

## 審査の結果の要旨

氏名 李 燕

本論文は、黄色ブドウ球菌の DNA 複製の開始段階に必須の役割を果たしている 3 つのタンパク質、DnaD, DnaB, 及び DnaI に関する遺伝学的研究である。黄色ブドウ球菌はヒトに対する感染症菌として临床上重要な意味をもつ細菌である。特に細菌、多剤耐性となったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による感染が大きな問題となっている。MRSA に対して最後の特効薬とされてきたバンコマイシンに対して耐性を獲得した、VRSA と呼ばれる黄色ブドウ球菌が分離されたという報告がなされ、新規抗菌剤の開発が緊急の社会的要請となっている。

抗菌薬の開発に当たって、細菌の増殖に必須な過程を司る酵素タンパク質を同定することは重要である。DNA 複製は細菌の増殖に必須であり、数多くのタンパク質が関与する過程であることが大腸菌を材料とした遺伝学的並びに生化学的解析により明らかにされてきた。しかしながら、黄色ブドウ球菌については、DNA 複製機構に関する分子レベルでの知見はきわめて限られている。このような状況にあって、論文申請者は、黄色ブドウ球菌の DNA 複製に関する遺伝学的研究の基礎となる変異株の分離方法を確立し、さらに分離された変異株の中から、DNA 複製開始にあずかると予想された 3 つのタンパク質の変異株を選択して、それらの性状を解析した。

本論文は 4 つの章から構成されている。第 1 章では、黄色ブドウ球菌の染色体 DNA 複製の温度感受性変異株の分離並びに同定について、第 2 章、第 3 章、第 4 章では、それぞれ黄色ブドウ球菌の *dnaD*、*dnaB*、*dnaI* 遺伝子の温度感受性変異株について、論文提出者による研究成果が述べられている。

第 1 章において申請者は、黄色ブドウ球菌の DNA 複製に関する遺伝変異株の取り扱いに関して述べている。変異原処理した多数の候補株の中から、DNA 複製の変異株を選別し、その変異部位を遺伝子の塩基配列のレベルで決定する具体的方法が記述されている。特に本論文において強調されているのは、ファージトランスダクションによる、温度感受性を支配する遺伝子領域の決定方法である。従来、大腸菌の遺伝学においては、ファージトランスダクションにより変異部位を他の株に移す方法が確立されていた。しかしながら、黄色ブドウ球菌を使った遺伝学においてはこの点が軽視されており、変異と形質の因果関係に疑問が残る場合が数多く見られた。申請者はこの問題を解決するために、黄色ブドウ球菌におけるファージトランスダクションを確立し、DNA 複製の研究に有効であることを実

証した。

第2章、3章、及び4章においては、それぞれ *dnaD*、*dnaB*、及び *dnaI* 遺伝子の温度感受性変異株の性質を検討した結果、並びにそれに基づいたそれぞれの遺伝子産物の機能に関する予測が述べられている。本論文では、フローサイトメトリーによる複製開始及び伸長における異常をモニターする方法を用いて、それぞれの変異株が、非制限温度下で示す DNA 複製の異常を考察している。例えば、*dnaD* 遺伝子の変異株については、DNA 複製の開始段階及び伸長段階の両方において異常を示すものが発見された。この結果は、*dnaD* 遺伝子の産物である DnaD タンパク質が、DNA 複製の開始及び伸長の両方に必要不可欠な機能を果たしていることを初めて示したものである。

以上、李燕の論文は、ヒトの病原性細菌である黄色ブドウ球菌の DNA 複製について、その分子機構を明らかにする方法論を開拓するとともに、重要な新知見を加えたという点で遺伝学的、分子生物学的、並びに、生物薬学の分野に貢献したと考えられる。したがって、李燕に対して博士（薬学）の学位を授与することが適当であると結論した。