

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	川 寄 亮 祐
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 ①・② 項該当		
論文題目			
Studies on the functional roles of structural dynamics mediated by intrinsically disordered proteins (天然変性タンパク質による構造動態の機能上の役割の研究)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	楯 真一	
審査委員	教 授	泉 俊輔	
審査委員	教 授	中田 聡	
審査委員	准教授	富樫 祐一	
〔論文審査の要旨〕			
<p>川寄亮祐は、細胞中で安定な立体構造を保たない天然変性タンパク質がもつ特異な機能発現機構の分子科学的な解析を行い、タンパク質がもつ機能制御機構を明らかにした。</p> <p>タンパク質は生体機能を直接制御する機能性高分子である。タンパク質の機能は、個々のタンパク質分子自体が持つ特異的な立体構造により規定されると考えられてきた。このため、タンパク質結晶構造が初めて発表されて以来、安定な立体構造をもつ領域にのみ着目してタンパク質構造－機能相関研究が進められ、タンパク質構造生物学という体系的な研究分野が構築された。しかし、ヒトゲノムプロジェクトによりヒト細胞中に発現されているタンパク質のアミノ酸配列の全容が明らかになった結果、ヒト細胞中のタンパク質の 50% は安定な立体構造を持たない天然変性領域であることがわかった。他の生物種の全ゲノム配列解析の結果からは、タンパク質中の天然変性領域の割合は生物種に応じて大きく異なることが明らかになった。すなわち、バクテリアなど原核細胞が持つタンパク質が持つ天然変性領域の割合は約 20% であるが、酵母のような単細胞真核生物ではその割合が 40% 程度になり、哺乳細胞では天然変性領域含有率が約 50% になる。この発見が契機となり、タンパク質天然変性領域は高度な細胞内反応制御に関わることが示唆され、従来の構造生物学では見落とされてきた安定な立体構造を持たないタンパク質の構造・機能解析研究が始まった。</p> <p>天然変性タンパク質の研究は、未だ 15 年程度の歴史しかない。天然変性タンパク質が、安定な立体構造をもたないという構造上の特徴をどのように使い特異的な機能を発現するかを様々なタンパク質を対象として、理論から実験まで広範な研究が世界的に進められている。川寄の博士課程における研究は、このような研究背景の中にあり、複数の天然変性タンパク質を対象として、それぞれがどのように立体構造を持たないという特性を使って機能を発現するかを分子科学的に解明した。</p>			

学位論文の序論においては、天然変性タンパク質研究の現状を紹介して、国際的な研究の流れの中での自身の行った研究の位置付を定義した。

第1章においては、安定な構造を持つ機能ドメインが天然変性領域によりつながったタンパク質 Pin1 を対象として、ドメイン間接触による酵素ドメインの動的アロステリック効果について解析した。この結果から、天然変性領域を介して機能ドメインが空間的に繋がれることがドメイン間接触を誘導することにより、機能ドメインの活性を制御するという特徴的な分子機構を明らかにした。

第2章では、同じ Pin1 タンパク質を対象として、機能ドメインが天然変性領域により繋がれていることにより基質分子に対する親和性を1桁向上させることができることを見出した。これは、2つのドメイン間で、同じ基質分子を交互に受け渡すという特徴的な機構により実現されることを明らかにした。

第3章においては、アルツハイマー病の原因タンパク質である tau タンパク質を対象として、タンパク質線維化に至る構造スイッチ機構を明らかにした。アルツハイマー病を発症しやすい遺伝的背景をもつヒトの tau 変異体と野生型 tau タンパク質の構造動態を比較することにより、tau タンパク質は一つのアミノ酸が変わることにより全体の構造ダイナミクスが大きく変化することにより、変異型 tau タンパク質が線維化しやすくなるという機構を明らかにした。

結語においては、上記3つの天然変性タンパク質に対する知見が天然変性タンパク質科学においてどのような意味があるかを議論している。

川寄が博士課程研究で行ってきた研究の成果は、いずれも天然変性タンパク質の構造機能制御機構に関する理解をすすめる上で重要な知見を与えている。このことは、彼が関連学会で複数の賞を受賞していることから証左される。

上記の観点から審査した結果、本学位論文の著者・川寄亮祐は博士（理学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認める。

公表論文

Jing Wang*, Ryosuke Kawasaki*, Jun-ichi Uewaki, Arif U. R. Rashid, Naoya Tochio, Shin-ichi Tate, Dynamic Allostery Modulates Catalytic Activity by Modifying the Hydrogen Bonding Network in the Catalytic Site of Human Pin1 (2017) *Molecules*, **22**, 992

参考論文

1. Jing Wang, Naoya Tochio, Ryosuke Kawasaki, Yu Tamari, Xu Ning, Jun-ichi Uewaki, Naoko Utsunomiya-Tate, and Shin-ichi Tate, Allosteric breakage of the hydrogen bond within the dual-histidine motif in the active site of human Pin1 PPIase (2015) *Biochemistry*, **54**, 5242-5253
2. Teikichi Ikura, Naoya Tochio, Ryosuke Kawasaki, Mizuki Matsuzaki, Akihiro Narita, Mahito Kikumoto, Naoko Utsunomiya-Tate, Shin-ichi Tate, Nobutoshi Ito, The *trans* isomer of Tau peptide is prone to aggregate, and the WW domain of Pin1 drastically decreases its aggregation (2018) *FEBS Lett.*, **592**, 3082-3091