

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 320 号	氏名	山下 絹代
学位審査委員	主査	芳本 忠	
	副査	河野 通明	
	副査	甲斐 雅亮	
論文審査の結果の要旨			
<p>1 研究目的の評価 本研究は、<i>Pseudomonas putida</i> のクレアチニナーゼは腎機能検査に用いられている。より使い良い酵素に改変するためにも、その立体構造を明らかにし、触媒機構を解明することであり、目的は妥当である。</p>			
<p>2 研究手法に関する評価 十分量の酵素を得るため、遺伝子組換え法により大腸菌で過剰生産する方法を用いた。更に結晶化の後、立体構造の解明に X 線結晶構造解析法を用いている。また、触媒機構や基質認識機構を解明するため、部位特異的変異法を組合せ詳細に研究しており、研究手法も妥当である。</p>			
<p>3 解析・考察の評価 クレアチニナーゼの立体構造を明らかにした。この構造を基に、基質認識機構としてタンパク質構造がオープン型—クローズド型の変化をとり、基質が Trp174 や Trp154 などによって形成された疎水ポケットに入ることにより認識されている機構を明らかにした。更に、触媒機構として 2 金属イオンに配位した求核性の水分子に加え、Glu122 と結合しているもうひとつの水分子がプロトドナーとして働いているという新しい機構を明らかにした。これら解析と考察は高く評価できる。</p>			
<p>以上のように本論文は薬学研究に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士（薬学）の学位に値するものと判断した。</p>			