

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	高精度ゲノム解析手法の確立による大腸菌O157の大規模比較研究
Title(English)	
著者(和文)	吉村大
Author(English)	Dai Yoshimura
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11224号, 授与年月日:2019年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:伊藤 武彦,和地 正明,立花 和則,二階堂 雅人,山田 拓司
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11224号, Conferred date:2019/6/30, 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	吉村 大	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	伊藤 武彦	教授	山田 拓司	准教授
	審査員	和地 正明	教授		
		立花 和則	准教授		
	二階堂 雅人	准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「高精度ゲノム解析手法の確立による大腸菌 0157 の大規模比較研究」と題し、大腸菌 0157 の拡散様式・強毒化因子・遺伝的多様性を明らかにすることを目的とした比較ゲノム研究および、その基盤となる株間 SNP 検出ツール・ゲノムアセンブルツールの開発について述べたものであり、以下の 5 章より構成されている。

第一章「序論」では、まずバクテリアの種内多様性を背景に同一種株間比較解析が盛んに行われていることが述べられ、その解析手法が従来の multi-locus sequence typing 法や pulsed-field gel electrophoresis 法から whole genome sequencing 法に置き換えられてきている点が併せて述べられている。また、大腸菌 0157 についてはその病原性や感染様式等に関して明らかとなっていない点が説明されている。これらの背景を踏まえ、国内で分離された 2500 株超の大腸菌 0157 の比較ゲノム解析を通じ、上記の未知の点を明らかにすること、また解析に必要な新規ツールを開発することを本研究の目的として述べている。

第二章「株間 SNP 検出ツールの開発・評価」では、0157 の比較ゲノム解析を通じて性能に問題があることが明らかとなった既存の株間 SNP 検出ツールについて、ベンチマーク結果を最初に示している。実在する変異を用いたベンチマークにより、マッピングベースのツールの精度やアセンブリベースのツールの感度が低いことを明らかにしている。またそれらの問題点を解決するために開発された新規ツール BactSNP についてアルゴリズムの説明を行い、同ツールが高精度・高感度な株間 SNP 検出を実現した点を述べている。

第三章「バクテリア用ゲノムアセンブラの開発・評価」では、0157 の比較ゲノム解析を通じて性能に問題あることが明らかとなった既存のゲノムアセンブラについて、ベンチマーク結果を最初に示している。完全長ゲノム配列が既知である菌株の全ゲノムシーケンスデータを用いたベンチマークにより、主に真核生物用に開発された既存ツール Platanus が高精度であるものの連続度の低い配列を構築する問題点を明らかにしている。また Platanus にバクテリア用の新機能 iterative scaffolding を付加した Platanus_B が、Platanus と同等の高精度を維持したまま連続度の高い配列を構築可能であることを示している。

第四章「大腸菌 0157 の大規模比較ゲノム解析」では、本研究で開発された BactSNP、Platanus_B を用いた 0157 の比較ゲノム解析の結果を示している。BactSNP により検出した株間 SNP 情報は系統解析に利用され、国内の 0157 が地域によって隔てられることなく拡散していること、ウシからヒトへの拡散が特定の系統だけでなく様々な系統で生じていることを記している。また系統解析結果と臨床情報を組み合わせた解析により、溶血性尿毒症症候群 (HUS) 患者由来株が一部の系統に高頻度に存在することを統計的に明らかにしている。HUS については毒性因子志賀毒素 (Stx) や Stx をコードするファージの配列型との関連性についても統計的解析を実施しており、特定の配列型の Stx ファージを有する株が高頻度に HUS 患者に由来することを示している。さらに Platanus_B により構築したゲノム配列はパンゲノム解析に利用され、国内の 0157 という集団においても遺伝子レパートリが極めて多様であることを明らかにしている。その遺伝子多様化に寄与していると考えられるプラスミドについては replicon 領域の相同性に基づく分類を実施しており、多様なプラスミドが近縁系統内においても頻繁に挿入・欠失していることを示唆している。

第五章「統括」では上記の 4 つの章の内容をまとめ、Stx 以外の毒性因子を含めた関連解析について展望を述べ、その中でも本研究で開発されたツールの有効性を示唆している。

以上を要するに、本論文は比較ゲノム研究の基盤となる株間 SNP 検出・ゲノムアセンブルを実施する高精度新規ソフトウェアを開発するとともに、それらを実際の解析に適用し 0157 の拡散様式・強毒化因子・遺伝的多様性について新規知見を明らかにしたものであり、理学的貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士(理学)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。