

論文審査結果の要旨

論文提出者氏名 高橋重一

ヘムはポルフィリンの鉄錯体で、タンパク質の補欠分子族として、血液や筋肉における酸素運搬や、呼吸や光合成における電子伝達反応、また酸化還元反応など、生体内での多様な生理機能に必須な役割を果たしている。さらにヘムはポルフィリン代謝の初期段階のフィードバック制御物質として働き、転写や翻訳、イオンチャネルの制御などに関わるシグナルとしても機能することが明らかにされている。高等植物細胞でヘムは色素体で合成されるが、細胞内の様々なオルガネラ（細胞小器官）でも多様な機能を果たすため、その輸送機構が存在すると考えられてきた。特にヘムは疎水性分子であることから、単なる拡散ではなく、結合タンパク質を介した輸送が想定されてきたが、そのメカニズムは一切明らかになっていない。本論文は、高等植物細胞におけるヘム輸送機構の解明に向けて、その定量法や抽出法など基盤となる研究技術の確立を行い、さらに高等植物における新規なヘムの結合タンパク質の解析を行ったもので、全五章からなる。

第一章では、これまでのヘム代謝研究の展開とともに、本研究の背景と目的が述べられている。第二章では、従来のヘム定量法の欠点を指摘し、新規なヘム定量法の確立について述べている。本定量法は、従来の方法に比べて5000倍以上も高感度で、かつヘムを特異的に定量することを可能にした画期的なものであり、実験操作も容易で多検体を同時測定する技術の開発にも成功している。第三章では、植物組織からのヘムの抽出法について検討を行い、従来提案されてきたタンパク質非結合性のヘム（フリーヘム）の存在が抽出方法に基づくものであり、植物細胞には非常に低いレベルのフリーヘムしか存在しないことを明らかにしている。さらに従来の方法を改善した新たなヘム抽出法を確立し、第二章で確立した定量法と組み合わせることで、これまで不可能であった非常に微量な組織に含まれるヘムを正確に定量する方法を確立することに成功している。第四章では、モデル植物であるシロイヌナズナに、動物細胞でヘム輸送に関わると考えられているタンパク質のホモログが存在することを見出し、そのタンパク質の生化学的な解析を行っている。そしてこのタンパク質が、ヘムを可逆的に結合することができ、輸送タンパク質として機能出来ることを明らかにしている。第五章では、以上の研究成果を総括し全体をまとめている。

本論文は、以上のように、植物細胞におけるヘム輸送を明らかにする上で、欠くことの出来ない実験手法の確立に成功している。確立されたヘム定量法は、既に世界中の多くの研究室で新たな標準となるヘム定量法として利用され始めている。また本定量法は植物細胞に限らず、バクテリアや動物細胞、特に医療診断や医薬開発にも有用な技術として注目されており、基礎研究用の試薬キットとして市販されることが決定している。また本研究で見出された新規なヘム結合タンパク質に関する論文（四章に相当）は、今後、ヘム輸送機構を明らかにする上で鍵となる役割を持つことが期待され、生物学の分野で重要な論文を紹介する Faculty of 1000 Biology に Recommended Article として推薦されている。以上のように、本論文はこれまで全く明らかでなかったヘム輸送機構の研究分野を開拓するもので、学術研究としての価値は非常に高い。したがって本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。