

Title	大腸菌の環境変化に伴う遺伝子発現と増殖速度の調整に関する研究
Author(s)	松本, 悠希
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/34556">https://doi.org/10.18910/34556</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 松本 悠希 )	
論文題名	大腸菌の環境変化を伴う 遺伝子発現状態と増殖速度の調整に関する研究
論文内容の要旨	
<p>熱や飢餓といったストレス環境や抗生物質の投与といった細胞への負荷に対して、生物は一旦は増殖が停止するものの、その後増殖を回復させて適応することが知られている。とくに遺伝子発現の確率性を利用した適応機構である確率的スイッチングは、機構維持のためのコストの少なさや環境変化の種類を想定する必要がないことから重要視されるようになってきている。そこで本研究では、確率的スイッチングによる適応が環境ごとにどのように行われるのか、またその要因が何なのかを明らかにした。</p> <p>まず2章では確率的スイッチングにより環境適応する大腸菌株の構築を行った。構築株における確率的スイッチングの遷移確率は環境ごとに異なっていた。次に3章において構築した遺伝子回路の発現状態の遷移のしやすさが、環境ごとに何によって決定されているのかを調べた。一細胞レベルおよび集団レベルでの経時観察を行ったところ、環境ごとの遷移確率の差は増殖速度の低下に伴う遺伝子回路の発現量変化に起因していることが分かり、このとき遺伝子発現量と増殖速度の間には相関関係が見られた。こうした相関関係は、栄養制限環境や特定の遺伝子については先行研究で報告されているものの、どの程度一般性を持つのか明らかとなっていない。</p> <p>そこでこの相関関係が構築株で用いた遺伝子回路の他にどのような遺伝子・環境で見られるのかを検証するために、4章において大腸菌のゲノム上のすべての遺伝子に関して、遺伝子発現量と増殖速度の間の相関関係について検証した。高浸透圧、高温、飢餓という異なる応答を示す環境において、全遺伝子発現量の定量を行うトランスクリプトーム解析を行った。得られた発現データから、環境ごとの発現量変化が類似している遺伝子をクラスタリング解析によって求めたところ、大腸菌が持つ遺伝子のうち半数以上が、環境によらず遺伝子発現量と増殖速度の間に相関が見られるクラスターに分類された。</p> <p>本研究では、環境変化によって増殖速度が変わったとき遺伝子発現量が変わることによって確率的スイッチングにおける状態間の遷移確率が変化することを示した。これまでの研究は主として各遺伝子回路のプロモータ強度や遺伝子発現量をもとに、確率的スイッチングのダイナミクスが考えられてきた。本研究の結果から、確率的スイッチングのダイナミクスを理解するためにはそれらに加えて、増殖速度による遺伝子発現量変化を考慮する必要があるという新しい知見を得ることができた。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 松 本 悠 希 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	四方 哲也
	副 査	教授	松田 秀雄
	副 査	教授	清水 浩
	副 査	教授	若宮 直紀
	副 査	教授	前田 太郎
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>生物の細胞内では、様々な遺伝子が発現している。遺伝子の発現量は、確率的に変化しており、同一の遺伝情報をもつ細胞間でも大きく異なる発現状態を示すことがある。確率的スイッチングと呼ばれるこの発現変化の仕組みは、細胞集団を多様化させるため、予測不能な環境変化への生存確率を高めることや、細胞分化に役立っている。これらは、一個体や均一な細胞集団では生じない高度な集団レベルの生命現象である。確率的スイッチングの特性を理解し、応用することによって、集団レベルでの生存機構の開発や細胞分化の自在な制御など、より高度な細胞工学が可能になると考えられている。</p> <p>しかしながら確率的スイッチングの特性の理解は未だ十分とはいえない。たとえば、確率的スイッチングにおいては発現状態の形成に関わる遺伝子の発現量が重要となるが、各々の遺伝子の発現状態は環境ごとに大きく変化しうる。従って、環境変化の結果、確率的スイッチングの性質が変化し、集団の多様性に影響を及ぼすことが危惧される。そこで当該研究では、確率的スイッチングが環境ごとにどのように行われるのか、またその要因の解明がなされた。</p> <p>博士論文の2章では、増殖に関わる発現状態が確率的にスイッチする大腸菌株の構築が行われた。構築株における確率的スイッチングの遷移確率は環境ごとに異なっていたことから、3章では遷移のしやすさが環境ごとに何によって決定されているのかを明らかとされた。その結果、環境ごとの遷移確率および遺伝子発現量と増殖速度の間に相関関係が見られた。こうした相関関係がどの程度一般性を持つのか明らかでないことから、4章ではこの相関関係がどのような遺伝子・環境で見られるのかを検証がなされた。異なる3種類の環境において全遺伝子発現量の定量を行い、環境ごとの発現量変化が類似している遺伝子をクラスタリング解析によって求めたところ、大腸菌が持つ遺伝子のうち半数以上が、環境によらず遺伝子発現量と増殖速度の間に相関関係が見られることが示された。</p> <p>以上から当該研究では生物が環境変化に曝されたとき、遺伝子発現量と確率的スイッチングの確率性が、増殖速度という単純な一つの指標に応じて変化していることを明らかとされた。この結果から、増殖速度変化に伴う遺伝子発現量の変化を考慮することで、環境変化時の確率的スイッチングのダイナミクスを理解し、予測しうることが示唆される。</p> <p>当該研究は、生物の持つ大規模な遺伝子発現量データに対して、情報科学的な手法を効果的に用いることで増殖速度と遺伝子発現量の量的な関係を抽出できている。また、その結果は、より高度な細胞工学の達成に繋がる基礎知見を与えており、生物情報科学に対して大きく貢献するものである。</p> <p>よって、当該研究は博士(情報科学)の学位論文として価値のあるものと認める。</p>			