

論文審査の結果の要旨

氏名 福永 流也

本論分は9章からなる。第1章はイントロダクションであり、アミノアシル tRNA 合成酵素 (aaRS) 一般について、また本論分で取り上げたイソロイシル tRNA 合成酵素 (IleRS)、バリル tRNA 合成酵素 (ValRS)、ロイシル tRNA 合成酵素 (LeuRS)、アラニル tRNA 合成酵素 (AlaRS)、ホスホセリル tRNA 合成酵素 (SepRS) について述べられている。

第2章は ValRS の校正反応ドメインの X 線結晶構造解析と変異体解析について述べられている。ValRS の校正反応ドメインと校正反応基質アナログ (スレオニン反応産物) との複合体の X 線結晶構造をはじめ、しかも高分解能で決定した。また変異体解析も行い、基質特異的認識のメカニズムをはじめて明らかにした。

第3章は IleRS の校正反応ドメインの X 線結晶構造解析と変異体解析について述べられている。IleRS の校正反応ドメインと校正反応基質アナログ (バリン反応産物) との複合体の X 線結晶構造をはじめ、しかも高分解能で決定した。また変異体解析も行い、基質特異的認識のメカニズムをはじめて明らかにした。特に IleRS の pre-transfer editing において活性部位のリアレンジを伴った特別な認識機構の発見は予想外のものであり、すばらしい結果である。

第4章は LeuRS の X 線結晶構造解析について述べられている。古細菌由来の LeuRS の X 線結晶構造をはじめて決定した。校正反応ドメインの配向が既存の2種のタイプとは異なる、3番目のものであることを明らかにし、その観点から LeuRS, IleRS, ValRS の進化について議論している。

第5章は LeuRS•tRNA^{Leu} 複合体の X 線結晶構造解析と変異体解析について述べられている。LeuRS•tRNA^{Leu} 複合体の X 線結晶構造をはじめて

決定した。LeuRS が C 端ドメインで tRNA^{Leu} の長いバリアブルアームの認識することによる、特異的認識機構を解明した。また 2 種類の tRNA 末端のコンフォメーションと Ade73 の結合様式からアミノアシル化反応と校正反応の切り替えのメカニズムを議論している。反応のダイナミズムについての知見が得られ点で高い評価のできる内容である。

第 6 章は AlaRS と AlaX の X 線結晶構造解析と機能解析について述べられている。AlaRS 単体および AlaRS・tRNA^{Ala} 複合体の結晶化にはじめて成功した。また AlaX の X 線結晶構造解析を決定し、基質特異性について議論している。

第 7 章は SepRS・tRNA^{Cys}・O-phosphoserine 複合体の X 線結晶構造解析と機能改変について述べられている。SepRS・tRNA^{Cys}・O-phosphoserine 複合体の X 線結晶構造をはじめて決定した。SepRS は単体さえもまだ構造決定されていなかったため、非常に大きな成果である。ホスホセリンや tRNA^{Cys} に対する特異的認識機構を解明した。また SepRS の構造を他の aaRS と比較することでその進化についても議論している。さらにホスホセリンを遺伝暗号表に組み込むことを目的として SepRS の機能改変を行い、サプレッサー tRNA にホスホセリンを結合させられるような改変 SepRS の作成、およびその X 線結晶構造の決定に成功した。構造に基づいた機能改変に成功している、またさらに改変体の構造を決定し改変された認識メカニズムを解明しているという点で非常に先進的で完成度の高い研究として評価できる。

第 8 章は SepCysS の X 線結晶構造解析について述べられている。SepCysS の X 線結晶構造をはじめて決定した。基質特異性について議論している。

なお、本論分の第 2 章から第 8 章までは指導教官である東京大学、横山茂之教授との共同研究であり、また第 3 章の一部と第 5 章の一部は東京大学（現 東京工業大学）濡木理博士、深井周也博士、石谷隆一郎博士との、共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって博士（理学）の学位を授与できると認める。