

論文審査の結果の要旨

氏名 熊崎 薫

本論文では、タンパク質を細胞膜へ組み込む膜タンパク質である YidC の X 線結晶構造解析から明らかとなった、YidC によるタンパク質膜組み込み機構の構造基盤、および YidC のもつシャペロン機能への構造的知見について記述されている。本論文は、第 1 章「序論」、第 2 章「グラム陽性菌 YidC の構造機能解析」、第 3 章「大腸菌 YidC の X 線結晶構造解析」、および第 4 章「総括」の 4 章から構成されている。

第 1 章は、本論文の序章であり、原核生物におけるタンパク質輸送の概略と、タンパク質の細胞膜への組み込みの先行研究について記述されている。その中で、YidC の果たす役割について、YidC が単独で働く際の「タンパク質膜組み込み装置としての機能」と、Sec トランスロコンと協働する際の「膜タンパク質のシャペロンとしての機能」の 2 つの観点から記され、さらに本研究の目的を提起している。

第 2 章では、YidC によるタンパク質膜組み込み機構の構造基盤を解明することを目指して行った研究について記述されている。まず、*Bacillus halodurans* 由来 YidC の精製・結晶化・X 線結晶構造解析について記述されている。結晶構造から、YidC が新規のタンパク質フォールドをもち、分子内部に 5 本の膜貫通ヘリックスにより形成された大きな溝をもつことが明らかとなった。次に、構造情報に基づき行った遺伝学的手法による変異体解析、および部位特異的光クロスリンク解析について記述されている。その結果、親水的な溝に存在する正の電荷が YidC の機能に重要であることと、YidC が基質タンパク質と親水的な溝を介して相互作用することが明らかとなった。最後に、以上の結果から示唆された YidC によるタンパク質膜組み込み機構の構造基盤について論じられている。

第 3 章では、YidC のもつシャペロン機能への構造的な知見を得ることを目指して行った研究について記述されている。まず、大腸菌由来 YidC の精製・結晶化・X 線結晶構造解析について記述されている。結晶構造から、分子内部に存在する親水的な溝が YidC に共通した構造的な特徴であることが明らかとなった。また、得られた結晶構造に対して過去に報告された基質タンパク質や Sec トランスロコンとの相互作用部位のマッピングを行うことで、Sec トランスロコン-YidC 複合体の構造的な示唆が得られた。最後に、以上の結果に基づき YidC がシャペロンとして機能する際の分子メカニズムについて論じられている。

第 4 章は、本論文の総括であり、YidC が分子内部に存在する親水的な溝を巧みに利用することによって、「タンパク質膜組み込み装置」と「膜タンパク質のシャペロン」という 2 つの機能を果たすという YidC の分子メカニズムについて総合的に論じられている。

本論文では、2 つの YidC 分子の結晶構造が決定され、その立体構造情報に基づいた機能解析が行われることで、YidC 分子の機能するメカニズムの理解を大きく進展させるものである。論文は明瞭に記述されており、確かな実験データと先行研究に基づき論じられている。なお、本論文の第 2 章と第 3 章の一部は、千葉志信博士、伊藤維昭博士、武本瑞貴氏、杉田有治博士、森貴治博士、古川新氏、岸本利貴氏、塚崎智也博士、石谷隆一郎博士、濡木理博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となり研究が遂行されており、その寄与は十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。