

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	上垣 哲心
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	アナモックス菌が生産する複雑な梯子状疎水基の構築メカニズムの解明に関する研究
審査結果の要旨	<p>アンモニアと亜硝酸から分子状窒素を生産するアナモックス菌は、他の天然物には見られないユニークな梯子状疎水基をもつラダラン脂質を多く含みプロトン透過性が極めて低い膜の内外でプロトン濃度勾配を形成し、ATP合成を極めて効率よく駆動している。ラダラン脂質のユニークな梯子構造は、多くの有機化学者や構造生物学者などの注目を集めている。その生合成メカニズムはほとんど未解明であるが、ラダラン脂質の生合成中間体はアシルキャリアープロテイン (ACP) に結合し、Sアデノシルメチオニン (SAM) 依存性酵素などによって梯子構造が構築されていると推定されている。上垣氏は、ラダラン脂質の梯子状疎水基の構築メカニズムの解明を目指し、以下の成果を挙げた。</p> <p>1) アナモックス菌由来の3種のACP (AmxACP1, 2, 3) に対するウサギ抗体を作製し、それを用いてラダラン脂質の生合成中間体が結合すると推定される AmxACP3 と一般的な脂肪酸生合成にかかわると推定される AmxACP1 をアナモックス菌が生産していることを確認した。</p> <p>2) 過渡的な弱いタンパク質間相互作用を検出することができる近接依存性標識 (PL) 法と、単体に固定化された AmxACP3 を用いるプルダウンアッセイによって、ラダラン脂質の生合成に関与すると推定されている SAM 依存性メチル化酵素 (AmxMT1) が特異的に AmxACP3 と相互作用することを確認した。</p> <p>3) AmxMT1 の結晶構造を決定し、既知の SAM 依存性 Cメチル化酵素と同様に、2つのドメイン間細長い基質結合ポケットが存在することを見出した。基質結合ポケットの形状と体積から、AmxMT1 が梯子状疎水基を直接構築するのは困難と推定された。しかし、AlphaFold を用いた AmxMT1 と AmxACP3 の複合体モデルの構築とドッキングシミュレーションから、AmxACP3 に結合した短鎖アシル基が AmxMT1 の基質ポケットに入り込み、SAM から基質へメチル基が転移するメカニズムを提案した。</p> <p>以上のように本論文では、アナモックス菌のラダラン脂質の梯子状疎水基の生合成メカニズムを明らかにする上で重要な生化学および構造生物学的知見が多く見いだされており、これらの研究成果がラダラン脂質の複雑な梯子状疎水基の生合成メカニズムの全容解明に寄与するところは少なくない。よって、博士 (工学) を授与するに相応しいと判定する。</p>