

## 審査の結果の要旨

氏名 信里綾香

本研究は、実験から得られた、制限修飾遺伝子が「動く遺伝子」であるという仮説を検証するため、*Helicobacter pylori* の二株における制限修飾遺伝子およびその周辺の配列を比較・解析したものであり、下記の結果を得ている。

### 1. 多型と水平伝達

公表されている *Helicobacter pylori* (ピロリ菌) の二株の全ゲノムシーケンスから、制限修飾遺伝子ホモログをホモロジー検索、モチーフ検索などによって洗い出した結果、それぞれの株に、59個の制限修飾遺伝子ホモログが同定された。このうち片方の株のみに特異的な制限修飾遺伝子ホモログがそれぞれ11個ずつあり、多型を示していた。これら修飾遺伝子ホモログについて、様々な細菌の修飾遺伝子をまじえたマルチプル・アラインメントを進化系統樹の形に作成した。さらに、これらの修飾遺伝子が発見された宿主である細菌の、16S rRNA の系統樹と比べたところ、*Helicobacter pylori* の修飾遺伝子ホモログが様々な細菌に見られ、細菌界と古細菌界の修飾遺伝子の多様性をカバーしていることが示された。各遺伝子のコドン3番目のGC含量を解析したところ、*Helicobacter pylori* の制限修飾遺伝子には、保存されている遺伝子の集団から大きくずれているものが見られた。これは、比較的最近、他の離れた細菌ゲノムから水平移動してきた可能性が考えられる。さらに、いくつかの制限修飾遺伝子の水平伝達の可能性は、コドン使用の偏りの解析からも示唆された。

### 2. 「長い標的重複を伴う挿入」

*Helicobacter pylori* の二株のゲノムにおいて、制限修飾遺伝子周辺のゲノム配列を、blast を用いて DNA レベルで詳細に比較検討したところ、制限修飾遺伝子が挿入された痕跡であると推測される多型パターンが見つかった。これは、親ゲノムに制限修飾遺伝子が挿入して標的となる配列が重複されるという機構で説明できた。この「長い標的配列のくり返しを伴う制限修飾遺伝子挿入」は、制限修飾遺伝子が「動く遺伝子」であることの裏付けとなるものであった。さらに、これと似た構造は、挿入される遺伝子の固まりが *cag* pathogenicity island など制限修飾遺伝子以外の場合や、他のゲノム間での比較 (*Neisseria meningitidis* と *Neisseria gonorrhoeae*) でも発見され、細菌の新しい遺伝子移動の機構と考えられた。

### 3. 利己的転移モデル

これらの挿入パターンは、制限修飾遺伝子による分離後宿主殺しに結びつけた次のようなモデルで説明できる。制限修飾遺伝子が染色体から取り除かれるなどしてその発現が妨げられると、DNA 複製フォークの通過後にできる娘染色体上の制限修飾サイトがメチル化によって保護しきれなくなり、染色体の制限酵素による切断が始まる。「長い標的配列のくり返しを伴う制限修飾遺伝子挿入」の場合、その断端を宿主が再結合すれば、染色体の部分重複が生じる。この時、そこに問題の制限修飾遺伝子を持つ DNA 断片が挿入されれば、制限修飾遺伝子の両側を重複が挟む形になる。修飾遺伝子の発現によってゲノムは再びメチル化され、制限酵素によるゲノムの攻撃は終わる。

以上、本論文では、二株の *Helicobacter pylori* ゲノムにおいて制限修飾遺伝子に注目した配列の詳細な比較検討から、これまで実験結果から提唱されてきた制限修飾遺伝子が長短二つのスケールで「動く遺伝子である」という仮説の裏付けがなされた。さらに、制限修飾遺伝子が様々なゲノム多型に連鎖していることから、ゲノム再編に深い関わりを持つことが示唆された。これは細菌病原性とゲノム進化の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。