

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	大腸菌の酸耐性発現制御機構の解明
Title(English)	Regulatory mechanism of acid resistance in Escherichia coli
著者(和文)	神田健
Author(English)	Takeshi Kanda
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11965号, 授与年月日:2021年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:和地 正明,福居 俊昭,田中 寛,平沢 敬,八波 利恵
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11965号, Conferred date:2021/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	神田 健	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	和地 正明	教授	八波 利恵	准教授
	審査員	福居 俊昭	教授		
		田中 寛	教授		
平沢 敬		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「大腸菌の酸耐性発現制御機構の解明」と題し、6章より構成されている。

第1章「序論」では、病原性大腸菌とその酸耐性機構について概説し、これまでの酸耐性の発現制御機構の研究の歴史と現状の課題について述べている。また、大腸菌のTolC依存性の排出ポンプとRNaseについても概説している。これらをもとに本研究の発想に至った経緯と、本研究の意義と目的について述べている。

第2章「インドールによるGADシステムの発現抑制」では、GADシステムの発現誘導に対するインドールの効果について調べている。まず、大腸菌を弱酸性(pH 5.5)に曝した際の細胞内インドール濃度の変化について調べた結果、大腸菌野生株を弱酸性に曝すと細胞内インドール濃度が低下すること、およびtolC変異株では野生株に比べてその低下の程度が小さいことを明らかにしている。さらにtolC変異株にインドールを合成するトリプトファナーゼの欠損変異を導入すると、酸感受性やGADシステムの発現誘導が野生株レベルにまで回復することを明らかにしている。これらのことより、インドールがGADシステムの発現抑制シグナルとして機能している可能性があるとして述べている。

第3章「RNase EによるmaA mRNAの分解を介したGADシステムの発現誘導」では、弱酸性条件下でトリプトファナーゼをコードするmaA mRNAの分解が促進される機構について調べている。まず弱酸性に曝した大腸菌のトランスクリプトーム解析から、弱酸性に曝して30分以内にmaA mRNAが1/10以下に減少することを見出している。さらにRNase Eの変異株を用いた解析から、弱酸性でのmaA mRNAの分解には大腸菌の主要なエンド型リボヌクレアーゼのひとつであるRNase Eが関与していることを明らかにしている。これらのことから、弱酸性条件下でのRNase EによるmaA mRNAの分解促進がGADシステムの発現誘導のトリガーである可能性があるとして述べている。これらの知見をもとに、RNase EによるmaA mRNAの分解を介したGADシステムの発現誘導モデルを提唱している。

第4章「インドールがGADシステムの発現を抑制する機序の解析」では、GADシステムの発現を抑制する制御機構におけるインドール受容体の候補の探索を行っている。GADシステムの既知の発現制御因子の欠損株や過剰発現株において、maA欠損やインドール添加のGADシステム発現に対する効果を調べることで、インドール受容体の候補を絞り込んでいる。その結果、AraCファミリーに属する2つの転写因子GadXとGadWがインドール受容体である可能性が高いとして述べている。

第5章「酸性環境におけるシステインを介したフェントン反応の促進とその防御機構の発見」では、第3章で行ったトランスクリプトーム解析において、弱酸性条件下でシステイン代謝系の遺伝子発現が顕著に減少している現象の生理的意義について解析している。その結果、酸性条件下では、システインがFe³⁺をFe²⁺に還元するために、フェントン反応が促進されて酸化ストレスによる細胞死が誘導されていることを明らかにしている。これより、弱酸性条件下でシステイン代謝系の遺伝子発現が低下するのは、細胞内システインレベルを低下させることにより酸化ストレスによる細胞死を防ぐ新たな酸耐性機構である可能性があるとして述べている。

第6章「総括」では、第2章から第5章で得られた結果を総括するとともに、本研究の成果と残された問題点を整理し、得られた知見の応用について今後の展望を述べている。

以上を要するに、本論文は、大腸菌の酸耐性の発現制御機構を明らかにし、これを応用して新たな病原性大腸菌の防除法の開発の可能性を示したものであり、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として十分な価値があると認められる。