

氏名	島 本 敏
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3006号
学位授与の日付	平成8年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	大腸菌のGTP結合タンパク質Eraの生化学的解析
論文審査委員	教授 土屋 友房 教授 大森 晋爾 教授 早津 彦哉 教授 白石 友紀 教授 金澤 浩

学位論文内容の要旨

Eraタンパク質は34kDaの大腸菌の生育に必須のGTP結合タンパク質である。しかしながら、その機能についてはいまだ不明である。Eraタンパク質は、GTP結合タンパク質において保存されているG-1、G-3とG-4の領域を持っており、GTPやGDPと結合する。Eraに対するGTPやGDPとの結合や、GTPase活性の役割について調べている過程で、Eraは、GTPによる自己リン酸化活性を持つことがわかった。解析の結果、リン酸化部位は28番目から38番目のアミノ酸残基(LLGQKISITSR)中に存在することがわかった。GTP結合タンパク質においてエフェクター領域として標的タンパク質との相互作用に関係している領域がある。Eraのエフェクター領域に相当する部位の変異株について解析を行った。その結果、Eraの機能にはGTPase活性のKm値が重要であることがわかった。また、その他にEraと相互作用するタンパク質についても解析を行った。

論文審査結果の要旨

GTP (グアノシン三リン酸) 結合タンパク質は様々な生物に存在し、細胞内の様々な反応 (細胞の生育の制御、膜のリセプターを介するシグナル伝達、タンパク質合成など) を調節する因子の一つであることが知られている。大腸菌においては、少なくとも六つのGTP結合タンパク質が存在することが知られている。Eraタンパク質はそのうちの一つであり、GTP結合能、GDP結合能およびGTP加水分解活性を持っている。そしてこのタンパク質は細胞の生育には必須であることがわかっている。

本論文の著者は、Eraタンパク質が自己リン酸化活性を持つことを見だし、そのリン酸化様式、リン酸化部位の同定を行った。また、遺伝子操作によりリン酸化される領域の部位特異的変異体、部分欠失体を作成し、自己リン酸化の重要性を明らかにした。さらに、Eraタンパク質の簡便な精製法を開発し、野生型Eraと変異型Eraをそれぞれ精製してそれらの性質の差を解析した。また、Era固定化アフィニティークラムを作成し、これを用いてEraの標的酵素の分離を行った。そしてそのタンパク質の部分的アミノ酸配列を明らかにした。その部分配列から、標的タンパク質がクエン酸回路の α -ケトグルタル酸脱水素酵素複合体の内の dihydrolipoamide succinyltransferase componentであることを明らかにした。このことは、Era欠損株ではクエン酸回路を介する炭素源の代謝能力が上昇しているという事実ともよく対応する。

以上のように、本論文は大腸菌のGTP結合タンパク質Eraについて生化学面から詳細な解析を行い、その性質を明らかにすると共に作用様式と役割について重要な点を明らかにしたものである。この研究は学術上価値あるものであり、博士の学位に値するものと判断する。