

論文審査の結果の要旨

氏名 加藤一希

学位申請者はヌクレオチドを代謝する酵素について X 線結晶構造解析をおこない、各々の酵素に特有な基質特異性や反応特異性の分子メカニズムを原子分解能レベルにおいて理解することを試みた。本論文は 3 章からなる。第 1 章では脂質や核酸の代謝を担う細胞外酵素ファミリー、Enpp ファミリーの基質特異性の構造基盤について述べられている。学位申請者は Enpp ファミリーの中でも特に Enpp1 に着目して研究をおこなった。Enpp1 は骨芽細胞に細胞膜上に発現しており、細胞外に存在するヌクレオチドを加水分解してピロリン酸を産生し、骨の形成を阻害する。本研究における詳細な生化学的解析によって、Enpp1 はヌクレオチドの中でも ATP を特異的に加水分解してピロリン酸を産生することが明らかとなった。さらに Enpp1 と様々なヌクレオチド複合体の構造を 2.7-3.2 Å 分解能で決定し、Enpp1 が ATP を特異的に認識する機構を明らかにした。さらに同じファミリーに属する Enpp2 との構造比較から、Enpp1 の活性部位近傍のループ構造が Enpp1 と Enpp2 で異なる基質特異性を決定づけていることを明らかにした。

第 2 章、および、第 3 章では、cyclic GMP-AMP と呼ばれる環状ヌクレオチドの産生酵素の構造解析に関する記述が記載されている。哺乳類において cyclic GMP-AMP 合成酵素はウイルス由来の DNA を認識することで活性化し、cyclic GMP-AMP (cGAMP) を産生して、免疫応答をおこなう。第 2 章において学位申請者は、ヒト由来 cyclic GMP-AMP 合成酵素 (cGAS) の構造を決定し、DNA の認識に重要な 2 つの構造モチーフ (ジンクフィンガーと正電荷の溝) を見出した。cGAS と DNA の結合実験、および、群馬大学の徳永研究室との共同研究にておこなった細胞機能解析から、これらのモチーフは cGAS による免疫応答に必須であることを明らかにした。さらに詳細な変異体解析によって、cGAS はインターフェロン産生経路だけでなく、NF- κ B 経路も活性化して炎症応答に関与することを明らかにした。

cGAS は 2'-5' cGAMP を産生する一方で cGAS のバクテリアホモログにあたる DncV は 3'-5' cGAMP を産生する。第 3 章では、学位申請者はこの哺乳類 cGAS と細菌 DncV の反応特異性の違いに着目して、コレラ菌由来 DncV の構造解析をおこなった。コレラ菌 DncV-ヌクレオチド複合体とブタ由来 cGAS-ヌクレオチド複合体の反応前状態における構造比較から、触媒ポケットに結合したアクセプターヌクレオチドの配向が、cGAS と DncV で異なる反応特異性を定義していることを解明した。

以上の研究から、全体構造の類似した酵素が、異なる基質特異性、反応特異性を示して、多彩な生理機能に関与する構造基盤が明らかとなった。

なお、本論文第 1 章は、西増弘志・奥平真一・三原恵美子・高木淳一・石谷隆一郎・濡木理との、第 2 章は石井良平・後藤栄治・徳永文稔・石谷隆一郎・濡木理との、石井良平・

石谷隆一郎・濡木理との共同研究であるが，論文提出者が主体となって，これらのタンパク質の構造解析及び機能解析をおこなったもので，論文提出者の寄与が十分であると判断する．

したがって，博士（理学）の学位を授与できるものと認める．