

|         |   |
|---------|---|
| 氏 名     | 宗友 荘介   |
| 授与した学位  | 博士  |
| 専攻分野の名称 | 医学  |
| 学位授与番号  | 博 甲第 7361 号   |
| 学位授与の日付 | 2025年9月25日  |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻<br>(学位規則第4条第1項該当)  |
| 学位論文題目  | Examination of yield, bacteriolytic activity and cold storage of linker deletion mutants based on endolysin S6_ORF93 derived from <i>Staphylococcus</i> giant bacteriophage S6<br>(ブドウ球菌巨大ファージ S6 由来エンドライシン S6_ORF93 のリンカ一短縮変異体における生産性、溶菌活性および冷所保存性の検討) |
| 論文審査委員  | 教授 本田知之 教授 山元英崇 教授 大塚文男   |

#### 学位論文内容の要旨

メチシリン耐性ブドウ球菌属は、有効な抗菌薬が限られているため、医療・獣医療で課題となっている。エンドライシンは、触媒ドメインとペプチドグリカン結合ドメインがリンカ一で結合したペプチドグリカン分解酵素で、新規抗菌薬として期待されている。近年、酵素の特性(生産性、活性など)には、ドメイン間のリンカ一が影響することが示され始めている。本研究では、ブドウ球菌巨大ファージ S6 のエンドライシン S6\_ORF93(ORF93)を用いて、リンカ一の短縮がエンドライシンの特性に与える影響を調べた。大腸菌発現系を用いて、野生型 ORF93 およびリンカ一短縮変異体(リンカ一を 5 アミノ酸ずつ削除した変異体、それぞれ ORF93-Δ05・10・15・20)を作製した。ORF93-Δ15 は、最も高い生産性と溶菌活性を示した。冷所保存性は、リンカ一の影響は軽微であった。以上の結果より、エンドライシンの研究開発にはリンカ一長の検討が重要であることが示された。

#### 論文審査結果の要旨

メチシリン耐性ブドウ球菌属は、有効な抗菌薬が限られているため、医療・獣医療で課題となっている。エンドライシンは、触媒ドメインとペプチドグリカン結合ドメインがリンカ一で結合したペプチドグリカン分解酵素で、新規抗菌薬として期待されている。近年、酵素の特性には、ドメイン間のリンカ一が影響することが示され始めている。本研究で本研究者は、ブドウ球菌巨大ファージ S6 のエンドライシン S6\_ORF93(ORF93)を用いて、リンカ一の短縮がエンドライシンの特性に与える影響を調べた。

大腸菌発現系を用いて、野生型 ORF93 およびリンカ一短縮変異体(リンカ一を 5 アミノ酸ずつ削除した変異体、それぞれ ORF93-Δ05・10・15・20)を作製した。ORF93-Δ15 は、最も高い生産性と溶菌活性を示した。冷所保存性は、リンカ一の影響は軽微であった。以上の結果より、エンドライシンの研究開発にはリンカ一長の検討が重要であることが示された。

委員からは、ライシンの特異性についてや治療実用化への妨げ、MRSA への効果などについての質問があった。本研究者は、SH3 が特異性を決めることが、抗体産生が妨げであること、MRSA には効果を認めたことなどの確な回答を行った。

本研究は、ブドウ球菌巨大ファージ S6 由来エンドライシン S6\_ORF93 のリンカ一短縮変異体における生産性、溶菌活性および冷所保存性について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。