

## 論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

○氏名	杉田 昌岳 (すぎた まさたけ)
○学位の種類	博士 (理学)
○授与番号	甲 第 967 号
○授与年月日	2014 年 3 月 31 日
○学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項 学位規則第 4 条第 1 項
○学位論文の題名	側鎖の効果を含んだ C $\alpha$ G $\ddot{o}$ モデルの開発とタンパクフォールディング機構解析への応用
○審査委員	(主査) 菊地 武司 (立命館大学生命科学部教授) 高橋 卓也 (立命館大学生命科学部教授) 加藤 稔 (立命館大学薬学部教授)

### <論文の内容の要旨>

タンパク質のフォールディング機構の解明は重要な問題であるが、いまだ完全には理解されていない。またそれを計算機上で精密に再現することも未だに大きな困難を伴う。そのため、粗視化モデル等を用いるなど、必要な情報を取捨選択した上で計算が行われる。杉田氏は本研究において、計算コストの非常に低い C $\alpha$ G $\ddot{o}$  モデルに側鎖の効果を取り込む事で、その性能を高める事を試みた。そして、トポロジーが同じでフォールディング機構が異なる protein L と protein G のフォールディング機構が再現された。これらはいわゆる  $\alpha + \beta$  タンパク質であるが、これまで全原子 G $\ddot{o}$  モデルでのみ可能であった。さらに杉田氏は、その手法を all- $\beta$ タンパク質である src-SH3 domain や all- $\alpha$ タンパク質である protein A にも応用し、実験で知られているフォールディング機構を再現することに成功した。またそのトポロジーやフォールディング機構の複雑さで注目されている ferredoxin-like fold タンパク質のフォールディング機構の解析も本手法を用いて行った。対象としているタンパク質は実験条件によって 3 状態転移を示す U1A と 2 状態でフォールドする事が示されている S6 及び ADA2h に対し、それぞれ実験結果を再現することができた。またそのフォールディングにおける転移の回数の違いが、フォールディングのコアとなる領域の安定性や、それらをつなぐループの長さに起因している可能性を示した。さらに本結果を他の構造を持つタンパク質にも拡張し、フォールディングを支配するアミノ酸配列上の単位 (これをフォールドンと呼ぶ) の特徴を示すことができた。

<論文審査の結果の要旨>

論文内容を踏まえ、本論文は以下の点で評価することができる。

- (1) タンパク質フォールディング機構研究において重要な粗視化 G $\delta$  モデルにおいて、これまで取り扱われることがなかった側鎖の効果を取り入れた新しい方法を提案し、単純なタンパク質において、実験結果を再現することができた。この結果はそれまで全原子 G $\delta$  モデルという複雑な方法でしか成功しなかったもので、評価に値する。
- (2) 同様に本手法は all- $\beta$ タンパク質や all- $\alpha$ タンパク質、ferredoxin-like fold タンパク質においても実験結果と同じフォールディング機構を示すことが確認された。特に、S6、ADA2h が 2 状態転移を示すのに対し、U1A が複数回の転移を示すことを再現した上で、その起源をも明らかにすることができた。このことは、本方法の広い適用能力を示しており、特筆に価する。
- (3) 本研究において、本方法に基づいてタンパク質フォールディングにおける転移の回数や自由エネルギー障壁の特質などを解析し、独立して協同的にフォールドする事のできる構造単位であるフォールドンの数や特徴が転移の回数と関係していることを示した。この知見は、これまでのフォールドンの定義に修正を加えるものであり、評価に値する。今後のこの分野の新たな展開にも期待できる。

本論文の審査に関して、2014 年 2 月 3 日（月）13 時 00 分～14 時 00 分サイエンスコア 4 階生命科学部・薬学部会議室 3 において公聴会を開催し、学位申請者による論文要旨の説明の後、審査委員は学位申請者杉田昌岳氏に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、パラメータ設定、溶媒（水）の効果の取り込み方、分子動力学計算との比較などの質問がなされたが、いずれの質問に対しても学位申請者の回答は適切なものであった。よって、以上の論文審査と公聴会での口頭試問結果を踏まえ、本論文は博士の学位に値する論文であると判断した。

<試験または学力確認の結果の要旨>

本論文の主査は、学位申請者と本学大学院理工学研究科総合理工学専攻博士課程後期課程在学期間中に、研究指導を通じ、日常的に研究討論を行ってきた。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から論文の内容について評価を行った。

学位申請者は、本学学位規程第 18 条第 1 項該当者であり、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、学位申請者が十分な学識を有し、博士学位に相応しい学力を有していると確認した。

以上の諸点を総合し、学位申請者に対し、本学学位規程第 18 条第 1 項に基づいて、「博士（理学 立命館大学）」の学位を授与することが適当であると判断する。