

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

(博士課程)

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	審査員	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 依存的排出ポンプと 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 *tnaA* 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 *tnaA* 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 *tnaA* mRNA が 1/100 以下に減少することを見出している。さらに RNase の変異株を用いた解析から、弱酸性での *tnaA* 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 *tnaA* 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 *tnaA* 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、*tnaA* 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 Fe^{3+} を Fe^{2+} 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。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」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。