

## 審査の結果の要旨

氏名 市橋伯一

リン脂質は生体膜の構成因子であり、その機能に関する理解は、薬学領域にとどまらず、生物全般の重要な課題となっている。申請者は、黄色ブドウ球菌のリジルホスファチジルグリセロール(LPG)が温度や塩濃度という、環境変化に対して変化することに着目し、その生理的意義について研究した。

申請者の論文は、下記の各章から構成されている。第一章(序論)では、申請者がなぜ黄色ブドウ球菌という細菌のリン脂質を研究対象に選んだのかが述べられている。申請者は、細菌の増殖制御に関する研究が、人類にとっての主要な疾患である細菌感染症の治療に役立つと考えた。また、細菌は最も単純な生命であり、細菌の増殖制御の理解は基礎生物学の発展に大きく寄与すると考えた。

第二章において申請者は、リン脂質組成変化が細胞壁の分離において重要な役割について述べている。すでに、いくつかの細菌で、環境変化や増殖期に対応して、リン脂質の頭部の組成が変化することが報告されている。黄色ブドウ球菌において、膜のリジルホスファチジルグリセロールの含量は、培地中の環境変化により大きく変化する。そこで著者は、リジルホスファチジルグリセロールが増加する高温や低塩濃度条件におけるリジルホスファチジルグリセロール欠損黄色ブドウ球菌変異株の表現型を解析した。その結果申請者は、高温かつ低塩濃度のリジルホスファチジルグリセロール欠損株では増殖、細胞壁の分離ができなくなることを見いだした。この条件で、リジルホスファチジルグリセロール欠損株では細胞壁の分離に重要なペプチドグリカン分解酵素活性、合成速度が低下していた。外から精製されたペプチドグリカン分解酵素を加えることにより、リジルホスファチジルグリセロール欠損株の細胞壁の分離、増殖が回復した。これらの結果から、申請者は、リジルホスファチジルグリセロールは、高温や低塩濃度環境における細胞の分離、増殖に必要なだと結論した。さらに著者らは、野性株の黄色ブドウ球菌における低塩濃度でリジルホスファチジルグリセロール含有率が上昇するのに伴い、ペプチドグリカン分解酵素の活性が上昇することを見出し、さらに、この活性上昇にはリジルホスファチジルグリセロールの上昇が重要であることを示した。この結果は、リジルホスファチジルグリセロール含有率がペプチドグリカン分解酵素の活性制御に重要であることを示唆している。

第三章において申請者は、リジルホスファチジルグリセロールの黄色ブドウ球菌の病原性に対する役割を論じている。申請者は、リジルホスファチジルグリセロール欠損株では、ペプチドグリカン分解酵素だけではなく、黄色ブドウ球菌の病原性に関与するプロテイン A、腸管毒素 B、溶血毒素 の発現量が低下していることを見出し、リジルホスファチジルグリセロールは病原性因子の発現にも関わることを示した。

第四章で申請者は、リジルホスファチジルグリセロールと DNA 複製開始タンパク DnaA との関わりについて論じている。申請者は申請者自身の修士論文において、リジルホスファチジルグリセロールは *in vitro* で DNA 複製開始タンパク DnaA の再活性化を阻害することを述べている。本論文では、DNA 複製に対するリジルホスファチジルグリセロール含有率の影響について検証した結果を述べている。すなわち、リジルホスファチジルグリセロール欠損株では、染色体の複製開始点をもつプラスミド(oriC プラスミド)のコピー数が上昇することを申請者は明らかにし

た。また、このコピー数上昇は、DnaA の再活性化によることを示唆する知見が得られている。したがって、リジルホスファチジルグリセロール含有率は DnaA の再活性化を介して DNA 複製開始にも関与することが示唆された。

第五章では、申請者が明らかにした、リジルホスファチジルグリセロール含有率変化の役割について述べられている。リジルホスファチジルグリセロールは環境変化に対応したペプチドグリカン分解酵素の発現、病原性因子の発現、そして DNA 複製開始因子の活性に影響を与えた。申請者は、この影響が黄色ブドウ球菌が宿主体内に侵入するときに重要になることを指摘している。皮膚表面や外界から宿主体内に侵入する際には、塩濃度、温度が変化する。申請者は、黄色ブドウ球菌はその変化を感じ取って、リジルホスファチジルグリセロール含有率を変化させ、細胞壁分離を制御して菌の拡散を調節したり、病原性因子発現を制御したり、DNA 複製開始を制御して増殖を調節していると予想している。

以上、申請者が提出した論文は、黄色ブドウ球菌のリジルホスファチジルグリセロールの環境適応についての機能について、これまでは明らかにされていなかった生理的意義について明らかにした点で、細菌学、遺伝生化学、分子生物学に対する貢献が認められる。よって申請者は、博士（薬学）の学位を受けるにふさわしいと認めた。