマ

※スペースが足りない場合は、枠を追加いただいて構いません。

新たな抗真菌薬・真菌生育制御薬を目指した研究

(2)本研究の期間

(西暦) 2025年4月 ～ 2026年3月

(3)本研究の目的

本研究は、申請者が分裂酵母において発見した寿命および生育制御因子 Ecl (Extender of chronological lifespan) に着目し、真菌類に特異的な生育制御機構を分子レベルで明らかにすることを目的として実施した。

Ecl は、アミノ酸、リン酸、硫黄、など複数の栄養飢餓条件に応答して発現が誘導される因子であり、細胞が過酷な環境変化に適応するための中核的な調節因子として機能することが、これまでの研究により明らかとなっている。このように複数の栄養ストレスに応答する因子は限られており、Ecl は個々の栄養シグナルを統合して細胞の生理状態を制御する役割を担っていると考えられる。特に、Ecl は寿命延長や生育抑制、細胞形態変化などの多様な細胞応答を引き起こす点に大きな特徴があり、環境変化に対する真菌細胞の適応戦略を理解する上で重要な因子である。

一方、Ecl は酵母を含む真菌類にのみ保存された因子であり、ヒトを含む動物や植物には存在しない。申請者はこれまでの研究から、Ecl が真核生物に広く保存された栄養感知キナーゼ複合体 mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) の Complex 1 (TORC1) に直接作用し、その活性を強力に抑制することを見いだしてきた。mTOR は細胞の生育・増殖・老化を制御する中心的因子であり、抗癌剤ラパマイシンの標的としても知られているが、真菌類において mTOR 活性がどのように制御されているかについては未解明な点が多く残されている。

Ecl による mTOR 抑制は、栄養飢餓下で生育を抑制し、限られた資源を生存維持へと振り向けるための合理的な細胞応答であると考えられるが、その分子機構や制御原理は十分に理解されていない。本研究では、分裂酵母をモデルとして、Ecl による mTOR 抑制の分子機構を詳細に解析するとともに、Ecl が栄養飢餓に応答してどのように細胞内制御ネットワークへ組み込まれているのかを明らかにすることを目的とした。

さらに、Ecl が真菌類に特異的な因子である点に着目し、Ecl を標的とすることで、ヒト細胞には影響を与えずに真菌の生育のみを制御可能とする新たな創薬コンセプトの基盤構築を目的とした。本研究を通じて、真菌特異的な生育制御機構の理解を深化させるとともに、将来的な抗真菌薬開発へとつながる基礎的知見の創出を目指した。

#### (4)本研究の概要

本研究では、真菌類に特異的な生育制御因子 Ecl による mTOR (TORC1) 抑制機構を理解し、その生物学的意義および応用可能性を明らかにすることを目的として、分裂酵母をモデル生物として研究を実施した。分裂酵母は、栄養応答、生育制御、寿命制御に関する研究が体系的に蓄積されたモデル生物であり、栄養条件の変化に応答する細胞内制御機構を詳細に解析する上で極めて有用な実験系である。この特性は、Ecl のような環境応答因子の分子機能を解析する上で大きな利点となる。

本研究は、当初計画に基づき、主に以下の三つの柱に沿って進めた。

**第一に、Ecl による mTOR 抑制の分子機構解明** を目的として、Ecl タンパク質と mTOR 複合体との相互作用に着目した解析を行った。mTOR は複数のサブユニットから構成されるキナーゼ複合体であり、その活性制御は細胞の生育・増殖・老化を大きく左右する中心的な制御点である。これまで、mTOR 制御機構の多くは動物細胞を中心に研究されてきたが、真菌類に特異的な制御様式については十分に理解されていなかった。本研究では、Ecl という真菌特異的因子の視点から mTOR 制御を捉えることで、新たな制御原理の理解を目指した。

**第二に、Ecl による mTOR 抑制機構の真菌間での保存性の検証** を見据え、分裂酵母で得られた知見を基盤として、他の真菌由来 Ecl の機能評価に向けた解析および実験系の整備を進めた。真菌類は種によって生育環境や宿主との相互作用様式が大きく異なるため、Ecl による生育制御機構がどの程度保存されているかを検討することは、基礎生物学的にも重要な課題である。また、本検討は、Ecl 機構が特定種に限定された現象なのか、あるいは真菌類共通の戦略なのかを見極める上でも意義を持つ。

