

論文題目 好熱性古細菌由来ゲノム安定性に働く PCNA とウラシル DNA グリコシラーゼの構造生物学的研究

審査内容 本論文は、DNA 複製・修復・組換えなどゲノムの安定性に関わるタンパク質のなかで、真核生物と仕組みが似ている好熱性古細菌 *Sulfolobus tokodaii* 由来 PCNA (*stoPCNA*) とウラシル DNA グリコシラーゼ (*stoUDG*) の構造生物学的研究を報告したものである。

PCNA は、真核生物・古細菌が有する DNA クランプの 1 種で、DNA 合成の効率を向上させ、さらに、ゲノム安定性に関わる多くのタンパク質と相互作用することでそれらの足場としての役割を担う重要なタンパク質である。*stoPCNA* はヘテロ三量体 (*stoPCNA123*) として機能することが知られていたが、最近、*stoPCNA1* が欠損した *stoPCNA2-stoPCNA3* 複合体の存在が示され、その機能が注目されていた。そこで筆者は、X 線結晶構造解析法を用いて *stoPCNA2-stoPCNA3* 複合体の立体構造を決定し、PCNA が楕円形のヘテロ四量体で存在することを示したが、これは PCNA で初めて発見された多量体構造である。さらに X 線小角散乱法を用いて溶液状態においても、結晶状態と同様のヘテロ四量体で存在することを示すとともに、今回明らかになった立体構造の特徴から本ヘテロ四量体の機能を提案した。

UDG はすべての種に存在し、DNA 中のシトシンの酸化で生じ、突然変異の原因となるウラシルを除去する DNA 修復酵素である。幾つかの生物由来の UDG の結晶構造は知られていたが、古細菌由来の構造は不明であったので、*stoUDG* の X 線結晶構造解析を試みた。筆者は結晶化に不都合な C 末領域を欠損させた変異体 *stoUDGΔ* を用いることにより、良好な結晶を得、*stoUDG* 単独とウラシルとの複合体の立体構造を決定した。明らかになった立体構造に基づき、UDG とウラシルを含む DNA の結合モデルを作成し、Try170 がウラシル DNA の認識に重要であることを推定、変異実験により実証した。さらに、*stoUDG* はこれまで明らかになっている UDG によるウラシル DNA の認識とは異なり、構造変化を伴いウラシル DNA を認識することを提案した。

以上述べたような理由により、本論文は博士 (乙) 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 機能分子構造解析学分野 准教授

池水 信二



審査委員 構造機能物理化学分野 准教授

黒崎 博雅

