

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	劉 蘇
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 protein liquid-liquid phase separation and its functional roles (タンパク質の液液相分離とその機能に関する研究)			
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	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本学位論文では、タンパク質の自発的な凝集過程に係わる分子機構研究の成果を論じている。</p> <p>タンパク質は様々な凝集過程をへて病原性の繊維構造を形成する。ある種のタンパク質がグリコサミノグリカンとの相互作用により繊維化が促進することが報告されている。そこで、第1章では、タンパク質の凝集特性とも関係する生体分子としてグリコサミノグリカンに着目して、その構成糖鎖を質量分析を用いて研究した。対象として中国で民間療法薬として古くから用いられる <i>Colla corii asini</i> (CCA) を構成する2糖成分の分析を行った。その結果、硫酸基の修飾位置が異なるヘパラン硫酸の多型性が確認された。ヘパラン硫酸の多型性が、CCA の免疫賦活効果と関係する可能性が示された。また、グリコサミノグリカン中のヘパラン硫酸の多型性が、タンパク質凝集制御にも関与すると考えられる。</p> <p>第1章ではタンパク質の繊維化過程との関係でグリコサミノグリカンの構成糖分析を行ったが、第2章および第3章では、液液相分離を経るタンパク質の凝集過程の解析を行った。研究対象として肝炎ウイルスの内殻タンパク質 HBc と相互作用する CPSF6 を対象とした。本章では CPSF6 が液滴構造を形成し、液滴を形成することで HBc を液滴内部に取り込むことを見いだした。CPSF6 と HBc の相互作用様式については、特定の領域で結合するというものではなく、CPSF6 の C 末端領域の広い領域で過渡的な弱い相互作用を繰り返すことで HBc を CPSF6 の液滴内にリクルートする機構を明らかにした。</p> <p>第4章では、別な液滴形成タンパク質である FUS を対象として、FUS タンパク質が液液相分離により液滴構造形成をする過程が、溶液内に共存するアミノ酸により阻害される過程を定量的に解析した。従来までは、液液相分離は、タンパク質中のアミノ酸の側鎖間の相互作用により誘導されると考えられていた。本研究は、液液相分離阻害効果がアミノ酸のエナンチオマーに依存することを示すことにより、液液相分離には主鎖の領域も阻害効果に関与していることが明らかになった。液滴構造の表面には、低分子のアミノ酸にキラリティーを識別するような高次のキラリティーを持つ構造体が存在することが推定され</p>			

た。この結果は、液液相分離制御の新たな化学的過程を明らかにした。

以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし、著者は博士（理学）の学位を授与されるに必要な資格があるもとの認められる。