

論文審査の結果の要旨

氏名 深沢 嘉紀

本論文は5章と付録からなる。第1章は導入であり、第2章はミトコンドリアタンパク質のシグナル配列について、第3章はミトコンドリアタンパク質のプレ配列と切断部位の予測法、第4章はミトコンドリア内膜貫通ドメインと可溶タンパク質の類似部位の識別法、第5章は本論文の結論がそれぞれ述べられている。また付録には本論文の研究にかかわる詳細なデータが示されている。

第1章は導入であり、本論文の背景やミトコンドリアタンパク質の研究を推進するために必要となる予測法の重要性について述べられている。

第2章は、N末端の局在化シグナルに注目した研究について記述されている。タンパク質を小胞体に移行させる Signal Peptides (SP)・ミトコンドリア基質をターゲットとする Matrix Targeting Signals (MTS) および N末端シグナルのないタンパク質のアミノ酸配列を調べることで、N末端の局在化シグナルの進化速度を解析し、これをシグナル予測に用いる試みを行った。この性質のみでは局在化シグナルの予測性能は向上しないものの、従来法で用いられた性質に加えることで、従来法よりも局在化シグナルの予測性能が向上させることに成功している。この章で述べられている研究に相当する内容は既に BMC Genomics で公表されている。

第3章では、プレ配列からシグナル部位と Mitochondrial Processing Peptidase (MPP) による切断部位を予測するために論文提出者が開発したシステム MitoFates について述べられている。この章で示されている MitoFates の性能評価、例えば従来法である TargetP・Predotar・MitoProtII と比較した適合率-再現率曲線からは、MitoFates の性能的優位性が明示されている。予測にはこれまで用いられてきたアルギニンの組成・ロイシン-アルギニンの組成のほかに、N末端30残基中の6残基モチーフのスコアおよびN末端30残基中の6残基モチーフのスコアが導入されている。また、両親媒性を評価するための疎水性ヘリカルモーメントの改良も行っている。これら予測に用いた5つの特性のうち、切断部位のスコア、N末端30残基中のアルギニンの組成、6残基モチーフのスコア、ロイシン-アルギニンの組成、改善された疎水性ヘリカルモーメントのスコアの順に効果が高いことが明らかにされた。このうち、新規に導入された切断部位のスコア・6残基モチーフのスコアおよび改良された疎水性ヘリカルモーメントのスコアが予測性能の向上に寄与していると考えられる。またこれらの解析から、14種類の統計的に有意な6残基モチーフを見出すことに成功している。すべてのモチーフは少なくとも3つの疎水性残基と1つの塩基性残基を含み酸性残基は含まないということなど、新しい知見が示されている。MitoFates では論文提出者の独創による特徴が反映され、また予測精度でも切断部位の予測率の大幅に向上させるなどの優位性が示された点などが高く評価できる。

第4章では、ミトコンドリア内膜貫通ドメインと可溶タンパク質の類似部位とを識別する方法について書かれている。本章で用いられているのは2階層予測法である。まず第1階層では膜貫通部位/非膜貫通部位の対数オッズ比を計算し、第2階層では自由エネルギー変化も加味したサポートベクターマシン (SVM) を用いている。ミトコンドリアの膜貫通部位の特徴として、小胞体のそれと比較して疎水性部位が短いことが示された。また、Sec61 translocon insertion model から計算される自由エネルギー差からはグリシンが膜貫通部位の中央付近で見いだされやすいなどの特徴も見いだされた。従来の予測法である SOSUI、TMHMM ver 2.0、Phobius、SCAMPI、Octopus との比較でもこの予測法の優位性が示されている。この研究は進化研究への適用などにおいても有用であると期待できる。

第5章には本論文の結論がまとめられている。本論文で開発された予測法は、今後重要性が増していくと思われるミトコンドリアのプロテオームの支援に寄与するものが期待でき、博士論文に値する研究であると評価できる。

なお、本論文は、Horton Paul, Tsui Stephen, Ross Leung との共同研究であるが、論文提出者が主体となって開発、分析及び検証を行ったもので、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（科学）の学位を授与できると認める。

以上 1601 字