

論文審査の結果の要旨

氏名 中木戸 誠

本論文は、黄色ブドウ球菌の膜表面に存在する機能未知蛋白質である EbpS について、*in vitro* および *in vivo* の実験を組み合わせることによってその機能および作用機序を明らかにすることを旨とした。

本論文は全 4 章から成り、第 1 章は本論文の序論である。

第 2 章では、大腸菌発現系を用いて EbpS およびその部位欠損体を組換え蛋白質として調製し、種々の生化学的解析を行うことで EbpS の分子特性について解析している。その結果、EbpS が通常水溶液中で特定の三次構造を持たない天然変性蛋白質であり、その状況に応じて様々に構造を変化させること、また、EbpS が亜鉛イオンに関連した機能を有していることを示唆する結果を示している。

第 3 章では、第 2 章の実験結果に基づき、微生物を用いた EbpS の機能解析を行っている。黄色ブドウ球菌の EbpS 遺伝子を破壊することにより、黄色ブドウ球菌の増殖速度が著しく低下した。この増殖速度の低下は特定濃度域の亜鉛イオン存在下において顕著であり、その亜鉛イオン濃度がヒト血漿中の亜鉛イオン濃度にほぼ一致することから、EbpS が周囲の亜鉛イオン濃度を感知し、適切な遺伝子発現を調節する亜鉛イオン濃度センサーとしての機能を担っている可能性を示唆する結果を示している。宿主細胞への付着能を強く抑制した化膿レンサ球菌に EbpS を強制発現させることにより、ヒト細胞への付着能が大幅に亢進したことから、EbpS は菌の宿主細胞への付着にも寄与していることが示された。また、この EbpS の強制発現に伴う付着能の亢進は亜鉛イオン存在下では見られなかったことから、上述の亜鉛イオン濃度センサーとしての機能と付着因子としての機能は同時に発揮することはできないことが明らかとなった。さらに、EbpS を強制発現させた化膿レンサ球菌の培地中に鉄イオンを添加することにより、非強制発現株では見られなかった菌体の凝集が確認された。このことより、EbpS は鉄イオン存在下における菌

体の凝集という機能をも同時に有する可能性が示された。

以上の結果について、第 4 章で総括している。

以上本研究では組換え蛋白質を用いた生化学的手法を用いた解析と微生物を用いた細菌学的手法を用いた解析の実験を組み合わせることにより、機能未知であった黄色ブドウ球菌膜表面蛋白質 EbpS の機能およびその作用機序について多くの知見を与えた。これらの成果は、黄色ブドウ球菌の感染対策へと貢献することが期待されるとともに、今後の天然変性蛋白質に関する研究にも貢献することが期待されることから、高く評価できる。

従って、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。