

論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 弓弦

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、本論分の研究対象である特殊なアミノ酸、セレノシステインの合成と組み込みについての背景を説明している。

第2章ではヒトの tRNA^{Sec} の結晶構造解析について述べられている。セレノシステインの tRNA (tRNA^{Sec}) の2次構造は標準 tRNA と比較して大きく異なることが知られていたが、それまで tRNA^{Sec} の立体構造は不明であった。本論分の研究によりヒトの tRNA^{Sec} の詳細な立体構造が決定され、 tRNA^{Sec} 特有の機能を達成する立体構造上の特徴が明らかになっている。

第3章では古細菌のセリル tRNA 合成酵素 (SerRS) の結晶構造解析、変異体解析について述べられている。SerRS はセリンの tRNA (tRNA^{Ser}) と tRNA^{Sec} の両方の tRNA にセリンを結合する酵素である。これまで細菌 SerRS の構造解析が行われていたが、真核生物/古細菌型 SerRS の立体構造は報告されていなかった。本論文の研究では、古細菌 *Pyrococcus horikoshii* SerRS の立体構造を決定し、変異体解析を行い、真核生物/古細菌型 SerRS の tRNA 認識機構を考察している。

第4章では SerRS と tRNA^{Sec} の複合体の結晶構造解析について述べられている。これまで、SerRS と tRNA^{Ser} の複合体の立体構造は報告されていたが、 tRNA^{Sec} との複合体の構造は報告されておらず、SerRS が tRNA^{Ser} と tRNA^{Sec} の両方を基質とする構造基盤は不明であった。本論文の研究では、古細菌 *Methanopyrus kandleri* SerRS と細菌 *Aquifex aeolicus* tRNA^{Sec} の複合体の立体構造を決定し、SerRS と tRNA^{Sec} の詳細な相互作用を明らかにしている。

第5章では *O*-ホスホセリル tRNA キナーゼ (PSTK) と tRNA^{Sec} の複合体の結晶構造解析、変異体解析について述べられている。PSTK は真核生物/古細菌において、セリンを結合した tRNA^{Sec} (Ser- tRNA^{Sec}) をリン酸化する。細胞内にはセリンを結合した tRNA^{Ser} (Ser- tRNA^{Ser}) が大量に存在するため、Ser- tRNA^{Sec} への特異性は極めて重要であるが、その構造基盤は不明であった。本論文の研究では、古細菌の PSTK と tRNA^{Sec} の複合体の立体構造を決定し、変異体解析を行い、PSTK の tRNA^{Sec} 特異的相互作用機構を解明している。

第6章ではセレノリン酸合成酵素 (SPS) の結晶構造解析、変異体解析について述べられている。SPS はセレン化水素をリン酸化してセレノリン酸を合成

する酵素である。これまで SPS の立体構造および基質認識機構は不明であった。本論文の研究では細菌 *A. aeolicus* SPS と ATP アナログの複合体の立体構造を決定し、ATP 結合機構を解明している。また構造に基づく変異体解析を行い、SPS の反応機構を推測している。

第 7 章ではセレノシステイン合成酵素 (SecS) の結晶構造解析について述べられている。SecS は細菌において tRNA 上でセリンをセレノシステインに変換する酵素である。これまで SecS の立体構造は報告されておらず、Ser-tRNA^{Sec} への特異的結合機構も不明であった。本論文の研究では細菌 *A. aeolicus* の SecS の立体構造を決定している。さらに SecS と tRNA^{Sec} の複合体の立体構造を低分解能で決定し、tRNA^{Sec} との特異的相互作用機構が明らかにしている。

第 8 章では細菌のセレノシステイン特異的翻訳伸長因子 (EF-Sec) の結晶構造解析について述べられている。細菌 EF-Sec は tRNA^{Sec} と mRNA の両方に同時に結合する。これまで、細菌 EF-Sec の C 末端側の部分構造は知られていたが、全長の立体構造は不明であった。本論文の研究では、細菌 *A. aeolicus* EF-Sec の全長の立体構造を決定し、EF-Sec とリボソームの相互作用、およびリボソーム上での tRNA^{Sec} と mRNA の位置関係を推定している。

第 9 章では第 2 章から第 8 章の内容をまとめた総合的な考察がされている。

なお、本論分第 2 章は、千葉志穂、関根俊一、横山茂之と、第 3 章は、関根俊一、黒石千寿、寺田貴帆、白水美香子、倉光成紀、横山茂之と、第 6 章は、関根俊一、松本英子、赤坂領吾、竹本千重、白水美香子、横山茂之と、それぞれ共同研究であるが、論文提出者が主体となって試料調製、実験データの測定と解析を行ったもので、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。