

# 論文審査の結果の要旨

氏名 二島 渉

タンパク質の動きはその機能と密接に関係があり、その理解は重要である。本研究では、主鎖二面角 $\phi$ 、 $\psi$ 、 $\omega$ が大きく変化する現象、二面角遷移に注目しながら、二つのタンパク質立体構造が与えられた場合のそれらの構造の二面角差からタンパク質の動きを特徴づける手法を開発している。また、その手法を広範囲で非冗長なタンパク質ペアのデータセットに適用することで、そのデータセットで共通するタンパク質の動きの特性・分布を解析し、3つの二面角遷移による典型的な動きなどを明らかにしている。以下、詳細を述べる。

第1章、第2章では、本研究に関連した先行研究を述べている。第1章ではこれまでに行われてきたタンパク質の動きの研究についてまとめている。大域的、局所的な運動やその機能との関係について触れており、特に局所的な動きにも機能との関連で重要なものがあること、また、その場合の動きは検出しにくいという問題提起を行っている。第2章では、動きの解析手法に関する先行研究を述べている。これまでになされてきた動きの解析手法の概観、また、動きの解析を自動的に行うツールについての特徴の詳細をまとめている。

第3章では、二面角遷移による解析手法、Dihedral Transition Analysis (DTA) について述べている。DTA では、二面角が大きく変わる現象、二面角遷移に注目している。タンパク質のアミノ酸配列上を二面角が大きく変わっているフラグメント (TF) と二面角がほとんど変化していないフラグメント (SF) に分け、また、複数の SF は、相対的に構造変化が少ない領域 (SR) にまとめる。TF は、それ自身の変位、Root Mean Square Deviation (RMSD) と二面角遷移が周辺のフラグメントに与える影響、Non Locality Score (NLS) によってその動きを特徴づける。この章では、二面角遷移の定義、フラグメント化の方法や NLS の定義について触れながら DTA の4つのステップを解説している。また、章の最後では、統計解析するためのデータセット作成の手順をまとめている。

第4章では、二面角変化の基礎的な現象について述べている。統計的な解析から、二面角の変化はまれに大きな値をとり、隣合う二面角変化 $\Delta\phi$ と $\Delta\psi$ が協動的に動いていることを明らかにしている。第3章で述べているように二面角遷移は、化学的な性質と統計的性質から定義しているが、各 $\Delta\phi$ と $\Delta\psi$ 、また、 $\Delta\phi + \Delta\psi$ の分布を出し、二面角遷移の定義の妥当性を検証している。この定義された二面角遷移を使い、アミノ酸あるいは二次構造ごとに遷移が含まれる割合や、二面角遷移が配列上を連続して起こりやすいといった性質を統計的に明らかにしている。

第5章では、データセットのタンパク質ペアに対してDTAを行った結果について述べている。そのなかで、第3章で定義された領域SRの数が1つのタンパク質は、全体の約半分（54%）であり、ローカルな動きが多いことを明らかにしている。このことは、NLSの値が小さいTFの数が多かったことから支持されている。

また、TFのRMSDとNLSを使用することでトップ10をランキングして、二面角遷移が引き起こす典型的な動きであるhinge、flap、path-preserving運動を抽出している。Path-preserving運動は、DTAによる注意深い解析から見つかった動きである。また、ランキング中のhinge、flapの動きに起きている状況は、ドメインスワッピング、異なる結合状態など従来考えられていたものとは異なることがわかった。

第6章では、DTAの特徴を考察し要約している。ランキングトップ10を再度考察することで「DTAは、従来の手法とは別の観点で機能と関わる可能性のある動きを検出することができる」と結論づけている。最後に、従来の手法との関係を考察し、DTAが従来の手法とは違った新しい視点でタンパク質の動きを解析していることを再認識している。

本論文は、従来から精力的に行われてきたタンパク質の動きの解析手法に、二面角遷移という新たな視点を導入した。二面角変化の性質を詳細に調べた上で、構造変化を調べる手法の構築に成功している。これらの客観的な判定手法は、今後の二面角に注目した構造変化解析の標準になり得るものである。また、459組のデータセットから網羅的にDTAを使用し得られた知見も非常に重要なものがあり、タンパク質の動きの理解にも新たな視点から学術的に貢献している。

なお、本論文で論じられた成果は、英国イーストアングリア大学のGuoying Qi博士、Steven Hayward博士、東京大学の北尾彰朗准教授との共同研究であるが、論文提出者が研究全体を主体的に行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。