

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 今井 大達
学位 博士 (理学)
学位記番号 新大院博 (理) 第 441 号
学位授与の日付 平成 31 年 3 月 25 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 リボソームストークと ATP 加水分解酵素 ABCE1 の機能的相互作用

論文審査委員 主査 教授・内海 利男
副査 教授・西川 周一
副査 教授・酒井 達也
副査 助教・伊東 孝祐

博士論文の要旨

タンパク質を合成し終えたリボソームは、2つのリボソームサブユニットに解離し次の翻訳反応に再利用される。ATP 加水分解酵素 ABCE1 は真核生物と古細菌に高度に保存されたリボソーム解離因子であり、ATP 依存的にリボソームを解離する。しかしながら、ABCE1 のリボソームへのリクルート機構、ATP 加水分解の活性化機構、ATP 加水分解とサブユニット解離の関連性は不明である。本研究では、GTP 結合性翻訳因子のリボソームへのリクルートとその GTP 加水分解の活性化を担うリボソームストークが、ATP 加水分解酵素 ABCE1 の機能促進に重要であることが明らかとなった。生化学および構造生物学的解析により、リボソームストークタンパク質 aP1 の C 末端天然変性領域が aABCE1 のヌクレオチド結合ドメイン 1 (NBD1) に結合することが示された。さらに、リボソームストーク・ABCE1 間相互作用は、ABCE1 の ATP 加水分解とそれに伴うリボソームサブユニットの解離反応に重要であることが生化学的解析および分子遺伝学的解析により明らかとなった。これらの結果から、(1) 真核生物と古細菌のリボソームストークは ABCE1 依存のリボソーム解離反応に寄与すること、(2) リボソームストークは GTP 結合性翻訳因子のみならず ATP 結合性翻訳因子の機能を促進することが明らかになった。

審査結果の要旨

本論文では、真核生物・古細菌におけるリボソーム解離因子 ABCE1 の作用機構を解明するために、リボソーム大サブユニット上に存在するリボソームストークタンパク質複合体に着目し、生化学・構造生物学・分子遺伝学の手法を用いて解析が行われた。その結果、ABCE1 の作用機構について以下の研究成果が得られている。

- 1) 古細菌または真核生物由来の試料を用いた生化学的解析により、リボソームストークタンパク質 P1 の C 末端天然変性領域が ABCE1 と直接結合し、リボソーム依存の ABCE1 の ATP 加水分解を促進することを明らかにした。
- 2) X 線結晶構造解析により、リボソームストーク C 末端天然変性領域と ABCE1 の結合様式を原子分解能レベルで明らかにした。
- 3) 真核生物由来の試料を用いた生化学解析により、ABCE1 の ATP 加水分解がリボソームサブユニット解離に必須であることを明らかとした。
- 4) リボソームストークと ABCE1 の相互作用が、出芽酵母の細胞増殖に必須であることを分子遺伝学的手法により明らかとした。
- 5) GTP 結合性翻訳因子の機能発現に関わると考えられてきたリボソームストークが、ATP 加水分解酵素 ABCE1 の機能促進にも寄与することを示した。

以上の結果は、リボソーム解離因子 ABCE1 の作用機序について、リボソームストークとの協調機構という独自の視点から新たな知見を提供するものであり、基礎理学の研究として評価される内容である。主要参考論文は、国際学術誌 *Nucleic Acids Research* に筆頭著者として掲載されている (Imai et al., *Nucleic Acids Res.* 2018 Vol. 46, 7820–7830)。以上のことから、本論文は博士 (理学) の博士論文として十分な内容であると判定した。