**第三に、Ecl を標的とした創薬展開を見据えた基盤研究** として、Ecl の機能制御機構や、Ecl と同様の作用を示す因子の探索に向けた検討を行った。Ecl は真菌類に特異的な因子であり、これを標的とすることで、ヒト細胞には影響を与えずに真菌の生育のみを制御できる可能性がある点に大きな特徴がある。本研究では、直ちに創薬へと結びつける段階には至らないものの、将来的な抗真菌薬開発を見据え、Ecl を中心とした生育制御ネットワークの整理と、創薬応用へと発展可能な概念的枠組みの構築を進めた。

以上のように、本研究では、Ecl による mTOR 抑制の分子基盤解明を出発点として、その進化的保存性の検討および創薬応用に向けた基盤整備を一体的に進めた。これにより、真菌特異的な生育制御機構に関する理解を深化させるとともに、新たな抗真菌戦略の可能性を提示する研究基盤の構築を図った。

## (5)本研究の内容及び成果

本研究では、当初計画した三つの柱に沿って研究を実施し、Ecl による真菌特異的な生育制御機構に関する新たな知見を得た。

**第一に、Ecl による mTOR(TORC1)抑制の分子機構解析**として、分裂酵母を用いた解析を進めた。その結果、Ecl タンパク質が mTOR 複合体と直接結合し、そのキナーゼ活性を抑制することを分子レベルで明らかにした。さらに、Ecl タンパク質の N 末端 Thr7 残基のリン酸化が Ecl 活性の制御スイッチとして機能することを見いだし、Ecl による mTOR 抑制が動的に調節されていることを示した。これらの成果により、Ecl が真菌類に特異的な mTOR 制御因子として機能することを裏付ける分子基盤が得られた。本成果は、真菌類における mTOR 制御の新たな理解につながるものであり、既知の mTOR 制御機構とは異なる制御様式の存在を示唆する。

また、Ecl の新規相互作用因子候補を複数同定し、Ecl が mTOR 制御にとどまらず、より広範な細胞内応答ネットワークに関与している可能性を示した。加えて、Ecl が栄養ストレス、特にグルコース飢餓条件下において細胞内でストレス顆粒を形成することを新たに見いだした。これらの結果は、Ecl がシグナル伝達制御と細胞応答制御を結びつける因子として機能する可能性を示すものである。

**第二に、Ecl による mTOR 抑制機構の真菌間保存性の検証**に向け、分裂酵母における解析結果を基盤として、麴菌由来 Ecl 候補遺伝子の機能解析を進めた。麴菌には複数の Ecl1 類似候補が存在するが、そのうちの 1 つについて、分裂酵母 Ecl1 と同様の生育制御機能を示す予備的データを得た。この結果は、Ecl による生育制御機構が分裂酵母に特異な現象ではなく、他の真菌においても保存されている可能性を支持するものである。完全な機構解明には今後の詳細解析を要するものの、本研究により真菌間比較解析へと発展可能な有望な候補を同定することができた。本知見は、真菌類に共通する生育制御戦略の理解を進める上でも重要である。

**第三に、Ecl を標的とした創薬展開を見据えた基盤研究**として、Ecl の機能制御様式や、Ecl と同様の生育制御作用を担う因子の探索に向けた検討を行った。特に、Ecl が真菌類に特異的な因子である点に着目することで、ヒト細胞に影響を与えずに真菌の生育のみを制御可能とする新たな抗真菌戦略の可能性を示した。本研究で得られた知見は、将来的な Ecl 標的抗真菌薬開発に向けた基盤情報として位置づけられる。さらに、第三の柱に関連する試みとして、名古屋大学の野間研究室との共同研究により、分裂酵母由来 Ecl1 を線虫 *Caenorhabditis elegans* に導入する系を構築した。現在、表現型解析を進めており、本研究知見の生物種を越えた機能検証に向けた基盤を整備している。

