

学位論文の審査結果の要旨

本論文は、タンパク質の立体構造の理解と制御に関する分野の研究について英語で書かれている。

タンパク質は生体の主要な構成成分の一つであり、酵素などの機能性成分として、またヒストンやチューブリンのような構造支持体として、非常に重要な役割を担っている。タンパク質には数万の種類があるが、各々全てが独自の折りたたみ構造を取っており、その立体構造はそのタンパク質の機能と表裏の関係にある。そのため、タンパク質の立体構造を解析・理解する研究はとても盛んである。しかし、既存のタンパク質の構造の理解はかなり進んでいるにもかかわらず、人為的にゼロからタンパク質を設計し、新規な立体構造や機能を作り出す事は、これまでほとんど成功していなかった。そこで申請者は、先行研究で作られた人工タンパク質 WA20 に着目し、これをブロックのように扱う事で様々な立体構造を作り出すことを試み、その成果を根拠である測定データとともに詳述している。

第1章では、まず WA20 について調べた。デザインされた段階では単量体の4本ヘリックスバンドル構造をとるアミノ酸配列として設計されたものが、2量体で4本ヘリックスバンドル構造をとっており、つまり複合体形成能を有していたことをX線結晶構造解析により明らかにしている。その形は小角X線散乱の解析でも確認されている。

第2章では、WA20の末端に3量体ドメイン構造を有する foldon ドメインを融合した新規な人工タンパク質を大腸菌により発現させ、得られた生成物について小角X線散乱法等の詳細な分析を通して、それらの生成物が自己組織化により幾何学的な特異な立体構造をとることを明らかにし、タンパク質ナノブロックの概念を提唱している。

第3章ではさらに、鎖状構造体へと自己組織化するタンパク質ナノブロックとして extender protein nanobuilding block (ePN-Block) を設計開発し、その構造形成を実証した。

特に、目標とする性能を有する人工タンパク質を戦略的なアプローチによってデザインした過程と、製作された人工タンパク質の複合体の形状を綿密な物理化学的分析によって明らかにしていく過程は、タンパク質工学分野における基礎研究として優れており、有益な知見が適切かつ明快にまとめられており、非常にユニークで新規性の高い研究であると評価できる。

また、論文内容は1章と2章は公表論文に基づいて作成されており、その内容は添付の別刷りで確認可能である。第3章は未発表の内容を含むが、本論文の構成としてふさわしいと判断できる。生命機能・ファイバー工学専攻 生物機能科学部門の審査基準を満たしている事も確認できた。

以上を総合して、本論文を学位論文に十分に値するものと判断する。

公表主要論文名

Ryoichi Arai, Naoya Kobayashi, Akiho Kimura, Takaaki Sato, Kyoko Matsuo, Anna F. Wang, Jesse M. Platt, Luke H. Bradley, Michael H. Hecht, Domain-Swapped Dimeric Structure of a Stable and Functional De novo Four-Helix Bundle Protein, WA20. *J. Phys. Chem. B* 116, 6789–6797 (2012).

Naoya Kobayashi, Keiichi Yanase, Takaaki Sato, Satoru Unzai, Michael H. Hecht, Ryoichi Arai. Self-Assembling Nano-Architectures Created from a Protein Nano-Building Block Using an Intermolecularly Folded Dimeric De novo protein. *J. Am. Chem. Soc.* 137, 11285–11293 (2015).