

Title	Studies on Structure and Function Correlation in Rubisco and Two Prostaglandin Synthases
Author(s)	岡野, 洋介
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44899">https://hdl.handle.net/11094/44899</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	岡野洋介
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 18668 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科物質化学専攻
学位論文名	Studies on Structure and Function Correlation in Rubisco and Two Prostaglandin Synthases (Rubisco と 2 つのプロスタグランジン合成酵素の構造機能相関に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 甲斐 泰  (副査) 教授 小松 満男 教授 桑畑 進 教授 大島 巧 教授 野島 正朋 教授 今中 信人 教授 平尾 俊一 教授 町田 憲一 教授 新原 皓一 教授 田川 精一

### 論文内容の要旨

本論文は、光合成において CO<sub>2</sub> 固定を触媒する Rubisco と、抗アレルギー剤または感染症に対する特効薬の創出に必須な標的蛋白質である 2 種のプロスタグランジン合成酵素に関する構造機能相関及びその知見を基にした応用について検討している。

CO<sub>2</sub> 固定を触媒する Rubisco は、大気中の CO<sub>2</sub> 濃度の維持にも非常に重要な役割を果たしている。この酵素は CO<sub>2</sub> のみでなく O<sub>2</sub> をも固定する事が知られており、O<sub>2</sub> 固定反応が光合成の効率を著しく減少させる要因となっている。従って CO<sub>2</sub> 固定と O<sub>2</sub> 固定の活性比率(比特異性因子)が CO<sub>2</sub> 固定能を見積る上での重要な目安とされている。紅藻 *Galdieria partita* 由来の Rubisco は、これまで知られている Rubisco の中では最大の CO<sub>2</sub> に対する選択性を有している。他の植物の CO<sub>2</sub> 固定能を向上させる応用研究を進めるには、この *Galdieria* Rubisco の高い CO<sub>2</sub> 固定能の要因を詳しく調べる事が必要と考えられる。

一方、プロスタグランジン (PG) F<sub>2α</sub> は PG 類の中で最初に発見されたもので子宮平滑筋収縮作用があり、陣痛促進剤として広く臨床応用されている。アフリカ睡眠病の原因とされる寄生虫 *Trypanosoma brucei* が家畜に感染した場合には Nagana 病と呼ばれ確実に流産を引き起こす。血中の PGF<sub>2α</sub> 濃度が異常に高くなる事が原因と考えられている。そこで *Trypanosoma brucei* 由来の PGF 合成酵素の結晶化及び構造解析を行っている。また PGD<sub>2</sub> はアレルギー性喘息のメディエータとなる。PGD<sub>2</sub> を合成するヒト由来造血管型 PGD 合成酵素は抗アレルギー剤設計の標的蛋白質である。

第 1 章では、今まで X 線構造解析で Rubisco の活性部位の開構造と閉構造に関する知見について述べ、更に *Galdieria* Rubisco が持つ高い CO<sub>2</sub> 固定能を、活性部位の開閉に関与する loop 6 について構造化学的に考察している。

第 2 章では、抗感染症薬開発に向け、病原性寄生原虫 *Trypanosoma brucei* 由来 PGF 合成酵素の結晶化と構造解析に取り組み、基質及び補因子の結合部位の特定を議論している。

第 3 章では、抗アレルギー剤開発に向け、ヒト由来造血管型 PGD 合成酵素と阻害剤 BSPT との複合体構造解析が

ら、阻害剤の結合様式に関する知見を得て、より高い阻害能を持つ化合物創出への知見を得ている。

### 論文審査の結果の要旨

蛋白質の高次構造は、蛋白質の機能と密接な関係を持っており、X線やNMRによる立体構造解析は蛋白質の機能解明に重要な役割を担っている。また立体構造解析は生体の機能改変や医薬品創出などの応用化研究には欠かせないものとなっている。

この論文においては、Rubiscoと2種のプロスタグランジン合成酵素に関する構造機能相関及びその知見を基にした応用について検討している。

- (1) 最も二酸化炭素固定能の高い *Galdieria* Rubisco のX線結晶構造解析に取り組み、その活性部位に存在し酵素反応に必須なループ構造において、この種の Rubisco に特有の水素結合を発見し、高い二酸化炭素固定能の要因であると明らかにしている。
- (2) アフリカ睡眠病の感染者の血中においてはプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) が高濃度で存在する為、この感染症の寄生原虫 *Trypanosoma brucei* の  $PGF_{2\alpha}$  合成系に対する阻害剤が求められているのだが、この *Trypanosoma brucei* 由来 PGF 合成酵素の構造から未解明であった活性部位の特定や他種の類似酵素との構造的な相違点・関連性を明らかにしており、阻害剤開発への重要な知見を得ている。
- (3) 抗アレルギー剤開発において初めて見つかった PGD 合成酵素の阻害剤 BSPT と酵素との複合体構造解析により、BSPT 分子の本酵素への阻害機構の問題点を明らかにし、また同時に生体内で本酵素に対して有効に阻害する分子構造の知見を得ており、有効な阻害剤開発を目標とした応用研究への展開を可能としている。

以上のように、本論文は3種の酵素、RubiscoとPGD合成酵素とPGF合成酵素のX線構造解析から、構造機能相関及びその知見を基にした応用について十分に議論されている。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。