


論文題目 酸化によるゲノム損傷を防御する大腸菌MutTおよびヒトMTH1の
構造生物学的研究

審査内容 本論文は、通常生命活動で生体内に生じる活性酸素によるゲノムの酸化損傷をDNA複製の原料である変異原ヌクレオチドを加水分解することにより防御する大腸菌MutTおよびヒトMTH1の基質特異性発現機構、並びにMutTの加水分解反応過程を主にX線結晶構造解析法を用いて構造生物学的に解明したものである。

MutTでは、MutTタンパク質、必須金属イオンや生成物8-oxo-dGMP複合体などのX線結晶構造解析を行い、MutTは基質結合に伴い大きな構造変化をおこし、8-オキソグアニンヌクレオチドの安定なSynコンホメーションとN7-H、O8原子を厳密に認識することで通常のグアニンヌクレオチドと比べ約20000倍という高い親和性を獲得していることを明らかにした。一方、幾つかの酸化プリンヌクレオチドを認識するという幅広い基質特異性をもつMTH1では、異なる3種の基質酸化プリンヌクレオチドとの複合体のX線結晶構造解析を行い、MTH1のもつ幅広い基質特異性は、化学構造の異なる基質によって基質認識部位に存在する2つのアスパラギン酸のプロトネーション部位を変えることで獲得されていることを見出した。これは酵素における全く新しい幅広い基質特異性発現機構である。さらに、低温トラップ法を用いた動的蛋白質結晶学により、MutT結晶内の8-oxo-dGTPの加水分解反応を時間分割で追跡し、Mnイオンの配位に伴い、求核攻撃を行う水分子が活性化され、8-oxo-dGTPのPβ原子へ求核攻撃する反応過程の可視化に成功したが、加水分解反応過程を結晶学で捉えた稀な意義ある成果である。

以上述べたような理由から、本論文は博士(乙)の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 機能分子構造解析学分野 教授 山 縣 ゆり子 

審査委員 医療薬剤学分野 教授 丸 山 徹 

審査委員 生命分析化学分野 教授 森 岡 弘志 

審査委員 構造機能物理化学分野 准教授 黒 崎 博雅 