

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	末宗 周憲
審査委員	委員長 永野 真吾 印 委員 大城 隆 印 委員 岡本 賢治 印 委員 _____ 印 委員 _____ 印
論文題目	微生物の天然物生合成系に見られる機能の多様化 —構造生物学的な視点から—
審査結果の要旨	<p>微生物は極めて多様な構造と有用な生物活性を示す様々な化合物を生産する能力を持ち、それらの生産を担っているのが多様な酵素群である。これらの天然物生合成酵素は、進化の過程で基質結合部位や活性部位などが改変されることでその機能が多様化する、あるいは、新たな酵素が生合成系に加わることで新規天然物の生産が可能になる例が多く知られている。このような酵素や生合成系の機能の多様化の構造生物学的知見は、あらたな有用物質生産を可能にするための重要な基盤となる。末宗氏は、生合成酵素や生合成系の多様化に関する構造生物学的研究などを行い、以下の成果を挙げた。</p> <p>1) 様々なインドール誘導体をプレニル化する基質寛容な酵素 IptA のインドール誘導体結合型の結晶構造を決定し、位置特異的なプレニル化メカニズムとともに多様なインドール誘導体の結合様式を明らかにし、基質寛容性を生み出す仕組みを明らかにした。さらに、構造に基づいて、様々な鎖長のプレニルドナーをインドール環のプレニル化に利用できる酵素の創出にも成功した。</p> <p>2) アミノ酸配列がスクアレン合成酵素に類似しているが、カルバゾール化合物のプレニル化を行う酵素 LvqB4 と CqsB4 の X 線結晶構造解析などを行った。得られた結晶構造、生化学的解析や量子化学計算から、これらの酵素がスクアレン合成酵素の構造を保存しつつ活性部位の構造をわずかに改変することで受け入れる基質と触媒する化学反応を改変し、スクアレン合成酵素にはないカルバゾール環のプレニル化能を獲得したハイブリッド酵素であることを見出した。</p> <p>3) 一般的な微生物が持つ脂肪酸生合成系に新たな酵素が加えられた生合成系で生産されていると推定されているアナモックス菌の梯子状疎水基を持つラダラン脂質生合成メカニズムの全容解明を目指し、ラダラン脂質生合成の鍵酵素と推定されるラジカル SAM 酵素の大腸菌大量発現と補因子の再構成を行った。さらに、ラダラン脂質生合成系の再構築を目指し <i>Planctomyces limnophilus</i> を用いた異種発現系の構築を行った。</p> <p>以上のように本論文では、天然物生合成系が多様化したメカニズムを明らかにする上で重要な構造生物学的知見が多く見いだされており、これらの研究成果はあらたな酵素工学に基づいた新規生合成系の設計と有用化合物の生産にも寄与するところが少なくない。よって、博士(工学)を授与するに相応しいと判定する。</p>