

論文の内容の要旨

論文題目

Structural analysis of self-defense mechanism-related proteins (自己防御機構関連因子の構造解析)

氏名 福原 慧

生物は、自己を内因性または外因性の異常から守るための防御機構を持つ。これまで生物の防御機構に関連するタンパク質の構造解析は、免疫機構の分子基盤の解明や、未知の病態の理解、新たな創薬への貢献など様々な分野で生命科学の発展に寄与してきた。本論文で著者は、自己防御機構に関連するタンパク質に着目し、構造解析のターゲットとした。

自己防御機構は、生命の基本単位である細胞の観点から考えると、細胞内で起こる異常に対する応答と、細胞外で起こる異常に対する応答の二つに分けられる。著者は、内因性の異常に対する応答の一つとして、レトロトランスポゾンの発現抑制機構に、外因性の異常に対する応答の一つとして、細菌が外分泌する毒性を持つトキシン (Effector) とそ

れを抑制するアンチトキシン (Immunity) に着目した。著者は第二章で、レトロトランスポ
ゾンの発現を抑制する piRNA の産生経路に関わるショウジョウバエ由来のタンパク質
Zucchini (Zuc) の構造を 1.75 Å の分解能で決定した。Zuc の構造は、配列相同性を持つ細菌
のヌクレアーゼ Nuc と同様に正に帯電した酵素活性部位を二量体の界面に持っていたため、
Nuc と同様に核酸を結合するのに適していると考えられた。しかし二本鎖の核酸を切断する
Nuc に比べて、Zuc の活性部位の幅は狭く、二本鎖の核酸は結合するのに適さず、一本鎖の
核酸を認識していると考えられた。共同研究先で行われた機能解析により、Zuc は一本鎖
RNA を切断する酵素活性を持つ事、Zuc の活性はトランスポゾンの抑制と piRNA 産生に関
連する事が示された。構造解析と機能解析の結果を合わせて、本研究では構造と機能の両
面から Zuc が piRNA の産生に関連するリボヌクレアーゼである事が示された。著者は第三
章で、*Agrobacterium tumefaciens* 由来の Effector (Tae4)–Immunity (Tai4) 複合体の構造を 1.9 Å
の分解能で決定した。得られた構造を、近似構造である *Serratia marcescens* 由来の Tae4–Tai4
複合体と比較することで、*A. tumefaciens* に特異的な Tai4 による Tae4 の毒性抑制機構を明ら
かにした。また *A. tumefaciens* 由来の Tae4 の活性部位を他の生物種由来の Tae4 と比較し、
Tae4 ファミリーの中で *A. tumefaciens* と *S. marcescens* が、他の生物種とは異なる活性機構を
持つことを明らかにした。