

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	水田 敏史
審査委員	委員長 _____ 河田 康志 _____ 印 委員 _____ 築瀬 英司 _____ 印 委員 _____ 大城 隆 _____ 印 委員 _____ 溝端 知宏 _____ 印 委員 _____ _____ 印
論文題目	シャペロニン GroEL の構造変化に伴う動的プロセスに関する研究
審査結果の要旨	<p>シャペロニン GroEL は大腸菌の生存に必要不可欠なタンパク質であり、細胞内では他のタンパク質の不可逆凝集(アグリゲーション)を抑制し、正しい立体構造形成を促している。GroEL はこの役割を果たす際に不安定な構造を持つ変性タンパク質を自身の構造内に一時的に内包・隔離し、その構造を安定化している。このような効果を発現するシャペロニン GroEL は7個の GroEL サブユニットがリング状に会合し、このリングが2つ背中合わせで会合した14量体ダブルリング構造を形成している。GroEL はこの独特な構造によって、変性分子の隔離をより完全なものとするために補助シャペロニン GroES と会合し、3つの明確なドメインからなる GroEL サブユニット構造のダイナミックな構造変化、そして反応すべてを制御する ATP 加水分解活性を駆使して基質タンパク質のアグリゲーションを抑制している。</p> <p>水田氏は本研究において GroEL の動的構造変化を詳細に解析できるストップト・フロー蛍光測定法と部位特異的変異導入法を活用して、上述の GroEL の分子メカニズムを支える構造的特性の中から3つの特性に注目して詳細な解析を実施した。一連の実験の結果、GroEL の分子メカニズムに関する以下の新規知見を見いだすことに成功した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. GroEL サブユニットの3つのドメインを連結するヒンジ部位に変異を導入し、ドメイン構造を変えた GroEL 変異体を解析した結果、補助シャペロニン GroES と GroEL が会合する反応と GroEL サブユニットの動的構造変化との間に新たな相関関係を見いだした。この新たな知見は学会で提唱されている既報の分子メカニズムとは異なる、新説の提唱につながる。2. GroEL のダブルリング構造を赤道面で分断したシングルリング GroEL 変異体を解析した結果、GroEL の独特なダブルリング構造は効率よく変性タンパク質を構造内部に隔離するために重要な役割を担っていることを見いだした。3. GroEL の ATPase 活性は、GroEL が変性タンパク質を内部に取り込む「速度」と密接に関係することを、ATPase 活性を大幅に減衰させた変異体の解析を通して明らかにした。 <p>上記の結果はいずれもシャペロニン GroEL の分子作用機構を解明する上で重要な新しい知見を提供しており、本論文は博士(工学)に値するものと判定する。</p>