

氏名	南 部 隆 之
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	理 学
学位授与番号	博甲第2558号
学位授与の日付	平成15年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Periplasmic control of flagellar biogenesis in <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium (サルモネラのペリプラズム空間における鞭毛構築過程の制御機構)
論文審査委員	教授 沓掛 和弘 教授 鎌田 堯 教授 高橋 純夫

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

細菌の鞭毛は細胞表層膜系内に端を発し、細胞外へ長く伸びだした超分子構造体であり、基体、フック、繊維の3つの部分構造から構成されている。このうち基体は細胞表層膜系内に存在し、中心軸をなすロッドと、内膜、ペリプラズム空間、外膜にそれぞれ局在する3枚のリング状構造体（MS、P、Lリング）から構成されている。本研究では、ペリプラズム空間の鞭毛構造体であるPリングとロッドの形成制御機構に注目し、これらの形成の補助因子 FlgAとFlgIの構造と機能について解析を行った。

1. FlgA

*flgA*突然変異体では鞭毛形成がPリング形成で特異的に阻害されることから、FlgAはPリング形成に関与していると考えられる。本研究ではFlgAに関して次の4点を明らかにした：(1) FlgAは前駆体として合成され、一般的蛋白質輸送系を介してペリプラズム空間へ輸送される、(2) FlgAはPリングが形成されるペリプラズム空間で機能している、(3) *flgA*遺伝子の欠損下でもPリング構成成分のFlgIを大量発現すれば鞭毛形成能の回復がみられる、(4) FlgI同士の直接的な結合は強くないが、FlgAを介するとその結合が容易に形成される。これらの結果に基づいて、FlgAはPリング形成に関与するペリプラズミックシャペロンであるとのモデルを提案した。

2. FlgJ

*flgJ*ヌル突然変異体では鞭毛形成がロッド形成のステップで特異的に阻害されることから、FlgJはロッド形成の補助因子であると考えられる。本研究ではFlgJに関して次の3点を明らかにした：(1) FlgJは鞭毛形成に関与する少なくとも2つの機能を有する、(2) N末側はロッド形成に必須の機能をもつ、(3) C末側はムラミダーゼ活性をもち、形成されたロッドとPリングのペプチドグリカン層貫通を補助する。これらの結果とこれまでの知見をもとに、細胞表層膜系におけるロッド形成過程のモデルを提案した。

論文審査結果の要旨

本論文は、細菌のペリプラズム空間という特異な環境下での蛋白質高次構造体形成の制御機構の解明をめざして行われたものであり、サルモネラの鞭毛構造体であるPリングとロッドに注目し、その形態形成過程に関与するFlgAとFlgJ蛋白質の構造と機能を解析した結果をまとめたものである。

FlgAはPリング形成に必要とされる。FlgAは前駆体蛋白質として合成されたあとでペリプラズムに輸送され、そこで機能することを示した。Pリング形成は、その構成成分であるFlgIが大量に供給されれば、FlgAがなくても進行するので、FlgAはPリング形成の補助因子であると考えられる。精製蛋白質を用い、FlgAはFlgIと結合し、FlgI同士の結合を促進することを明らかにした。以上の知見を総合して、FlgAはPリング形成のペリプラズミックシャペロンとして機能しているとするモデルを提唱した。

FlgJはロッド形成に必要である。そのC末側には、ペリプラズム空間の強固な構造物であるペプチドグリカン層を分解する活性があり、これが形成されたロッドとPリングのペプチドグリカン層の貫通の促進に寄与していることを明らかにした。一方、FlgJのN末側にはロッドの集合開始あるいは伸長反応に必須の機能があることを示した。以上の知見を総合して、FlgJによって制御されるペリプラズム空間での鞭毛構造の形成過程のモデルを提案した。

以上のように、本論文は細菌のペリプラズム空間における蛋白質高次構造体形成についての新知見を示したものであり、生命分子科学分野への寄与は大きく、学位論文として十分な内容であると判断された。また、公開発表会には教官12名を含む30名以上の参加者があり、活発な質疑応答がなされたが、発表者の回答は適切であり、博士の学位を受けるに十分な学識を有していると判断された。したがって、審査員一同は合格と判定した。