

氏名	許 行 珏
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第 2071号
学位授与の日付	平成12年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Ion Coupling of Secondary Transporters in Bacteria (細菌細胞の二次性能動輸送系のイオン共役について)
論文審査委員	教授 土屋友房 教授 篠田純男 教授 森山芳則

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

腸内細菌のメリビオース輸送系は二次性能動輸送系のモデルシステムとして、研究がよく進んでいる輸送系である。腸内細菌のメリビオース輸送系は、 H^+ 、 Na^+ などの一価カチオンを共役カチオンとしてガラクトシドの能動輸送を行う。この輸送系は、細菌種や輸送される基質により共役カチオンが異なるという特徴的な性質を持っている。これらの腸内細菌のメリビオース輸送系を比較検討することにより、輸送タンパク質のカチオン認識部位、輸送におけるカチオン共役機構等を知る手がかりが得られる。

カチオン共役の性質が異なる大腸菌、ネズミチフス菌のメリビオース輸送タンパク質について homologous recombination によりメリビオース輸送タンパク質のキメラ体を多数作製した。また、部位特異的変異導入によりいくつかの変異体を作成した。キメラ体のカチオン共役能を調べることにより、一次構造上のどの領域がカチオン認識に関与するかが推定された。大腸菌のメリビオース輸送タンパク質の H^+ 共役には 296 番目から 320 番目までの領域が重要であることがわかった。この領域の部位特異的変異体を作成しカチオン共役能を調べたところ、ネズミチフスの変異型メリビオース輸送タンパク質 V304I と G312V はメリビオースの添加に伴う H^+ の細胞中への取り込みが観察された。これらの変異型メリビオース輸送タンパク質を介してメリビオースの輸送活性は H^+ と共役することが明らかになった。一方、大腸菌の I304 V/V312G の変異型メリビオース輸送タンパク質は H^+ を共役カチオンとして利用することができない。以上の結果から、大腸菌のメリビオース輸送タンパク質の 304 番目と 312 番目のアミノ酸残基が H^+ 共役に極めて重要であることがわかった。

論文審査結果の要旨

あらゆる細胞は細胞膜を介して物質の吸収や排出を行っている。多くの場合、細胞膜における栄養物質、薬物、イオンの吸収や排出といった輸送は能動的に行われており、エネルギーの供給を必要とする。能動輸送におけるエネルギーは、膜を介するイオンの電気化学的ポテンシャルという形で供給されることが多い。しかし、能動輸送タンパク質におけるイオン共役の分子機構はまだ解明されていない。この論文の著者は、イオン共役において大変興味深い性質を示す腸内細菌のメリビオース輸送系を題材とし、イオン共役の分子機構を明らかにすることを目指して、生化学面および遺伝子面からの解析を行った。いくつかの腸内細菌のメリビオース輸送タンパク質はアミノ酸配列はかなり似ているが、イオン共役に関しては若干の差を示す。著者はそのような差を示すメリビオース輸送タンパク質同士で一連のキメラ体を構築し、それらについて生化学的解析を行うことにより、イオン共役(特にH⁺共役とNa⁺共役)に重要な領域を同定した。また、部位特異的変異により、イオン共役能を欠損したものあるいは獲得したものを構築し、イオン認識やイオン通路に重要なアミノ酸残基をいくつか確定した。

以上のように、この研究により能動輸送におけるイオン共役に関する重要な知見が得られた。したがってこの論文は博士の学位に値するものと判断する。