

氏 名	島 田 浩 一 郎 しま だ こう いち ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 417 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 47 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Purification and Properties of Deoxythymidine Kinase of Calf Thymus (仔牛胸腺のデオキシチミジンキナーゼの精製とその性質について)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 東 昇 教 授 高 松 英 雄 教 授 沼 正 作

論 文 内 容 の 要 旨

Deoxythymidine Kinase はデオキシリボ核酸 (DNA) の基質供給に関して重要な役割を演じている可能性が考えられ、生体における核酸代謝調節機構を研究する上で重要な研究課題の1つと言える。

本論文では、活発な増殖組織である仔牛胸腺を材料として、その deoxythymidine kinase の精製法を検討し、さらに諸性質の研究をおこなった。

本酵素の反応基質の1つである ATP が、酵素の安定化に有効であることを見出し、旧来その不安定性のために困難であった本酵素の精製に成功し、諸種の混在酵素を除去することが出来た。

精製した酵素を用いて、研究を進めた結果、ATP 以外に本酵素反応に対して強力な阻害効果を有する dTTP が、酵素の安定化に非常に有効であり、ATP に比べて、1/100 以下の濃度で同程度の効果を示す。仔牛胸腺からの本酵素は、SH 化合物を加えるとより一層不安定になるが、dTTP は SH 化合物の共存下においても、本酵素を完全に安定化させうる。

dCDP は *E. coli* の deoxythymidine kinase 反応の activator として知られるが、動物組織由来の本酵素による反応ではむしろ inhibitory であり、また他の Nucleosides, Nucleotides に関しても activator となり得るものは見出し得ない。また *E. coli* 酵素で認められる、dTTP, dCDP などの存在下での monomer → dimer の移行も、本酵素では認められない。したがって *E. coli* deoxythymidine kinase における subunit の解離会合を基礎とする allosteric effectors の作用モデルは本酵素の反応にはそのまま適用することは出来ない。

以上のように仔牛胸腺における deoxythymidine kinase は、*E. coli* のそれに比べて regulatory mechanism の様式に関して、かなり異なるものであると想像される。

一般に、細菌等下等生物における regulatory mechanism として酵素蛋白質合成の induction と repression, および Feedback mechanism による酵素反応の調節などが考えられるが、さらに高等生物で主張されている酵素蛋白質の積極的な分解あるいは不活性化による代謝調節機構と関連して、仔牛胸腺の

deoxythymidine kinase の不安定性と SH 化合物の影響、それに対する dTTP の強力な安定化作用の現象を考察することは興味あることと考える。

論文審査の結果の要旨

著者は、題目に掲ぐる酵素の反応基質の 1 つである ATP が酵素の安定化に有効であることを見出したことがきっかけとなり、諸種の混在酵素の除去により、本酵素の精製に成功した。この種の研究の嚆矢をなすものである。

ATP 以外に dTTP は酵素安定化に極めて有効で、ATP に比し、1/100 以下の濃度で同程度の効果を示す。そして DTTP は SH 化合物の共存下においても、本酵素を完全に安定化させることが明らかにされた。

なお仔牛胸腺中の deoxythymidine kinase は、E. coli のそれにくらべて regulatory mechanism の様式がかなり異なるものであることが次のような事実から指摘された。

dcDp は E. coli の deoxythymidine kinase 反応の activator であるが、本酵素による反応では inhibitory である。また他の Nucleosides, Nucleotides に関しても activator となり得るものは見出し得ない。E. coli 酵素で認められる、dTTP dCDP の存在下での monomer $\rightarrow$ dimer の移行も本酵素では認められない。従って E. coli deoxythymidine kinase における subunit の解離会合を基礎とする allosteric effectors の「作用モデル」は本酵素の反応にはそのまま適用できない。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。