

Guanosine 5' -diphosphate 3' -diphosphateと細菌 の細胞分裂

山口, 孝治

<https://hdl.handle.net/2324/1654980>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	山口 孝治			
論文名	Guanosine 5'-diphosphate 3'-diphosphateと細菌の細胞分裂			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	柳 雄介
	副査	九州大学	教授	林 哲也
	副査	九州大学	教授	伊藤 隆司

論文審査の結果の要旨

1981年、*Salmonella Paratyphi A* の臨床分離株であるS602株がアンモニウム塩を含んだ寒天培地上で、分裂が阻害され「フィラメント化」を起こすことが報告された。申請者は、このS602株のフィラメント化のメカニズム解明を目的とし、本研究を行った。まず、フィラメント化したS602株では、分裂に必須の過程である細胞分裂タンパクFtsZによる分裂部位でのZ-ring形成が阻害されていることを明らかにした。また、S602株はフィラメント化しない3P243株と比較して、浸透圧ストレスや酸化ストレスに対する非常に高い感受性がみられ、S602株にはこれらのストレス耐性に重要な σ ファクターSをコードする*rpoS* 遺伝子にナンセンス変異があることを明らかにした。この変異復元株ではアンモニウム塩によるフィラメント化が抑制されたが、3P243株にS602株と同様の*rpoS* 変異を起こした株ではフィラメント化が起こらなかった。よって、S602株のフィラメント化には*rpoS* 変異以外の原因因子が存在することが強く示唆された。

細菌が飢餓ストレスに暴露されると、様々なストレスに順応するため、リボソーム上でRelAによってATPとGDPから、guanosine 5'-diphosphate 3'-diphosphate(ppGpp)が合成されることが知られている。申請者は、NH₄Clの添加によりS602株のppGpp濃度が低下すること、S602株は*rpoS* 変異復元株よりもppGpp濃度が低いことを明らかにした。さらに、RelA過剰合成(S602株+pREL101)やSerine hydroxamate添加による細胞内ppGpp濃度の上昇が、フィラメント化したS602株のZ-ring形成と菌体分裂を促進することを明らかにした。これらの所見により、S602株のフィラメント化は、*rpoS* 変異と大量のNH₄Clによる細胞内ppGpp量の低下によって起こる、Z-ring形成阻害が原因であることが示唆された。

一方でRelAを過剰合成することにより3P243株の細胞内ppGpp濃度を上昇させた株では、Z-ring形成阻害による増殖抑制が起こった。さらにin vitroでFtsZタンパクをGTPとともにインキュベートした場合、直線状のFtsZの集合体を形成することが知られているが、ppGppとともにインキュベートすると、GTPの場合とは明らかに異なるらせん状の集合体が形成された。また、GTPとの結合能力が低下した変異型FtsZ(N207C)では、GTPだけではなく、ppGppによる集合体形成も抑制され、さらにppGppによるらせん状のFtsZ集合体はGTPを加えても直線状に変化することなく、らせん型を維持することが明らかとなった。これら結果から、ppGppはGTPとの競合的な阻害作用により、Z-ring