

氏名（本籍）	黒川 真臣
学位の種類	博士（ 学術 ）
学位記番号	博 甲 第 9876 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	大腸菌における遺伝情報の欠落が増殖に及ぼす影響の網羅的分析

主査	筑波大学准教授	博士（生命科学）	應 蓓文
副査	筑波大学教授	博士（農学）	中村 顕
副査	筑波大学教授	博士（農学）	高谷 直樹
副査	筑波大学教授	博士（工学）	野村 暢彦

論 文 の 要 旨

本論文で著者は、遺伝情報と細胞増殖の関係を理解するために、個々の遺伝子を欠失させた大腸菌ライブラリー (Keio Collection) およびゲノム断片を欠失させた大腸菌29株 (KHK collection) を対象に、細胞増殖を網羅的に定量分析し、数理モデルの構築と普遍的法則の抽出を行った。該当論文は6章で構成されており、下記の通りに記述されている。

第1章では、研究背景および目的が述べられており、大腸菌の遺伝情報と細胞増殖の関係性を明らかにすることの意義と、遺伝子欠失株およびゲノム縮小株を研究対象とする重要性が論じられている。

第2章は、非必須遺伝子の欠失が大腸菌の細胞増殖に対して与える影響を定量的に評価し、細胞増殖の決定因子の理解を目的としている。このために、著者は3909株からなるKeio Collectionの増殖を網羅的に測定した。非必須遺伝子の欠失株の増殖速度と野生型株における対応する遺伝子の発現量の比較から、発現量の高い遺伝子ほど、欠失時に増殖速度がより低下することを明らかにした。さらに、個々の遺伝子の発現量と増殖に対する寄与度が、染色体上での遺伝子の配置と相関し周期性を持つことを明らかにした。これらの成果は、遺伝子の細胞増殖に対する寄与度を決定づける要因に対して、新たな知見を与えるものである。

第3章で著者は、ゲノムの部分的な欠失の長さが細胞増殖に与える影響を評価するために、この欠失が段階的に蓄積する形で構築されたKHK collectionのなかの29株の増殖を網羅的に測定している。その結果、ゲノムの縮小と増殖速度の低下が相関することを明らかにしている。さらに、貧栄養条件下では、ゲノムの縮小に伴う増殖速度の低下が顕著であることを明らかにしている。著者は次に、ゲノムの特徴と環境条件を用いて増殖速度を予測する数理モデルを構築し、ゲノムサイズ、ゲノム複製鎖長の対称性、培地の種類の3つの情報を用いて増殖速度を高精度に予測することを可能としている。本章の結果は、ゲノムの欠損長によって増殖速度が決定されることを明らかにし、ゲノムシステムの機能と細胞増殖の関係を理解するための知見を提供している。

第4章で著者は、ゲノム長、増殖速度、変異率の3者の関係を理解するために、第3章で用いたゲノム縮小株の突然変異率を測定している。その結果、ゲノムの縮小長に相関して変異率が上昇することを明らかにしている。さらに、ゲノム縮小株の実験進化を検討した結果、進化によって増殖速度が上昇し、変異率が低下することを示し、増殖速度と変異率の間に負の相関関係があることが明らかとなった。これらの成果は、生物進化の重要なパラメーターであるゲノムサイズ、増殖速度、変異率の間の関係性を理解するために重要な知見を提供するものである。

第5章は、ゲノムの縮小が大腸菌の適応環境の広さに対してどのように影響を与えるのか理解することを目的としている。このために著者は、様々な培地中でのゲノム縮小株の増殖を測定した。著者は、培地成分の濃度変化に対する増殖速度の影響の受けにくさをロバスト性と定義し、考察を進めている。ま

ず、ゲノムの縮小長とロバスト性との相関分析を行い、ゲノムが縮小するに伴って炭素源、窒素源、硫黄源に対するロバスト性が低下することを明らかにしている。次に、約1,000世代の実験進化を実施した結果、野生型株では実験進化に伴いロバスト性が上昇しないのに対して、ゲノムが縮小株では顕著にロバスト性が上昇することを明らかにしている。特に、炭素源や硫黄源などの必須栄養成分においては、実験進化によるロバスト性の上昇とゲノム縮小の間に有意な正の相関関係を明らかにしている。本章の結果は、ゲノムサイズの変化と適応環境の広さという自然界における生物進化の重要なパラメーターの関係性の理解に貢献している。

第6章では、本論文を総括し各章の結果のつながりを述べ、本研究で明らかにしたことが細菌のゲノム進化の理解に対してどのように貢献することができるのかが考察されている。

審 査 の 要 旨

本論文は、遺伝情報（ゲノムや遺伝子）、細胞増殖、進化能、ロバスト性といった生命の基本現象を表すグローバルパラメーターに対して、実験と数理の両面から探索し、パラメーター間における普遍的な相関関係を導いた点で学術的価値は高い。また、これらのパラメーターを生命現象の定量的指標として着目し、普遍的な法則やパターンを抽出した点は独創的である。これらの成果は、システム生物学や合成生物学分野において、膨大な実験データおよび貴重な理論的見解を提供し、生命（細胞）をシステムとして理解するために大きく貢献するものである。

令和 3年 1月 29日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。