

# 論文審査の要旨及び担当者

No.1

| 報告番号   | 甲 乙 第 | 号            | 氏 名        | 井内 仁志 |
|--|-------|--------------|------------|-------|
| 論文審査担当者  | 主 査   | 政策・メディア研究科委員 | 兼環境情報学部教授  | 富田 勝  |
|  | 副 査   | 政策・メディア研究科委員 | 兼環境情報学部准教授 | 黒田 裕樹 |
|  |       | 政策・メディア研究科委員 | 兼環境情報学部准教授 | 内藤 泰宏 |
|  |       | 東京医科大学教授     | 杉本 昌宏      |       |
| 学力確認担当者：   |       |              |            |       |
| (論文審査の要旨)  |       |              |            |       |
| <p>井内仁志君の学位請求論文は“Development of an oscillation detection method and establishment of enzyme characterization system using mass spectrometry data”と題され、邦題は「質量分析計データを用いた振動分子検出法の開発と酵素機能を同定するモデル系の確立」である。本研究の主たる貢献は、質量分析計から得られたデータから、生物学的知見を得るための統計解析アルゴリズムや実験系を開発したことにある。</p> <p>第1章では、概日リズム研究を俯瞰し、その歴史や重要性について論述している。さらに、概日リズム研究に質量分析計や次世代シーケンサーが用いられるようになったことで、得られるデータの質と量が変化してきたことから、新たなデータ解析技術が必要になってきたことを指摘している。</p> <p>第2章では最大情報量係数を用いた振動推定法である Maximal information coefficient-based oscillation prediction (MICOP) について述べている。近年、概日リズム研究において、質量分析計や次世代シーケンサーが用いられることが増えてきた。ここで、時系列オミクスデータはこれまでのロコモーターアクティビティなどのデータと比較して、サンプリング頻度が低い、ノイズが大きい、周期数が少ない、などの特徴を持っている。そのため、カイ二乗ピリオドグラムなどの古典的な振動検出アルゴリズムでは、時系列オミクスデータから正確に振動分子を検出することは困難であった。そこで、請求者は最大情報量係数を用いた振動検出アルゴリズム MICOP を開発した。MICOP は実際の時系列オミクスデータのような、サンプリング頻度が低くノイズが多いデータに対して優れたパフォーマンスを発揮することを数値実験の結果から示した。さらに、公開されている複数のマウスプロテオームデータに MICOP を適用したところ、新規振動分子が同定され、かつそれらの結果はトランスクリプトームの結果と概ね一致していることが分かった。これらの結果から、MICOP は優れた振動推定法であることを主張している。</p> |       |              |            |       |

第3章では質量分析計を用いた酵素機能同定システムについて述べている。酵素の機能を明らかにすることは生命システムの理解に必須であるが、モデル生物である大腸菌でさえ、30-40%の酵素の機能が実験的に証明されていない。大腸菌機能未知酵素 YhhY はそのアミノ酸配列からアセチル基転移酵素であることが予測されていたが、基質の同定やその機能の実験的証明は行われていなかった。本研究では、生化学実験と質量分析計によるメタボローム解析を併用することで、YhhY の機能を明らかにすることを目指した。まず、大腸菌に過剰発現させ精製した YhhY を試験管内で反応させたところ、YhhY はメチオニン、ヒスチジン、フェニルアラニンを特異的にアセチル化する酵素であることが明らかになった。さらに、質量分析計を用いたメタボローム解析の結果から、YhhY は生体内において、代謝変動を通じて金属ストレスをキャンセルする役割を持っていることが示唆された。このように、質量分析計を用いた酵素機能同定システムによって、大腸菌機能未知酵素 YhhY が3種のアミノ酸に対するアセチル化活性を持っていることを明らかにした。

第4章では、これまでに論じられた研究成果をまとめている。第2章では、質量分析計から得られた時系列オミクスデータから、振動する分子を抽出するためのアルゴリズムである MICOP を開発した。時系列オミクスデータをシミュレートしたデータセットを用いた数値実験の結果と、MICOP のマウスプロテオームデータへの適用は、一貫して MICOP の性能が高いことを示した。第3章では、質量分析計を用いて機能未知酵素の機能を同定する実験系を構築した。この実験系を用いて、機能未知酵素 YhhY が3種のアミノ酸をアセチル化することを明らかにした。これらのアルゴリズムや実験系は、質量分析計から得られたデータに含まれる生物学的意義を見出す際に有用であると考えられる。特に第2章の研究については、テーマ設定から論文投稿までを請求者が主体的に遂行したものである。さらに、情報生物学と実験生物学の分野横断的な研究を一人の研究者が成し遂げたことは大いに評価できる。

以上により、請求者は今後独立した研究者として新規研究を立案・遂行する能力があると言える。よって本学位請求論文は博士（学術）の学位授与の要求水準を満たすものと認められる。