

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	未知状況を含む微生物共生系の制御
Title(English)	Control of contingent microbial ecosystem
著者(和文)	西田暁史
Author(English)	Akifumi Nishida
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10870号, 授与年月日:2018年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山村 雅幸,小長谷 明彦,青西 亨,田川 陽一,瀧ノ上 正浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10870号, Conferred date:2018/3/26, 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		西田暁史	
		氏名	職名		氏名	職名	
論文審査 審査員	主査	山村雅幸	教授	審査員	瀧ノ上正浩	准教授	
	審査員	小長谷明彦	教授				
		青西亨	准教授				
		田川陽一	准教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

2000年に始まった合成生物学は、数理モデルをベースとしたデザインと制御を特徴とする生物学研究の新しい運動である。単細胞生物を用いた合成生物学による物質生産系の構築は普及段階に入り、産業レベルの実用技術となってきた。合成生物学的なアプローチの次のターゲットは多細胞生物および多種の細胞群からなる生態系のデザインと制御を視野に入れるまでになっている。本論文は「未知状況を含む微生物共生系の制御」と題し、和文4章からなる。

第一章「微生物共生系制御について」では、未知状況を含む微生物共生系を制御するという目的にいたる背景を述べている。微生物は多様な機能を持って元素循環を担い、人類は古くから物質生産系として微生物を利用してきたと述べている。近年では物質生産系の高度化が求められているが、単一種の微生物ができることには限界があり、個々の微生物の負担を減らしつつ機能を発揮する微生物共生系が注目されていると述べている。しかし、微生物共生系は微生物個体がゆらぎを持つことに加え、それらが複雑に組み合わさることで共生系の挙動は予測不可能で未知状況を含むものとなっていると指摘している。本研究ではこのように未知状況を含む微生物共生系を利用するために、これを制御する枠組みを構築すると述べている。具体的には、微生物による物質生産系で注目されている光入力を用いたうえで、①共生系制御を想定した制御システム構築と単一種の微生物集団の制御、②微生物多種共生系の入力応答の計測という要素技術に注力したと述べている。

第二章「単一種の微生物集団の制御」では、未知状況を含む微生物共生系を動的制御し物質生産系として有効活用するために、光入力によるフィードバック制御のプロトタイプを作る試みについて述べている。この制御システムの動作試験として、単一種微生物集団の制御実験を行っている。光応答型遺伝子発現システムである Cph8-OmpR システムを持たせた大腸菌集団に対して、赤色光の ON/OFF でそのシステムの出力であるレポータータンパク質 GFP の発現を調節し、GFP 濃度を目標値へ動的制御している。入力は光強度調節と比べ光減衰の影響が小さい、光パルスの周波数調節を用いたとしている。大腸菌内の GFP 濃度を蛍光強度としてフローサイトメータにより逐次的に計測し、その計測値と数理モデルによる予測値との誤差から、その時点の細胞内状態を非線形カルマンフィルタによって推測し、目標値へ向けた最適な入力系列の計算を修正しながら動的制御を行っている。フィードバックをしないオープンループ制御においては、実験時間が長くなると数理モデルと現実との差が大きくなるのが観察され、フィードバック制御の有用性が単一集団の制御でも現れたと述べている。この実験では GFP 濃度のみを出力としてフィードバックしているが、非線形カルマンフィルタや制御手法として用いたモデル予測制御には出力の数に制約がないので、菌叢・転写物・代謝物といった情報もフィードバックに利用できるため、本研究は微生物共生系制御のプロトタイプになると考察している。これにより、望まない状態に遷移してしまう微生物共生系を望ましい状態に動的制御できるようになり、微生物共生系を扱ったシステムの最適化を達成できると主張している。

第三章「天然の微生物多種共生系の入力応答の計測」では、多種共生系に対して特定の微生物を刺激したときの系全体への影響を評価し、可制御性の目安をつけられるようにした試みについて述べている。天然の微生物多種共生系に対して、特定の光波長を照射することで個別の光合成細菌を活性化し、それによって微生物コミュニティの多様性や菌叢にどのような影響が出たのか評価している。多様性に関して、温度条件および光波長条件によって大きな影響が生じていたとしている。温度条件の影響については、この実験では 51-55°C の温度条件であったが、温度が高くなれば種の豊富さが減少するということを確認している。これは微生物共生系にリセットをかけるような大きな摂動を与えたいときには温度を調節すれば良いことを示唆していると述べている。また、光波長による影響については、光合成細菌は対応する光条件でその相対量が大きく変わっていることから、その影響が表れていたと考察している。相対量が 1%以上の主要な化学合成細菌に対しては、光条件によってその相対量

に変化が現れているものもいたが、微生物コミュニティのメンバーが変わるということではなく、光合成細菌とあまり相互作用をしていない微生物に対しては影響が限定的であろうことが分かったとしている。したがって、光波長はより精密な制御に適するとしている。一方、微生物マット中のコミュニティメンバー全体に目を向けると、有機物やビタミンを生産し他の従属栄養細菌に利用されていると報告されている酸素発生型光合成細菌 *Thermosynechococcus* の増加条件では多くの種が増したが、硫化物酸化菌であり他の微生物と電子受容体の競合が予想される酸素非発生型光合成細菌 *Chloroflexus* や *Roseiflexus* の増加条件では多くの種の減少が見られたとしている。さらに、これらの光合成細菌の増減と相関を持つ化学合成細菌も確認されたとしている。光合成細菌を個別に活性化することで、その光合成の特性に見合った微生物が影響を受けることが確認でき、光合成細菌を介した微生物共生系制御にこの知見が役立てられると主張している。

第四章「総合討論」では、それぞれの要素技術と目的である「微生物共生系の制御」の間に必要となる技術として共生系の数理モデル化について議論し、次いで光合成細菌を介して微生物共生系を制御する可能性について議論している。そして展望として、トレードオフが発生する微生物共生系の物質生産効率を最適化するのに本研究が役立つことを述べている。すなわち、一般に、光合成細菌が不活性であり続けても活性であり続けても不利益が生じるトレードオフを持つシステムが存在すると指摘している。このとき、第二章で構築した微生物共生系の制御システムと、第三章の個別の光合成細菌活性化とその活性化が他細菌へ与える影響の評価結果を基に、光合成細菌を介して微生物共生系を動的制御することで、システムから発生する利益を最大化することが期待できると主張している。

以上を要するに、本論文は合成生物学的な数理モデルをベースとしたシステムデザインと制御を、要素技術としての光制御できる大腸菌、および複数種からなる微生物マットにおける光応答の数理モデル化を素材として基礎的な知見を集めたもので、工学上貢献するところが大きい。よって博士（工学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

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。