以上の成果から、本研究は、Ecl を中心とした真菌特異的な生育制御機構の理解を大きく前進させ、真菌生物学の基礎的理解の深化と、応用研究への展開可能性の両面において意義のある成果を挙げた。

## (6)本研究の考察

本研究では、真菌類に特異的な生育制御因子 Ecl に着目し、その分子機構および生物学的意義について解析を進めた。その結果、Ecl が真核生物に広く保存された栄養感知キナーゼ mTOR (TORC1) を直接制御するという、新規性の高い制御機構を明らかにした。既知の mTOR 制御経路は主として動物細胞を中心に同定・解析されてきたが、Ecl は真菌類に特異的な因子である点に大きな特徴があり、本研究は真菌における mTOR 制御の概念を拡張するものと位置づけられる。

特に、本研究で明らかになったように、Ecl の活性がリン酸化などの分子修飾を介して制御されている点は、Ecl による mTOR 抑制が一過的かつ動的に調節され得ることを示している。これは、真菌細胞が栄養状態の急激な変化に適応するために、生育や代謝を柔軟に切り替える必要があることと整合的であり、Ecl がその制御ハブとして機能している可能性を示唆する。また、Ecl が mTOR 制御にとどまらず、ストレス顆粒形成や新規相互作用因子との結合を通じて、より広範な細胞内応答ネットワークに関与する可能性を示した点も重要である。ストレス顆粒は翻訳制御やストレス応答に密接に関与する構造体であり、Ecl がこれらの動的構造形成に関与することは、Ecl が単なる生育抑制因子ではなく、栄養ストレス下での細胞状態全体を統合的に制御する因子であることを示唆している。

さらに、本研究では、麴菌由来 Ecl 候補のうちの1つが、分裂酵母 Ecl1 と同様の生育制御機能を示す予備的データを得た。この結果は、Ecl による生育制御機構が分裂酵母特有の現象ではなく、真菌類に比較的広く保存されている可能性を示すものである。今後、作用機構や保存性の範囲を詳細に解析する必要はあるものの、本研究で得られた知見は、真菌類に共通する生育制御戦略の存在を考える上で重要な手がかりとなる。

Ecl が真菌類に特異的な因子であるという点は、応用的観点からも大きな意義を持つ。すなわち、Ecl またはその制御経路を標的とすることで、ヒト細胞の mTOR 活性に直接影響を与えることなく、真菌の生育を選択的に制御できる可能性がある。本研究で得られた知見は、創薬研究としては初期段階に位置づけられるものの、従来の抗真菌薬とは異なる作用機構に基づく新たな抗真菌戦略の概念的基盤を提示するものである。

さらに、本研究期間中には、分裂酵母由来 Ecl1 を線虫 *Caenorhabditis elegans* に導入する試みを、名古屋大学内の共同研究として開始した。現時点では解析途中ではあるが、この異種生物系を用いた解析により、Ecl 機構が真菌特異的な現象なのか、あるいは生物種を越えて保存された制御原理の一端を担うのかを検証することが可能となる。こうした試みは、Ecl の機能的本質をより深く理解する上で有用であると考えられる。

以上より、本研究は、真菌特異的な生育制御因子 Ecl を切り口として、mTOR 制御という普遍的なシグナル経路に新たな理解をもたらすとともに、真菌間保存性および応用研究への展開可能性を体系的に示した点で意義深いものである。本研究で構築された知見と研究基盤は、今後のさらなる機構解明や応用研究の発展に向けた重要な足掛かりになると考えられる。

④

(7)共同研究者(所属機関名、役職、氏名)

1. 名古屋大学大学院 理学研究科 (生命系 G30 担当) 准教授 野間 健太郎  
(分裂酵母由来 Ecl1 の線虫発現系に関する共同研究)

(8)本研究の成果の公表先

- 日本農芸化学会中部支部例会
- 酵母遺伝学フォーラム
- 国際学会 (The International Fission Yeast Meeting)
- 学術論文誌 (Aging Cell、Microbiological Research、Molecular Genetics and Genomics ほか)

[注]この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。