

論文内容の要旨

博士論文題目 アミノ酸配列からの膜タンパク質機能予測に関する研究

氏名 村松 孝彦

膜タンパク質は生体膜に局在しているタンパク質であり、全タンパク質の約 20-40%占めているといわれており、生体機能において情報伝達や物質輸送等の重要な役割を担っている。ゲノム解析によって新規に同定された多くの膜タンパク質の機能解析の観点から実験を支援する計算機を用いた手法の開発は不可欠であるが、膜タンパク質に焦点をあてた計算機手法は少ない。本論文では、膜タンパク質のアミノ酸配列からの計算機を用いた機能予測について提案する。はじめに配列を用いた機能解析法において重要な膜タンパク質アミノ酸配列のペアワイズアラインメント法について述べる。ペア隠れマルコフモデルを用いて、膜貫通領域予測を考慮しながら配列アラインメント法を行うことができる方法を開発し、その手法が従来手法より高い精度であることを示す。次に G タンパク質共役型受容体 (GPCR) という特定のファミリーに対するアラインメント法及び機能予測法について議論する。汎用的なアラインメント手法よりも高精度のアラインメントを作成するために、プロファイル隠れマルコフモデルを使用し、さらにモデルに対して立体構造に基づく改良を行った。その手法で作成されたアラインメントを基に 2 種類の機能予測法を提案する。1 番目の機能予測法として、GPCR のペプチド・タンパク質系リガンドの残基長を予測する手法を提案する。アラインメントを基にアミノ酸指標を用いた特徴量を作成し、サポートベクター回帰を用いた。リガンド既知データを用いた評価実験による予測精度とリガンド未知の GPCR に適用した結果を示す。2 番目の機能予測法として、GPCR と G タンパク質の共役選択性についての予測方法を提案する。アラインメント情報から共役選択性と関連があると予測される部位を探す手法を提案し、予測部位と共役選択性の関係について考察した。考察から得られた情報と他の物理化学的な特徴を特徴量として定め、サポートベクター分類を用いて共役選択性を予測する手法を提案する。さらに本手法を共役選択性既知の GPCR に適用した評価実験による予測精度を示す。

(論文審査結果の要旨)

タンパク質の機能解析において、計算機を用いた機能予測は生物実験を支援する上で重要な問題である。これまでは、主に水溶性タンパク質を念頭においた機能予測手法に焦点をあてられていた。しかしながら、膜タンパク質は配列及び構造の観点から水溶性タンパク質と大きく異なるため、これまでの手法が膜タンパク質の機能予測手法に有効とはいえない。

本論文では、膜タンパク質の配列及び構造に関する特徴を利用することで、機能予測手法に重要な配列アラインメント及び、膜タンパク質の主要なファミリーである G タンパク質共役型受容体 (GPCR) に対するアミノ酸配列からの機能予測手法について考察している。本論文の主な成果は以下のように要約される。

1. 膜タンパク質の機能解析において、配列アラインメントは重要な課題であるが、配列類似性が低い場合では高精度のアラインメントを作成が困難という問題がある。そこで、本論文ではペア隠れマルコフモデルによって膜タンパク質配列特徴と配列アラインメントを併せ持つモデルを提案し、構造データを基にした評価実験を行うことにより、提案手法の有効性を示している。
2. GPCR の機能解析の主要な課題はリガンドの発見である。これまでの配列からのリガンド予測は既知リガンドに対する手法であり、未知リガンドに関する情報を予測に。そこで、本論文では配列アラインメントとアミノ酸指標を利用し、未知のペプチド・タンパク質リガンドの残基長の予測手法を提案している。生物実験情報からのリガンドデータによる予測実験により、提案手法の有効性を示している。
3. GPCR のリガンド発見の生物実験のために G タンパク質との相互作用を予測することは重要な課題であるが、これまで配列から得られる様々な特徴と相互作用する G タンパク質との関連性についての考察がなされていない。そこで、本論文では構造領域に基づく GPCR 配列の特徴を利用し、G タンパク質の共役選択性を予測する手法を提案している。生物実験情報からの共役選択性情報による予測実験により、提案手法の有効性を示している。

本論文の成果は、アミノ酸配列からの膜タンパク質の機能予測に関する課題に対して、配列アラインメント問題、ペプチド・タンパク質リガンド残基長予測問題、G タンパク質相互作用予測問題において具体的なアルゴリズムとして示したことである。これらは、膜タンパク質のアミノ酸配列からの機能予測の実現において、学術上、および、応用上の寄与が少なくない。よって、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。