

論文審査結果の要旨

氏 名： 吉田 健人

学位の種類： 博士（薬学）

学位論文名： ストレス下におけるポリアミンの生理的役割

審査委員（主査）： 柏木 敬子

（副査）： 増澤 俊幸

（副査）： 細川 正清

（副査）： 梶渕 泰宏

本論文は、生理活性物質であり、生物界に幅広く存在する細胞増殖因子であるポリアミンのストレス下における生理的役割の解明を目的とした論文である。

ポリアミンは生物に普遍的に存在しており、これまでに 20 種以上のポリアミンが同定されている。一般的に大腸菌などの原核生物ではプトレッシン及びスペルミジンが多く含まれているが、原核生物の中にはスペルミジンではなく、ノルスペルミジンやホモスペルミジンなどのスペルミジン構造類似体を有するものも存在する。これらポリアミンは、細胞内において mM オーダーで存在し、主に核酸、特に RNA に結合し、その構造を変化させることで特定蛋白質の合成を翻訳レベルで促進する。このようにポリアミンにより翻訳レベルで合成促進される蛋白質をコードする遺伝子群は“ポリアミンモジュロン”と命名され、大腸菌において 17 種同定されている。従って、ポリアミンは、特定の蛋白質合成を翻訳レベルで促進することで、種々の外的ストレスからの抵抗性を向上させ、対数増殖期及び定常期において大きな役割を果たすことが示唆されている。そのため、本研究では更なるストレス下におけるポリアミンの生理的役割を明らかにするため、1) 酸化ストレス下での大腸菌におけるポリアミンの生理機能の解析、及び 2) スペルミジン構造類似体による高温適応機構の解明を行った。

1) 大腸菌においてポリアミンは酸化ストレスを軽減することを明らかにし、新たに酸化ストレスの除去に寄与するポリアミンモジュロンとして *soxR*、*emrR* 及び *gshA* の 3 種を同定した。ポリアミンは、これら 3 種の新規ポリアミンモジュロン及び既知のポリアミンモジュロンである *rpoS* の蛋白質発現を翻訳レベルで促進し、カタラーゼやスーパーオキシドジスムターゼ、グルタチオンなどの抗酸化酵素や抗酸化物質の合成を調節することで、酸化ストレスへの抵抗性を向上させることを明らかにした。

2) 高温下においては、スペルミジン構造類似体の中でもホモスペルミジンが細胞増殖を促進することを見出した。また、ホモスペルミジンは他のスペルミジン構造類似体と比較し、細胞内に多く取り込まれること、また、その取り込み機構について明らかにした。さらにホモスペルミジンは、ポリアミンモジュロン mRNA の構造をより効果的に変化させ、蛋白質合成を翻訳レベルで促進し、種々の遺伝子発現を制御することで、熱ストレスへの抵抗性を向上させることを明らかにした。

本論文は、薬剤耐性や日和見感染などに寄与する原核生物におけるストレス除去にポリアミンが関与する生化学、病態生化学の基礎的な知見を見出しており、医療応用にも繋がる価値ある博士論文である。

本学教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、吉田健人君に博士（薬学）を授与することが決定された。