

# 30amC-290

カルシニューリン阻害薬 FK506 とアゾール薬が示すパラドキシカル効果

○石堂 裕史<sup>1</sup>, 杉田 隆<sup>1</sup>(<sup>1</sup>明治薬大)

【はじめに】カルシニューリンは、カルシウム依存性に活性化されるタンパク質脱リン酸化酵素であり、触媒サブユニット CNAと制御サブユニット CNBによるヘテロダイマーを構成している。Cnb遺伝子を破壊するとアゾール薬に超感受性になることから、カルシニューリン関連分子は抗真菌薬の新たな標的になることが期待されている。本研究ではFK506とアゾール薬がパラドキシカル効果を示すことを見いだしたので報告する。【材料および方法】*Candida albicans* SC5314 (WT)およびcnb破壊株を用いて、FK506とフルコナゾール(FCZ)に対する感受性を調べた。Cnbの上流に位置するHsp90および下流のCrz1の発現変動をreal-time PCRで解析した。【結果および考察】FK506が0.125  $\mu$ g/mL以下の低濃度ではFCZの感受性は増強したが、2  $\mu$ g/mL以上の高濃度ではパラドキシカル効果が観察された。しかしながらcnb破壊株でも弱いパラドキシカル効果が認められた。FK506存在下でHps90の発現は上昇したがCrz1の発現には有意な変化は認められなかった。血清存在下ではパラドキシカル効果は消失した。以上、FK506とFCZのパラドキシカル効果はcnb経路には大きく依存しない可能性が考えられた。現在さらに機序を検討している。