

## 論文内容の要旨

博士論文題目      インターフェロン抑制酵素 PDE12 の構造学的研究

氏 名                香野哲也

(論文内容の要旨)

Phosphodiesterase-12 (PDE12) は、インターフェロン (IFNs) 誘導により細胞内で合成された 2-5A (2'-5'リン酸ジエステル結合によって結合した 3 残基のアデニル酸オリゴマー: pppA2'p5'A2'p5'A) を AMP と ATP に分解する酵素である。ウイルス感染などによって増幅した 2-5A は、RNase L を活性化して、ウイルス由来 mRNA を分解することで抗ウイルス作用や抗腫瘍作用を発揮する (2-5A システム)。ここで、PDE12 は 2-5A を分解することで、RNase L の活性化を抑制する。従って、PDE12 の阻害剤は IFNs による抗ウイルス作用増強剤として有望である。本研究では、PDE12 のエステラーゼドメインの三次元構造を、単波長異常分散法を用いた X 線結晶構造解析によって、世界で初めて明らかにした。解析の結果、C 末ドメインは exonuclease / endonuclease / phosphatase (EEP) ホモロジー構造を形成しており、活性残基はよく保存された位置にあった。更に、2-5A の分解物である ATP との複合体の構造解析の結果、ATP は、そのアデニン環が Tyr307 と Trp459 の側鎖によって挟まれるとともに、リボースの 2'部位がより活性部位の近くに位置していることが明らかとなった。さらに ATP が結合することで活性部位にアロステリックな構造変化を引き起こして活性ポケットを狭くすることがわかった。この構造変化は PDE12 による 2-5A の選択機構の一つであることが示唆された。これらの結果は、PDE12 阻害剤の設計において、高い選択性を賦与するための指針を与える有用な知見であった。

(論文審査結果の要旨)

本論文は、インターフェロン(IFNs)誘導により細胞内で合成された 2-5A (2'-5'リン酸ジエステル結合によって結合した 3 残基のアデニル酸オリゴマー: pppA2'p5'A2'p5'A) を AMP と ATP に分解する酵素 phosphodiesterase-12 (PDE12) のエステラーゼドメインの三次元構造を X 線結晶構造解析の手法で決定して、その全体構造と活性部位の詳細を原子レベルで解明したものである。更に、ATP との複合体の三次元構造も同手法で決定して、ATP 結合による構造変化と ATP 認識の機構を解明している。ウイルス感染などによって合成された 2-5A は、ウイルス由来 mRNA 等を分解する RNase L を活性化することで抗ウイルス作用や抗腫瘍作用を発揮する (2-5A システム)。このシステムは自然免疫と呼ばれる生体防御反応の一つであるが、速やかに抑制されて、もう一つの生体防御反応である獲得免疫へと移る。この抑制の鍵となるのが 2-5A の PDE12 による分解である。このことは、PDE12 の阻害によって IFNs による抗ウイルス作用等を増強できることを示唆している。本論文では、薬物設計の基礎となる PDE12 のエステラーゼドメインの三次元構造決定に世界で初めて成功して、exonuclease / endonuclease / phosphatase (EEP) ホモロジー構造の詳細を明らかにするとともに、深いクレフト状の活性部位を同定した。更に、2-5A の一部である ATP との複合体の構造では、ATP 認識の詳細を明らかにするとともに、ATP が結合することで活性部位にアロステリックな構造変化を引き起こして活性ポケットを狭くすることを発見して、2-5A の選択機構の一つを提示した。これらの成果は、IFNs 制御機構の生物科学として重要であるとともに、PDE12 阻害剤の設計においても、高い選択性を賦与するための指針を与える有用な知見である。

このように、本論文は、PDE12 のエステラーゼドメインとその ATP 複合体の 2 つの三次元構造解析を成功させることによって、PDE12 の酵素活性と基質特異性の機構や、この酵素の阻害剤設計における構造的基礎を確立しており、理学、特に自然免疫制御の構造生物学の分野において学術上の寄与が十分である。よって、博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。

氏名	香野哲也
----	------

(最終試験結果の要旨)

平成 23 年 2 月 17 日、全審査委員により、学位申請者に対して論文内容および関連事項についての諮問を行い、十分な知識を持つものと認められたので、合格と判定した。