T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	H-NSによる転写抑制を介した大腸菌ゲノムの多様性獲得機構
Title(English)	
著者(和文)	東光一
Author(English)	Koichi Higashi
出典(和文)	学位:博士（理学）, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10087号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:黒川 顕,山田 拓司,徳永 万喜洋,伊藤 武彦,山口 雄輝
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10087号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	生命情報　　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士　（　理学　） Doctor of
学生氏名： Student's Name	東　光一	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	黒川　顕
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	山田　拓司

要旨（和文 2000 字程度）
Thesis Summary（approx.2000 Japanese Characters ）

細菌の中には、進化の過程で外界から積極的に遺伝子を導入することで、ゲノムの爆発的な多様化を実現しているものがいる。だが、外来性遺伝子による新規機能の獲得が環境への適応を実現する一方で、遺伝子の無作為な取り込みは、高度に制御された生命システムの秩序を乱し、もはや生存を困難にする可能性もある。そのため、そのような細菌は取り込んだ遺伝子の発現をコントロールして生命システムの安定性を維持する何らかのメカニズムを有していると考えられ、その解明は、病原性の獲得をはじめとした細菌ゲノムの進化・多様化過程を理解する上できわめて重要である。近年、大腸菌などの腸内細菌では、H-NSというDNA結合タンパク質がこの役割の一端を担っていることが明らかとされつつある。H-NSは、ゲノム上の数百か所に結合し、特に外来性遺伝子群周辺で核様体構造(細菌ゲノムの高次構造)を形成することで、取り込んだ遺伝子群の発現を高度に制御していると考えられている。これまでいくつかの細菌種において、タイリングアレイを用いた解析によってH-NSの局在化領域が明らかにされてきた。しかし、単一の種の結合位置情報だけからゲノムと核様体構造の協調的な進化・多様化の過程を類推する事は困難である。H-NSがゲノムの多様性創出にどのように関わってきたのかを理解するためには、複数種間のゲノム上H-NS結合位置の保存性・多様性について、ゲノム構造の進化的な観点に立脚した比較解析を行うことが必須である。そこで本研究では、H-NSと大腸菌ゲノムの変化・多様化機構との関係性を明らかにすることを目的として、異なる系統群に属する３株（SE11株、SE15株、K-12株）の大腸菌のゲノム上H-NS結合位置をChIP-seq法により特定した。得られたデータから、種間のゲノム配列およびH-NS結合領域の多様性を比較する手法を開発すると共に、H-NS結合領域とその周辺配列の特徴を徹底的に解析した。

大腸菌３株のゲノム上H-NS結合領域分布を比較した結果、先行研究で示唆されていたように、H-NSの結合は新規獲得配列上において多く見られた。この結果は、新たに獲得したDNA配列の発現を抑制し、それらによって生じうる破壊的影響を回避することによって、H-NSが大腸菌の進化に寄与するという仮説を支持している。一方、３株が古くから保持し続けていると思われる領域においても、ゲノムレベルで大規模にH-NSの結合領域が存在しており、それらの領域上のH-NSの結合位置は、３株の大腸菌できわめて高度に保存されていることが明らかとなった。興味深いことに、これらの領域ではしばしば、H-NSの結合が高度に維持されているにも関わらず、３株間の配列多様性が増大していた。

H-NSの結合が大腸菌ゲノムの配列多様性に与える影響を定量的に評価するために、データベースに登録されている大腸菌44株のゲノムデータから、大腸菌系統群のオーソログ遺伝子、および相同遺伝子間領域を同定し、それらの配列多様性がH-NS結合の有無によってどのように異なるのかを解析した。その結果、H-NSが結合している大腸菌オーソログのコーディング領域および遺伝子上流領域では、H-NSが結合していない場合と比較して有意に配列多様性が増大していることが明らかとなった。さらにそれらの配列多様性を詳細に分析した結果、オーソログについては、非同義座位においてH-NS結合の有無で配列多様性に差が見られる一方、同義座位においては差が見られなかった。この結果は、H-NS結合領域下の配列多様性の増大の多くが、H-NSの結合によって直接的に導入されているのではなく、H-NSによる遺伝子転写抑制の影響によって間接的に引き起こされている可能性を示唆している。H-NS結合領域における配列多様性の増大は、これまでに報告されている外来性領域の急速な進化と宿主ゲノムへの適応のみによっては説明することができず、H-NSの結合による転写抑制が結合領域下の配列に作用する純化選択などの進化的制約を緩和することによって、配列多様性が生み出されている可能性が示唆された。

本研究によって、H-NSによる発現抑制という機能が大腸菌の進化に果たしている役割は、これまで提案されてきたように新規に獲得された外来性遺伝子の発現を抑え込むことだけではなく、H-NSの結合を長期的に維持し、H-NS結合配列それ自体が変異しうるという特性を利用することで、結合している遺伝子配列や転写調節領域に生じる変異を許容することによっても、新たな遺伝子機能や転写制御の獲得にH-NSが積極的に関与している可能性が示唆された。外来性因子として獲得した配列を保持しつつ、遺伝子配列や、遺伝子の制御領域に変異を生じさせることは、それらをより有益なものに変化させて既存の転写調節ネットワークに安全に組み込み、様々な環境ストレスへ適応する上で非常に優れた手段であると考えられる。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	生命情報　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of　（　理学　）
学生氏名： Student's Name	東　光一	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	黒川　顕
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	山田　拓司

要旨（英文 300 語程度）
Thesis Summary（approx.300 English Words ）

Bacteria can acquire new traits through horizontal gene transfer. Inappropriate expression of transferred genes, however, can disrupt the physiology of the host bacteria. To reduce this risk, *Escherichia coli* expresses the nucleoid-associated protein, H-NS, which preferentially binds to horizontally transferred genes to control their expression. Once expression is optimized, the horizontally transferred genes may actually contribute to *E. coli* survival in new habitats. Therefore, I investigated whether and how H-NS contributes to this optimization process. A comparison of H-NS binding profiles on common chromosomal segments of three *E. coli* strains belonging to different phylogenetic groups indicated that the positions of H-NS-bound regions have been conserved in *E. coli* strains. The sequences of the H-NS-bound regions appear to have diverged more so than H-NS-unbound regions only when H-NS-bound regions are located upstream or in coding regions of genes. Because these regions generally contain regulatory elements for gene expression, sequence divergence in these regions may be associated with alteration of gene expression. Hence, I propose that, during *E. coli* evolution, the conservation of H-NS binding sites resulted in the diversification of the regulation of horizontally transferred genes, which may have facilitated *E. coli* adaptation to new ecological niches.

備考 ： 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).