

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Analysis of phage resistance mechanism of Staphylococcus aureus SA003 which causes bovine mastitis against phages SA012 and SA039
著者(和文)	アア ハエルマン アザム
Author(English)	Aa Haeruman Azam
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11103号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:丹治 保典,山本 直之,廣田 順二,小倉 俊一郎,堤 浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11103号, Conferred date:2019/3/26, 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	Aa Haeruman Azam	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	丹治 保典	教授	堤 浩	准教授
	審査員	山本 直之	教授		
		廣田 順二	准教授		
		小倉 俊一郎	准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は英文で書かれ、「Analysis of phage resistance mechanism of *Staphylococcus aureus* SA003 which causes bovine mastitis against phages ϕ SA012 and ϕ SA039 (牛乳房炎起因黄色ブドウ球菌 SA003 のその特異的ファージ ϕ SA012 と ϕ SA039 に対する耐性化機構の解析)」と題し、6 章より構成されている。

第 1 章「General introduction」では、*Staphylococcus aureus* は牛乳房炎の起因細菌であり、*S. aureus* 制御のために抗生物質を多量に使用することで薬剤耐性 *S. aureus* が出現することが問題であると述べている。抗生物質に代わる治療手段としてバクテリオファージ (ファージ) を用いる試みがなされ、ファージは *S. aureus* の壁タイコ酸 (WTA) を特異的に認識し、WTA のバックボーンや N-acetyl glucosamine (GlcNAc) をレセプターとして用いると述べている。すべての *S. aureus* は WTA のバックボーンを有するが、GlcNAc 二種 (α -GlcNAc および β -GlcNAc) は *S. aureus* によってその有無が異なり、RN4220 株は両者を、牛乳房炎由来の SA003 は β -GlcNAc だけを有し、これら WTA の構造の違いが *S. aureus* ファージの感染性の違いの原因であると述べている。

第 2 章「Whole genome sequencing of phage-resistant SA003」では、SA003 と都市下水流入水からスクリーニングしたファージ (ϕ SA012) を用い回分共培養を何度も繰り返すことで SA003 が ϕ SA012 に対し耐性化し、ファージ耐性 SA003 の全ゲノムを次世代シーケンサー (NGS) により解析したと述べている。ファージ耐性 SA003 は主に WTA 合成に関わる遺伝子に変異を持ち、ファージの吸着を阻害したと述べている。

第 3 章「Mutated host genes are linked to inhibition of phage adsorption and post-adsorption」では、第 2 章で見出された遺伝子の変異を野生株 *S. aureus* に導入することで、遺伝子変異がもたらすファージ感染性の変化を明らかにしたと述べている。WTA 合成に関わる遺伝子の変異としては WTA のリンカー導入に関わる遺伝子 *tagO* と β -GlcNAc の転移酵素をコードする *tarS* に変異が認められ、それら 2 種の変異を野生株に導入すると WTA の生産性が減少し、それ以外の変異を野生株に導入すると SA003 が粘調化し菌体組成の中で糖が占める割合が増したと述べている。

第 4 章「Phages ϕ SA012 and ϕ SA039 use different receptor in *S. aureus* cell」では、 ϕ SA012 に加え、SA003 感染性 ϕ SA039 ファージの宿主認識機構について述べている。両ファージはその形態から Twort 様ファージに分類されるが異なるレセプターを持ち、 ϕ SA012 は WTA のバックボーンを、 ϕ SA039 は WTA のバックボーンに加え β -GlcNAc をレセプターとして認識すると述べている。

第 5 章「Mutant ϕ SA039 with point mutation in ORF100 is able to infect TarS-null *S. aureus*」では、 ϕ SA039 の ORF (Open Reading Frame) -100 および ORF-102 に変異を導入することで異なる WTA 構造を持つ複数の *S. aureus* に対する感染性が変化することを見出したと述べている。

第 6 章「Conclusion and perspective」では、第 2 章、第 3 章、第 4 章、および第 5 章の結果を総括するとともに、本研究の残された問題点を整理し、得られた知見の応用について展望を示している。

以上を要するに、本論文は、*S. aureus* 特異的ファージ 2 種 (ϕ SA012 および ϕ SA039) の宿主認識機構を解析したものであり、ファージによる *S. aureus* の制御 (ファージセラピー) を実現するための知見を与え、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。