The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Characterization and Functional Analysis of Genes Involved in Virginiamycin Biosynthesis from Streptomyces virginiae
Author(s)	パルサワット, ナティカ
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48627
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

【11】

氏　　名	Nattika Pulsawat（ナティカ パルサワット）
博士の専攻分野の名称	博　士（工　学）
学　位　記　番　号	第　２１５６８　号
学位授与年月日	平成 19 年９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 and Functional Analysis of Genes Involved in Virginiamycin Biosynthesis from *Streptomyces virginiae* （放線菌 *Streptomyces virginiae* におけるバージニアマイシン生合成に関わる遺伝子群の機能解析）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　仁平　卓也 （副査） 教　授　原島　　俊　　教　授　金谷　茂則　　教　授　卜部　　格 教　授　福井　希一　　教　授　小林　昭雄　　教　授　大竹　久夫 教　授　塩谷　捨明

論　文　内　容　の　要　旨

本論文は、院内感染症治療薬シナリシッドの原料であるバージニアマイシンの生合成機構について、遺伝子レベルで解析を行い、生合成酵素またはその発現調節をおこなう制御因子の機能を解明し、複雑な化学構造をとるバージニアマイシンの機能改変への可能性やまたその生産性向上について論じたものであり、全体を５章で構成している。

第１章は、緒論であり、抗生物質耐性菌とその克服方法の可能性を述べ、抗生物質耐性菌に対する有効な薬剤の１つであるストレプトグラミン系抗生物質の諸性質やその酵素学的生合成機構について論じた。次に、ストレプトグラミン系抗生物質の大半は、土壌微生物である放線菌が二次代謝産物として産生することから、放線菌二次代謝における生産調節制御因子に関する研究状況について述べた。

第２章では、２種類の化合物の混合物であるバージニアマイシンのうち、バージニアマイシン M の生合成初発段階を司る酵素をコードする *bkdAB* 遺伝子の同定とその機能解析をおこなった。*bkdAB* 遺伝子が、バージニアマイシン生産を調節する転写制御因子群の近傍に位置し、転写オペロン構造をとっていることを明らかにした。また、その遺伝子機能破壊株の表現型解析から、*bkdAB* 遺伝子がバージニアマイシン M の生合成のみに関与していることを明らかにした。

第３章では、バージニアマイシン生合成機構の全貌を知るために、*bkdAB* 遺伝子の下流に発見したバージニアマイシン生合成遺伝子クラスターの大部分を取得した。このクラスターには、バージニアマイシン M 生合成遺伝子のほとんどと、また異なる化学構造をとるバージニアマイシン S の生合成遺伝子の一部分が含まれていた。加えて、これらの遺伝子の転写発現が特定の生産調節因子によって制御されていることを明らかにした。

第４章では、第３章で同定したバージニアマイシン生合成遺伝子クラスター内に新たに発見した２つの推定転写制御因子の機能に注目し、バージニアマイシン生合成機構における役割を解析した。これらの機能は、バージニアマイシン M または S のそれぞれの生合成機構に特有なものであり、その制御方式も異なっていることを示した。

第５章は、結論であり、本研究で得られた諸結果を総括した。また、本成果をもとにした新規薬剤の開発の可能性や遺伝子工学的手法による既知薬剤の機能改変などに対する合理的なデザイン方法について述べた。

論文審査の結果の要旨

現在、さまざまな抗生物質の存在が人類の生活に貢献している一方、抗生物質耐性菌の出現が近年、臨床現場を中心に問題となっており、耐性菌に対する有効な薬剤の開発が必須である。その開発において、既知薬剤の効果を遺伝子工学的手法により改良する方法が注目を浴びている。本論文では、臨床現場で問題となっているバンコマイシン耐性菌に効果を示すシナリシッドの原料であるバージニアマイシンに焦点をあて、その生合成メカニズムについて遺伝子レベルで機能解析をおこなったものである。得られた知見を要約すると以下の通りである。

1）バージニアマイシン成分のうち、バージニアマイシン M における初発生合成段階を触媒する酵素の存在を見いだしている。また、この酵素の発現量の遺伝子工学的操作から、バージニアマイシン M の生産量増大に成功している。

2）バージニアマイシン M 生合成遺伝子の大部分かつ、もうひとつの成分であるバージニアマイシン S 生合成遺伝子の一部の取得に成功しており、特殊な構造をもつバージニアマイシン M と S の生合成メカニズムを遺伝子レベルで初めて明らかにしている。

3）バージニアマイシンの生産を調節する新規転写制御因子の機能を明らかにしている。この転写制御遺伝子群が支配する、または支配される制御カスケードは、既存の抗生物質生産制御メカニズムとは異なるという新しい知見を得ている。

以上のように、本論文では、あらたな院内感染症治療薬の開発に必要と考えられる遺伝子レベルの基礎的情報を集めるために、バージニアマイシン生合成に寄与する生合成酵素そのものや、そのまた制御因子に関するさまざまな知見が示されている。本研究で得られた成果は、新規薬剤の開発や既知抗生物質の生産性向上などにインパクトある影響を与えるものと期待される。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。