

氏名	藤原 純子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第260号
学位授与年月日	平成20年5月14日
審査委員	主査 教授 中村 守彦 副査 教授 並河 徹 副査 教授 坂野 勉

論文審査の結果の要旨

Deoxyribonuclease I (DNase I) は遺伝的多型形質であり、各種体液から型判定が可能な上に、安定な活性を有することから法医学的個人識別に利用されてきた。また、血清DNase I活性が心筋梗塞の超早期に上昇することから有用な診断マーカーになり得ることおよびDNase I多型の対立遺伝子2が胃癌、大腸癌および心筋梗塞のリスクファクターであることが報告されている。そこで申請者は最初に、脊椎動物DNase Iについて、インヒビターとして報告されているG-actinの阻害機構および哺乳類DNase IのN-結合型糖鎖の活性に及ぼす影響を精査し、次に疾患と多型の関連を追及するため、DNase Iの1型と2型酵素の生化学的特性の相違について検討した。その結果、G-actin阻害の機構について、脊椎動物ではVal-67がG-actin阻害に必須なアミノ酸であり、さらに哺乳類ではヒトが持つアミノ酸残基Ala-114も阻害に必須であることを明らかにした。一方、爬虫類ではPhe-114がタンパクのfoldingに関与することも認めた。次に、ヒトDNase IはN-glycosidase Fでのみ脱グリコシル化され、DNase Iの18番目と106番目のAsnに結合する糖鎖がDNase Iの活性保持と熱安定性に寄与することを明らかにした。加えて、DNase I多型における1型と2型について、血清中DNase Iの活性は表現型 1-2および2-2が、1-1より有意に高値を示し、組み換え体酵素の解析により2型酵素は1型酵素に比較してわずかに安定性が高く、至適pHが低いことを認めた。以上より、1) G-actinによるDNase I活性の阻害機構、2) DNase I活性保持と熱安定性におけるN-結合型糖鎖の重要性、3) DNase I多型に起因する血清中酵素活性の多様性、を明らかにした本研究は、法医人類遺伝学のみならず臨床診断や臨床遺伝学に貢献するところが大きいと評価でき、学位授与に値すると判断した。