

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	後生動物における内生ppGppの存在と機能に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	伊藤道俊
Author(English)	Doshun Ito
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11574号, 授与年月日:2020年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:増田 真二,太田 啓之,和地 正明,下嶋 美恵,鈴木 崇之
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11574号, Conferred date:2020/9/25, 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	伊藤 道俊		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	増田 真二	准教授	審査員	鈴木 崇之	准教授
	審査員	太田 啓之	教授			
		和地 正明	教授			
		下嶋 美恵	准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「後生動物における内生 ppGpp の存在と機能に関する研究」と題し、細菌や植物のみで機能すると考えられていたセカンドメッセンジャー、グアノシン 4 リン酸 (ppGpp) が、動物にも存在することを明らかにしたもので、4 章で構成されている。

第 1 章では、本博士論文研究の背景を、これまでの ppGpp に関する研究の変遷と共に概説している。具体的には、1) 1960 年代に大腸菌をアミノ酸飢餓条件に晒すと細胞内に ppGpp が高蓄積することが発見されたこと、2) 細菌内の ppGpp の蓄積は、鉄欠乏、高温ストレス、酸化ストレス、暗処理、など様々環境変動に応じて誘導されること、3) ppGpp は、転写や翻訳、酵素活性の調節を行う細菌に普遍的に保存されたセカンドメッセンジャーとして機能し、その機構は緊縮応答と呼ばれていること、4) 2000 年代に ppGpp 合成酵素遺伝子が植物のゲノムに保存されており、葉緑体内の代謝制御に重要な働きをしていること、5) 動物のゲノムからは既知の ppGpp 合成酵素遺伝子は見つからないが、ppGpp 分解酵素と相同性のある遺伝子 *Mesh1* は発見されたこと、6) 最近 *Mesh1* が NAPD(H) の脱リン酸化酵素として働くことが報告されたこと、7) ppGpp が動物から検出された例はないこと、等から、ppGpp に依存した緊縮応答は、細菌や植物の環境適応に重要な働きをしているが、動物には存在しないと広く考えられていることを述べている。

第 2 章では、液体クロマトグラフィー質量分析系を用いて、動物からの ppGpp の検出を行った結果を述べている。まず過去に構築された植物からの ppGpp 検出・定量系を改良し、ショウジョウバエの幼虫・さなぎ・成虫からの ppGpp 検出を試みたところ、一定量の ppGpp が明確に検出されたことを報告している。無菌で生育させたショウジョウバエやヒト培養細胞からも ppGpp が検出されたことから、動物においても、細菌や植物同様、ppGpp が生理活性物質として機能している可能性が高いことを述べている。同様の解析を、ショウジョウバエの *Mesh1* 変異体と過剰発現体を用いて行ったところ、ppGpp 量がそれぞれ増加または減少していたことから、動物内の ppGpp 量は *Mesh1* によって制御されている可能性が高いことを報告している。また、枯草菌由来の ppGpp 合成酵素をショウジョウバエ中で過剰発現させると、ppGpp が過剰に合成され、細胞死をもたらすことを報告している。さらに、メタボローム解析の結果から、*Mesh1* の欠損・機能強化は、TCA 回路、ペントースリン酸経路、プリン塩基代謝、などに影響を及ぼすことを報告している。

第3章では、得られた結果を総括し、後生動物からも ppGpp が検出されること、Mesh1 が ppGpp 分解酵素として働いていること、等の結果を踏まえ、ppGpp の動物内における生理的役割を議論すると共に、そのセカンドメッセンジャーとしての機能モデルを提案している。

第4章では、本研究で確立した動物からの ppGpp の定量方法を含め、本研究で行われた実験・解析の方法が詳しく述べられている。

以上を要するに、本論文は、ppGpp とその代謝系が動物にも存在することを明確に示すと同時に、Mesh1 の新たな機能を明らかにしたものであり、理学上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。