

## 論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

○氏名	松岡 雅成 (まつおか まさなり)
○学位の種類	博士 (理学)
○授与番号	甲 第 1038 号
○授与年月日	2015 年 3 月 31 日
○学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項 学位規則第 4 条第 1 項
○学位論文の題名	アミノ酸配列解析によるタンパク質構造形成における重要部位 とその頑強性予測
○審査委員	(主査) 菊地 武司 (立命館大学生命科学部教授) 高橋 卓 (立命館大学生命科学部教授) 加藤 稔 (立命館大学薬学部教授)

### <論文の内容の要旨>

タンパク質フォールディング機構はまだ完全には解明されていない生命情報学・生物物理学上の重要な問題である。本研究では、タンパク質構造形成過程におけるアミノ酸配列上コンパクトな領域の残基間平均距離統計情報に基づく予測法 (平均距離マップ (ADM) 解析法)、同統計情報に基づいた残基間ポテンシャルによるアミノ酸配列上の強相互作用領域予測法 (F 値解析) などの配列解析法を用い、構造形成に重要な役割を担う部位 (構造形成ユニット) の予測を試み、フォールディング機構とアミノ酸配列の関係を論じた。2 章ではグロビンフォールドの構造形成ユニットと予測される部分が異なるフォールドに属するタンパク質においても見いだせること、つまりこの構造形成ユニットの普遍性を示した。3 章では、 $\alpha$ 、 $\alpha + \beta$ 、 $\beta$  型のトポロジーを持つ種々のタンパク質において、予測構造形成ユニットと保存性残基及びそれらの間のコンタクト形成に密接な関係があることを証明した。4 章ならびに 5 章では TIM バレルフォールド ( $\alpha / \beta$  型) やフェレドキン様フォールド ( $\alpha + \beta$  型) の予測構造形成ユニットが実験的な結果によく一致すること、予測構造形成ユニットが進化の過程において高い保存性、頑強性があることを示した。6 章では 5 章までに得た知見に基づき、配列を人工的に進化させることによって任意配列の構造形成ユニットのアミノ酸変異に対する耐性評価法を提案し、構造形成ユニットの保存性と変異についての関係を示した。7 章では高配列一致度にも関わらず異なる立体構造 ( $3\alpha$  あるいは  $4\beta + \alpha$ ) において配列上の立体構造決定因子と特定しそれぞれの構造形成機構を提案した。

#### <論文審査の結果の要旨>

本研究は ADM 法、F 値解析、アミノ酸保存性解析を用いてタンパク質フォールディングに重要なアミノ酸配列上の領域と残基の特定を行ったものである。論文内容を踏まえ、本論文は以下の点で評価することができる。

(1) グロビンフォールドにおけるいわゆる C 末端 E-H ヘリックスユニットが他のフォールドにも見られる普遍的な構造単位であることを示した。さらに保存疎水残基の共通パターンも見出した。このことはタンパク質構造形成が共通の構造単位を基礎として起こっていることを示すもので、非常に興味深く大いに評価できる。

(2) 種々のタンパク質において、保存疎水残基が形成するコンタクトが、主として構造形成ユニットと予測される領域内で形成されていることを示した。このことは構造形成が保存疎水残基のコンタクトを通じて起こることを示しており、高く評価できる。

(3) 主として TIM バレルフォールドとフェレドキシン様フォールドについて同様の解析を行い、予測構造形成領域が実験的に得られている結果に一致することが示された。また配列相同タンパク質に同様の解析を行うことで、進化における構造形成部位の高い保存性、頑強性を示すことができた。この結果は進化においてフォールディング機構がある程度の保存性を持つことを示した点で評価できる。またこの解析を人工進化系にまで拡張することを提案し、進化における構造形成ユニットが保存される変異がどのようなものかを論じたことも評価できる。

(4) 極めて配列相同性が高い (98%) にもかかわらず立体構造が異なる系 ( $3\alpha$  あるいは  $4\beta + \alpha$ ) に対して本解析を適用し、立体構造を決める配列上の因子を特定することができた。またそれぞれの構造形成機構を提案した。この問題は非常に取り扱いが困難であるが、その解決の糸口が見出せたことは高く評価できる。

本論文の審査に関して、2015 年 2 月 2 日 (月) 13 時 00 分~14 時 00 分生命科学部・薬学部会議室 4 において公聴会を開催し、申請者による論文要旨の説明の後、審査委員は学位申請者松岡雅成に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、構造形成におけるダイナミクス、揺らぎ、MD との関連などの質問がなされたが、いずれの質問に対しても申請者の回答は適切なものであった。よって、以上の論文審査と公聴会での口頭試問結果を踏まえ、本論文は博士の学位に値する論文であると判断した。

#### <試験または学力確認の結果の要旨>

本論文の主査は、本論文提出者と本学大学院生命科学研究科博士課程後期課程在学期間中に、研究指導を通じ、日常的に研究討論を行ってきた。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から論文の内容について評価を行った。

本論文提出者は、本学学位規程第 18 条第 1 項該当者であり、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、本論文提出者が十分な学識を有し、課程博士学位に相応しい学力を有

していると確認した。

以上の諸点を総合し、本論文提出者に対し、「博士（理学 立命館大学）」の学位を授与することを適当と判断する。