

氏 名	渡 辺 幸 彦 わた なべ さち ひこ
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	論 理 博 第 410 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 47 年 11 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Interaction of Siomycin with the Acceptor Site of <i>Escherichia coli</i> Ribosomes (大腸菌リボゾームの acceptor 部位とシオマイシンとの相互作用)
論文調査委員	(主 査) 教 授 由 良 隆 教 授 高 浪 満 教 授 香 月 裕 彦

論 文 内 容 の 要 旨

細胞内顆粒リボゾームはすべての細胞生物において遺伝子 DNA の情報をメッセンジャー RNA の仲介によってそれぞれ特異的なタンパクに翻訳する場として広く知られて居り、このタンパク合成の過程で特に転移 RNA が関与する機構は情報伝達の主要な局面として重要である。リボゾームに働きタンパク合成を特異的に阻害する抗生物質はこの様な機構の解析に極めて有効な研究手段を与えるが、本論文はシオマイシンがリボゾームに結合して如何にして転移 RNA の結合、転移、遊離に影響を与えるかを詳細に検討した結果を扱っている。

先づ Deacylated tRNA で前処理したリボゾームへの N-acetylphenylalanyl tRNA の結合はシオマイシンによって阻害されることを見出し、その過程の解析からこの薬剤がリボゾームの Acceptor 部位 (A部位) への tRNA の結合を阻害することを明らかにした。また deacylated tRNA で処理したリボゾームへ既に結合した N-acPhe-tRNA はシオマイシンを加えても遊離しないが、基質が EF-G 因子と GTP でプエロマイシンと反応出来る部位へ転移する反応はシオマイシンを基質の結合後に加えても著しい阻害を受ける。このことはリボゾームのA部位に N-acPhe-tRNA が存在してもシオマイシンはリボゾームと作用できることを示唆する。

次に高濃度 NH_4^+ で N-acPhe-tRNA をリボゾームに結合させてから NH_4^+ の濃度を下げると著しい tRNA の遊離が観察され、シオマイシンはこの遊離反応をも阻害することが判った。従ってA部位に tRNA が結合していても、薬剤がリボゾームに働くという上記の推論は強く支持され、かつその作用はA部位に影響を及ぼすことが明らかにされた。

以上の様な諸結果から、シオマイシンの作用点はA部位とは異なるリボゾーム上の部位であり、その部位との相互作用の結果としてA部位に影響を与える様なリボゾームの高次構造の変化を誘起していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

タンパク生合成におけるリボゾームの役割は、メッセンジャー RNA の情報をそれと対応するアミノ酸の配列に翻訳し、ペプチド鎖として完成させることである。従って翻訳の場としてのリボゾームはペプチド合成の開始、ペプチド鎖の伸長、ペプチド合成の終了の各段階に関与している。リボゾームの構造は生化学、物理化学並びに遺伝学の手法を用いて解析されつつあるが、それぞれの段階でのリボゾームの役割と構造との対応については余り判っていない。

申請者は本論文において、抗生物質シオマイシンによりリボゾームがどのような影響を受けるかを独自の方法により詳細に検討した。まず、リボゾームを deacylated tRNA で前処理する方法を用いてリボゾーム上の2つの tRNA 結合部位 (A 及び P 部位) におおの選択的に AcPhe-tRNA を結合させることに成功した。この系を用いて、(1) シオマイシンが A 部位への AcPhe-tRNA の結合を阻害すること、(2) A 部位に AcPhe-tRNA を結合後に薬剤を加えても tRNA は遊離してこないこと、(3) シオマイシンは AcPhe-tRNA の A 部位から P 部位への転移反応をも阻害することなどを見出した。これらの結果からシオマイシンはリボゾームの A 部位に AcPhe-tRNA の存在すると否とに拘らず、リボゾームと作用しうることが示唆された。

次に一旦 A 部位に結合した AcPhe-tRNA を NH_4^+ 濃度を変えてリボゾームから遊離させることに成功し、その遊離反応がシオマイシンで阻害されることを見出した。この事実は上記の結果と合せてリボゾームの A 部位上の AcPhe-tRNA の存否に拘らずシオマイシンが A 部位に影響を及ぼすことを示すと同時にこの薬剤の作用部位は A 部位以外の所にあることを暗示している。

以上の知見はシオマイシンがリボゾームの活性部位にいわゆるアロステリック効果を及ぼすことを意味するもので、リボゾームのもつ柔軟かつ精巧な性質を解析する一つの手がかりを与えると同時に、抗生物質などの阻害機構の研究にも新しい指針を与えるものとして高く評価される。

なお参考論文は大部分が主論文の基礎となる知見あるいは主論文の内容を更に発展させた結果を含んでおり、タンパク質生合成分野における申請者の一貫した深い研究態度、能力とその成果を示すものである。よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。