

有森貴夫 論文審査の要旨

論文題目 細胞内浄化酵素ヒト NUDT5 の多様な基質認識および反応機構の解明

ゲノムの酸化損傷の防御などに働く細胞内浄化酵素の一つであるヒト NUDT5 は、幾つかの酸化ヌクレオチドのみならず、ADP-リボースなど多様な基質に対して加水分解活性を示し、極めて幅の広い基質特異性が特徴である。NUDT5 による認識が未だ不明の酸化ヌクレオチド基質や生成物に対する認識機構の解明とそれに基づく幅広い基質特異性発現機構を解明するため、基質である 8-oxo-dGDP や 8-oxo-dADP、生成物である 8-oxo-dGMP との複合体の X 線結晶構造解析を行い、多様な基質認識機構を明らかにした。さらに、すでに報告されていた ADP-リボース複合体の構造と比較すると、塩基に対する糖の配向が異なるのみならず、加水分解時に切断を受けるピロリン酸が完全に逆向きに結合し、その結果、酸化損傷ヌクレオチドのβ位のリン原子と ADP-ribose のα位のリン原子が同じところに位置していた。これは、同じヌクレオシド 2 リン酸が 1 リン酸に加水分解される時、基質により水の求核攻撃を受けるリン酸部位が異なるというこれまでに報告例のない珍しい酵素反応の存在を示唆するもので、この仮説を ^{18}O ラベル化水の存在下酵素反応を行い、反応溶液の ^{31}P NMR スペクトルを測定することによって証明した。




以上、本研究では、NUDT5 の幅広い基質特異性は、反応部位を含めた基質認識の多様性により発現していることを明らかにするとともに、“酵素は良く似た化学構造を持つ基質を良く似た反応機構で触媒する”という酵素に対する一般的な考え方を覆すような重要な知見を得た。これらの理由により、本論文は博士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 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 教授 寺 沢 宏 明 

試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	有 森 貴 夫
試験担当者	<p>教授 山 縣 ゆ り 子 </p> <p>教授 森 岡 弘 志 </p> <p>教授 寺 沢 宏 明 </p>		
(成 績)			
合 格			
(試験の結果の報告)			
試験担当者全員は、有森貴夫に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。			