

侵襲性歯周炎原因菌のキノールペルオキシダーゼの酵素反応速度解析

安部 佐

論文内容の要旨

Aggregatibacter actinomycetemcomitans は、侵襲性歯周炎や感染性心内膜炎、脳膿瘍などの原因菌の一つである。本菌は細胞膜に過酸化水素 (H_2O_2) を代謝するキノールペルオキシダーゼ (QPO) を有し、呼吸鎖と連結している。QPO は3つのヘム *c* を有し、N 末端 1/3 領域には1回膜貫通領域が存在している。C 末端 2/3 領域は活性酸素種に抵抗する酵素で、ヘム *c* を2つ有する細菌性シトクロム *c* ペルオキシダーゼ (BCCP) と類似の構造をしている。QPO はユビキノール-1 (Q_1H_2) と H_2O_2 とを基質とし、ユビキノン-1 (Q_1) と水を産生する反応を触媒する。本菌の QPO はハウスキーピング酵素および病原因子であるが、分子レベルでの反応機序は十分解明されていない。このため、本研究では QPO の反応様式を酵素学的に検討し、以下の結果を得た。

- 1) QPOの高濃度 H_2O_2 による酵素失活反応は擬一次的であり、 H_2O_2 濃度とみかけの速度定数 K_{obs} は比例関係にあることがわかった。
- 2) 初速度分析の結果では、QPOの触媒反応メカニズムはPing Pong Bi Bi 機構であることが示された。
- 3) H_2O_2 非存在下ではQPOのヘム*c*の約60%が可逆的に還元されていることから、ヘム*c*の3つのうち2つが酸化還元反応に関与し、残り1つは酸化型のまま存在していることが示された。
- 4) 生成物阻害様式の分析では、QPOの触媒反応メカニズムはPing Pong Bi Bi 機構であることが示された。

以上より、本菌のQPOの反応様式はPing Pong Bi Bi 機構であり、QPOはBCCPと機能も類似し、BCCPの進化型としてとらえることができる。

論文審査の要旨

本研究は、侵襲性歯周炎原因菌の一つである*A. actinomycetemcomitans*のQPOの触媒反応様式がPing Pong Bi Bi 機構で説明でき、BCCPと機能が類似しており、BCCPの進化型としてとらえることを可能にした。

以上は、本菌の H_2O_2 を除去する分子レベルでのメカニズムを明らかにし、またQPOが病原因子であることから、還元型キノンの構造類似体をターゲットとした侵襲性歯周炎などの新規予防薬・治療薬の開発に重要な示唆を与えるものであり、歯学に寄与するところが多く、博士（歯学）の学位に値するものと審査する。

主査 今井 敏夫

副査 荻部 洋行

副査 佐藤 巖

最終試験結果の要旨

安部 佐に対する最終試験は、主査 今井敏夫 教授、副査 荻部洋行 教授、副査 佐藤 巖 教授により、主論文に関する諸事項を中心に口頭試問が行われ、優秀な成績で合格した。