

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	大出 真央
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	理学博士 中迫 雅由
	副査	慶應義塾大学教授	博士(理学) 能崎 幸雄
		慶應義塾大学教授	博士(理学) 渡邊 紳一
		慶應義塾大学准教授	博士(工学) 牧 英之
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士(理学)、修士(理学) 大出真央君提出の学位請求論文は、「新規構造解析法開拓による水溶液中蛋白質の立体構造研究」と題し、八つの章より構成されている。蛋白質は細胞内部で他の生体高分子との相互作用、触媒作用やエネルギー変換などにより、細胞の恒常性維持や細胞分裂といった生命現象の根幹を維持・制御している。蛋白質が溶液環境下での物理化学刺激、熱揺らぎや水和水分子との相互作用による動的構造変化を示すことから、生命現象を素過程レベルで正しく理解するには、溶液中での蛋白質の立体構造や動態を解析することが不可欠と考えられる。本論文では溶液中蛋白質の構造や動態を解析可能な X 線小角散乱法(Small-angle X-ray scattering: SAXS)と、溶液中蛋白質を瞬間凍結して観察するクライオ電子顕微鏡法(Cryo-electron microscopy: cryoEM)に着目し、これら手法における蛋白質構造・動態の新規解析法を開発・構築し、複数の生物学的に重要な蛋白質に適用してその有効性を検証するとともに、それぞれの構造動態解明を行っている。</p> <p>第一章では、蛋白質の構造研究の概要、溶液中蛋白質の構造研究の重要性について述べ、本研究の位置づけ、必要性和概要についてまとめている。</p> <p>第二章では、SAXS の基礎理論と従来の分子形状予測法を概観し、SAXS での構造情報は結晶構造解析などと比べて低分解能ではあるが、高い測定環境自由度を活かして外部摂動などによる蛋白質構造変化を容易に測定できる点を論述しながら、現在の問題点を指摘している。</p> <p>第三章では、従来の非経験的推定法で予測される分子形状に原理的不確かさがあることを示し、多変量解析を用いて多数の推定形状から尤もらしい形状を得る新しい方法を開発したこと、さらに、計算機実験を通じて、同方法が従来法よりも優れていることを述べている。</p> <p>第四章及び第五章では、新規解析法を立体構造が未解明である植物光受容蛋白質の構造解析に適用した成果を報告している。第四章では、光屈性等を制御するフォトトロピンの青色光受容前後での分子形状と機能ドメイン配置を決定し、青色光吸収によって生じるリン酸化活性増大のメカニズムを推定している。第五章では、光形態形成を担うフィトクロム B について、排除体積クロマトグラフィーと SAXS を併用して得たデータから、その不活性状態の全体構造を提案し、赤色光励起後のフィトクロム B の溶液性状変化を明らかにしている。</p> <p>第六章では、SAXS よりも高い解像度で蛋白質の立体構造や動態を観察できる cryoEM について、その原理をまとめ、蛋白質動的構造研究への適用における問題を指摘している。第七章では、cryoEM の将来利用に向け、電子顕微鏡像を分子動力学計算で得られる軌跡を用いて読み解く、新しい蛋白質動態解析法の開発について記している。さらに、同法をグルタミン酸脱水素酵素のドメイン運動解析に適用し、その中間状態を可視化するとともに、従来法では困難であったドメイン運動の自由エネルギー地形の可視化に成功したことを報告している。</p> <p>最後に、第八章において本研究を総括し、将来的な研究展開に言及している。</p> <p>以上、本論文の著者は、溶液中における蛋白質の立体構造や構造変化を解析するための新規解析手法を独自に開発し、それらの有効性を具体的に示すことで、構造生物学の研究手法発展に大きく貢献したと言える。また、測定対象とした生物学的に重要な蛋白質の機能・構造相関を明らかにし、特に、植物における環境光センシング初期過程の理解に貢献したと評価できる。</p> <p>本論文の第三章から第七章の内容が、評価の高い英文学術誌に掲載または掲載受理されていること、また、本論文の内容が、広く理学上寄与するところが少なくないことから、本論文の著者は、博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認められる。</p>			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について、上記審査会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。また、語学(英語)についても十分な学力を有することを確認した。		