The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Characterization of Biosynthetic Genes and a Resistance Regulatory Gene Involved in Virginiamycin S Biosynthesis in Streptomyces virginiae
Author(s)	Namwat, Wises
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44272
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【1】

氏　　名	Namwat, Wises（ナムワット　ウィシース）
博士の専攻分野の名称	博　士（工　学）
学　位　記　番　号	第　17191　号
学位授与年月日	平成14年4月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用生物工学専攻
学　位　論　文　名	Characterization of Biosynthetic Genes and a Resistance Regulatory Gene Involved in Virginiamycin S Biosynthesis in *Streptomyces virginiae* （*Streptomyces virginiae*における抗生物質Virginiamycin Sの生合成遺伝子および耐性に関する研究）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　原島　　俊 （副査） 教　授　小林　昭雄　　教　授　関　　達治　　教　授　室岡　義勝 教　授　卜部　　格　　教　授　塩谷　捨明　　教　授　福井　希一 教　授　吉田　敏臣　　教　授　金谷　茂則　　教　授　二井　將光

論　文　内　容　の　要　旨

Virginiamycin S（VS）は放線菌 *Streptomyces virginiae* によって合成される環状ペプチド系抗生物質であり、同時に生産されるマクロライド系抗生物質 virginiamycin M_1 と相乗的な効果によりグラム陽性菌に対して抗菌作用を示す。本論文は、VS 生合成遺伝子の機能解析および VS 耐性遺伝子の制御機構に関するものであり、緒言（第一章）、本論三章、総括（第五章）から構成される。

第一章では、本研究の背景と目的、およびその意義について記述した。

第二章では *S. virginiae* の VS 耐性遺伝子 *varS* 下流、約 6.0 kb の塩基配列を決定し、VS 生合成への関与が推測される5つの ORF（*varR*、*visA*、*visB*、*visC*、*visD*）を同定した。データベースによる相同性検索の結果 *varR* 遺伝子は制御タンパク質を、*visA*、*visB*、*visC*、*visD* 遺伝子は VS 生合成酵素をコードしているものと考えられた。また *visA*-*visB* と、*visC*-*visD* はオペロンを形成しており、それらは共に VS 生産時期の2時間前でのみ転写されていたことから、*visA*、*visB*、*visC*、*visD* 遺伝子は VS 構造遺伝子であることが強く示唆された。

第三章では第二章で見出された *visA* 遺伝子に着目し、その機能解析を行った。大腸菌を宿主とする発現系を構築し、それより精製した組換え VisA を用いて酵素学的解析を行った。その結果、*visA* は L-lysine 2-aminotransferase をコードしていることが判明した。また、*S. virginiae* の *visA* 遺伝子破壊株を構築し、*visA* 欠損株の表現型解析を行ったところ *visA* 欠損株は VS を生産しないことが示された。さらに、欠損株に 3-hydroxypicolinic acid（3-HPA）を添加したところ VS 生産が回復したことから、VisA は VS 生合成の初発物質である 3-HPA の生産に関与していることが明らかとなった。

第四章では VS 耐性遺伝子 *varS* の発現を制御している *varR* の機能解析を行った。大腸菌で発現させた組換え VarR（rVarR）は DNA 結合能を有しており、*varS* 上流領域の-35、-10 配列を含んだ部位に結合することが明らかとなった。さらに、rVarR の DNA 結合能は VS との結合によって特異的に消失することも示された。

最終章において本論文の内容を要約し、結論を述べた。

論文審査の結果の要旨

本論文では、放線菌 *Streptomyces virginiae* より抗生物質 Virginiamycin S の生合成遺伝子群を単離し、前駆体生合成の初発酵素について性格決定を行っている。さらに、VS 耐性遺伝子に対する新たな転写制御遺伝子を見出し、その産物が関与する新規発現制御機構を明らかにしている。

以上のように、本論文は、Virginiamycin S 生合成に関わる遺伝子群について性質決定を行った。ここにおいて得られた知見は、放線菌抗生物質の生産性向上及び新規誘導体の合成に大きく貢献するものであり、よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。