

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	寺 尾 陽 介
主 論 文 題 目： アリアルマロン酸脱炭酸酵素の機能改変				
(内容の要旨)				
<p>土壤中から見出された微生物由来のアリアルマロン酸脱炭酸酵素(Arylmalonate Decarboxylase: AMDase)は、これまでに様々な研究がなされている。AMDase はアリアルマロン酸誘導体のエナンチオ選択的脱炭酸反応を触媒し、高い光学純度・収率でアリアルプロピオン酸類を与えるユニークで有益な酵素である。本酵素は既にその遺伝子の塩基配列及び酵素のアミノ酸一次配列が明らかとなっている。</p> <p>申請者は、相同性を有する酵素との比較や、反応機構の考察を基にして、情報工学や遺伝子工学的手法を用いて AMDase の様々な機能改変を行った。また、野生型および改変された酵素を用いた有用化合物の両鏡像体の合成法の開発や、機能改変の結果得られてきた様々な酵素の「柔軟的な性質」(promiscuity)に関する考察を行った。“promiscuity”とは、古くは酵素がある決まった基質の特定の反応しか触媒しないと言われてきたのに対して、酵素が様々な基質や反応場で、また、最近では異なった反応を触媒することができることから生まれてきた新しい概念である。</p> <p>第一章では、医薬品など有益な化合物の一例として、両鏡像体間で生理活性作用が異なるフルルビプロフェンのそれぞれの異性体を AMDase の高いエナンチオ選択性を利用した合成法の開発を記した。第二章では、他の相同性を有する酵素の反応機構との比較から、AMDase に部位特異的に二重変異を導入し、酵素の立体選択性の逆転について論じた。第三章では、ランダム変異導入により二重変異型 AMDase よりの酵素活性の向上した三重変異型酵素を得ることができたことを述べた。第四章では、AMDase の“promiscuity”な性質の一つとして、反応機構の考察から活性部位の一つに変異を導入し、本酵素が脱炭酸反応に加えてラセミ化反応を触媒することができることを示した。第五章では、同様に反応機構の考察から、本酵素がアルドール反応を触媒することができることを示した。最後に、総括として、変異導入による AMDase の機能改変と、AMDase の“promiscuity”に関する考察・まとめを行った。</p>				