

Title	タンパク質合成システムの機能構造に関する研究
Author(s)	安達, 仁朗
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/49686
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

【10】

氏名	安 達 仁 朗
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 2 2 5 1 4 号
学位授与年月日	平成 20 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 情報科学研究科バイオ情報工学専攻
学位論文名	タンパク質合成システムの機能構造に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 四方 哲也 (副査) 教授 清水 浩 教授 前田 太郎 教授 松田 秀雄

論文内容の要旨

タンパク質合成システムは細胞表現型を決める最も重要なシステムのひとつであり、もっともよく調べられている細胞内システムのひとつである。これは多数の分子からなり、複雑な多段階反応を形成していることが知られている。タンパク質合成システムはわずか114成分で動作することが実験的に明らかとなっている。このシステムを最少タンパク質合成システムと定義すると、細胞内のタンパク質合成反応がこうした最少システムのみで単独に動作するとは考え難く、他のタンパク質と共同的にタンパク質合成反応を行っていると考えるのが妥当であると考えられる。そこで、タンパク質合成システムのシステム構造とその進化に関する知見を得るために、以下の実験を行った。

1. 大腸菌タンパク質の中から最少タンパク質合成システムに作用するタンパク質因子を特定する。
2. 得られた作用因子を既知のタンパク質間ネットワーク上にマッピングすることで、これらの因子からなるネットワーク構造の特徴が明らかにする。

また、最少システムの個々の構成成分がタンパク質合成活性に与える影響もタンパク質合成システムの理解にとって重要であろう。そこで、最少タンパク質合成システムの進化に関する知見を得るため、最少システムの各成分の濃度変化がタンパク質合成活性に与える影響の加算性を評価した。

最少システムに作用する因子について

まず、最少タンパク質合成システムと他のタンパク質因子との相互作用を確かめるために、大腸菌 open reading frame (ORF) ライブラリからこのシステムに対する作用因子を実験的に特定した。そして、得られた作用因子と最少タンパク質合成システム構成タンパク質は、既知のタンパク質間ネットワーク上にマッピングし、それらの構造とその進化的特性を明らかにする。その結果、最少システム構成因子からなるネットワークは外部からの相互作用を受けにくい堅牢なシステムであることが分かった。

最少システム構成因子間の機能加算性について

次いで、最少システム構成因子間の機能加算性を明らかにするために、各構成因子の濃度を網羅的に操作し、タンパク質合成効率の上昇を目指した。このシステムは、69のグループに分けての操作が可能である。緑色蛍光タンパク質の蛍光強度をタンパク質合成効率の指標とし、標的因子グループを一つに定め、残りの68因子濃度固定のまま標的因子グループの最適濃度を決定した。得られた各最適濃度で混合して合成効率を確認したところ、因子濃度の効果が非加算的に作用することが分かった。そこで、因子数を4つにモジュール化して可能な濃度条件の組み合わせにおけるタンパク質合成効率を実験的に取得し全ての相互作用を考慮したモデルを用いてこのタンパク質合成活性に寄与する相互作用次数を見積もったところ、3次以上の相互作用項が0近似できる事がわかった。

論文審査の結果の要旨

本論文では、生物がもつ代表的な生化学反応の一つであるタンパク質合成反応を、タンパク質合成活性という機能を有する多数の分子から構成されるシステムとして捉え、個々の分子の性質にはとらわれない、システムとしての特性を理解する事を目的としている。そこで、大きく二つの観点から網羅的な実験データを取得し、それぞれに関して解析を行っている。

前段階としてまず、タンパク質合成反応を行うのに最低限必要な成分のみを単離・精製し、これを試験管内で再構成することでタンパク質合成反応を行うシステム、再構成型無細胞タンパク質合成システムを用い、蛍光タンパク質の蛍光強度をタンパク質合成能の指標としてシステムの機能評価を行う測定系を構築している。この測定系を用いて、タンパク質合成システムに作用するタンパク質を大腸菌 open reading frame ライブラリから網羅的に取得している。得られた作用タンパク質とシステム構成タンパク質を既存のタンパク質間相互作用ネットワークへマッピングした結果、再構成型無細胞タンパク質合成システム構成タンパク質は互いに密に結合し、他方で作用タンパク質はそうでない事を示している。また、作用タンパク質はシステム構成タンパク質のみからなるネットワークのより外側に付加されていることを明らかにしている。このことは、タンパク質合成システムの進化過程を反映していると考察している。更にここから、作用タンパク質をシステムに付加することでシステム活性の効率化が可能である事も示唆している。

続いて、タンパク質合成システム構成因子に着目し、これらの濃度変化に伴うシステムの機能の変化を観察している。まず、網羅的な実験結果から、それぞれの因子の濃度を変化させたときのタンパク質合成活性に与える効果が独立でない、つまり相互作用している事を明らかにした。そこで、組み合わせ論的に因子濃度を複数変化させた場合のシステム機能変化を実験的に取得し、Bahadur 展開モデルを用いて何体までの相互作用がシステム機能の記述に必要な見積もった結果、3次以上の相互作用を無視できることを明らかにしている。すなわち、タンパク質合成反応においては、3次以上の高次相互作用を考慮する必要が無い事を示している。更にここから、少数の実験データから、高い合成活性を発現するための最適な因子濃度の組み合わせを予測できることが可能となり、迅速なシステム効率化が可能である事も示唆している。

以上から、本論文の成果は、システム生物学的手法によるタンパク質合成システムのシス

テム特性の理解の端緒となったと共に、これらの知見に基づいたシステム効率化（デザイン）という工学的応用の可能性も示唆している。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。