

審査の結果の要旨

樋口 明子

本論文は3章からなり、第1章はヒト SLC 輸送体に関するリレーショナルデータベースの構築と統合解析、第2章はアミノ酸置換がタンパク質動態に与える影響の分子動力学シミュレーションによる解析、第3章はアミノ酸保存度に基づく進化的重要性の検証について述べられている。

本論文の研究対象は、細胞膜に発現し、細胞や組織に必要な栄養素を輸送するために重要な役割を果たす Solute Carrier (SLC) 輸送体である。SLC 輸送体は、ヒト輸送体の中でも遺伝子数が最も多く、52 ファミリーから成り立つ 400 以上のヒト SLC 遺伝子が同定されているため、輸送体の中でも重要なファミリー群であると位置付けられる。また、SLC 輸送体は血液脳関門に多く発現しており、神経活動に欠かせない栄養素を脳に供給することから、生物学的に重要な役割を担っている。先行研究により、SLC 遺伝子におけるアミノ酸配列の変異は、先天性もしくは乳幼児期に神経疾患や代謝疾患を引き起こすことが報告されている。本論文は、このようなアミノ酸置換のほとんどについて、疾患を引き起こす物理化学的な機序が明らかになっていないことを研究課題としている。アミノ酸置換が疾患につながる機序を解明できない障壁として、SLC 輸送体を含む膜タンパク質の立体構造や動態の解析実験が技術的に容易ではない点や、配列多様性および立体構造に関する情報が十分に関連付けて解析されていない点が挙げられている。本論文では、このような従来の障壁を克服すべく、ゲノム配列・変異・立体構造・機能に関する情報を接続し、計算科学の視点からアミノ酸配列の変異が機能変異に至るまでの過程解明を試みている。

第1章における成果として、既存データベースから収集したヒト SLC のアミノ酸配列、遺伝子名、ファミリー分類、立体構造情報、トポロジー予測結果、変異および疾患情報などを格納したリレーショナルデータベース **iMusta4SLC (Integrated Mutational and STRuctural Analysis FOR SLC proteins)** の構築について述べられている。さらに、構築したデータベースを活用して、立体構造上の変異位置と病原性との相関を検証している。その結果、膜領域と細胞内の境界における領域では、疾患変異が存在する頻度が有意に高いことを明らかにしている。同時に、疾患と関連の高いアミノ酸置換パターンも明らかにした。

第2章においては、第1章で特定した疾患との関連が高いアミノ酸置換に焦点を当て、SLC 輸送体の立体構造や動的構造変化に与える影響について解析を行っている。立体構造が明らかになっているヒト SLC2 を対象として、膜領域と細胞内の境界における変異を導入したモデルを用いて分子動力学シミュレーションを実施し、その動態変化を野生型と比較している。本研究は、独自の分子動力学シミュレーションモデルである保存型弾性ネットワークモデルを新たに開発している。従来の全原子モデルや粗視化モデルよりも計算負荷を軽減したうえで、構造変化の観察や比較を可能とした。この保存性弾性ネットワークモデルを用いて、野生型と変異型モデルの動態を比較した結果から、変異型モデルは内開き構造の出現頻度が有意に減少することを明らかにしている。

第3章においては、第2章において扱ったヒト SLC2 のホモログにおいても、膜領域と細胞質の境界におけるアミノ酸残基が重要であるのかについて、アミノ酸残基の保存度を指標として検証を行っている。本研究の特徴は、従来よりもホモロジー検索の対象範囲を広げるべく、隠れマルコフモデルを活用したホモロジー検索のクエリーに工夫を施している点である。SLC2 がリピート構造を有している点に着目し、N 末端側のみの配列、C 末端のみの配列、N 末端と C 末端の混合配列をもとに検索クエリーを生成している。最終的に、保存度の解析から、膜領域と細胞質の境界面において残基が高度に保存されていることを明らかにしている。

以上により、第1章における統合データベースの構築及び統合解析、第2章における分子動力学シミュレーションの独自モデル開発および主成分分析、第3章における独自のホモロジー検索及び保存度解析が本論文の主な成果であると認めた。これらの成果から、SLC 輸送体の遺伝子変異と構造/機能情報を計算科学的に接続することで、疾患変異が引き起こす動的構造変化への影響を明らかにすることができたと結論づけた点について適切であると判断する。

なお、本論文第1章は、野中 尚輝（東京大学大学院）、由良 敬（お茶の水女子大学）との共同研究であるが、論文提出者が主体となって情報抽出及び統合解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

同様に、本論文第2章は、Anton K. Feenstra（アムステルダム自由大学）、由良 敬（お茶の水女子大学）との共同研究であるが、論文提出者が主体となってモデルの作成及び分子動力学シミュレーションの実行と解析を行ったもので、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（医科学）の学位を授与できると認める。

以上2177字