

氏 名	いがらし よしのぶ 五十嵐 芳 暢
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	論 理 博 第 1458 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	真核型 ABC トランスポータの進化解析と基質化合物解析

論文調査委員 (主 査)
教 授 金 久 實 教 授 梅 田 真 郷 教 授 森 和 俊

論 文 内 容 の 要 旨

ABC トランスポータは真正細菌や古細菌、真核生物まで広く観察される輸送タンパク質で、最も大きなタンパク質ファミリーの一つを構成する。このトランスポータには2種類の型がある。原核型と真核型である。原核型はそのすべてが原核生物にのみ観察され、真核生物での存在は確認されていないが、真核型は真核生物だけでなく原核生物も保有する。原核型のほとんどは特定の有用物質を細胞内に取り込む機能を有している。一方、ほとんどの真核型は細胞内から細胞外への基質の排出を行うタンパクであり、細胞から老廃物や薬剤、化学物質等の不要物を排出する機能を有する。

このような機能をもつ真核型 ABC トランスポータだが、ヒト等の高等真核生物における解析とは対照的に、原核生物ではその基質も配列も系統だった分類はなされていない。そこで本研究では真核生物と原核生物における真核型 ABC トランスポータの系統分類を実施し、その進化解析および基質化合物解析を行った。最初に138種の真核生物と原核生物の遺伝子産物から真核型 ABC トランスポータを同定した。階層分類の結果、原核生物の真核型 ABC トランスポータは大きく2つのクラスターに分類された。この2つの配列群はヒト ABCB および ABCC に由来する遺伝子群であることが進化系統解析から示された。また情報量を用いて配列上の差異を明らかにした。さらにこの2つの配列群とは別に原核生物中のいくつかの種特異的真核型 ABC トランスポータが分類された。これらの配列群は ABCB や ABCC との直接的な進化的な関係性を示すことは無く、また他の原核型 ABC トランスポータとの相同性も検出できなかった。これらの新規の知見を得て申請者は真核型 ABC トランスポータの進化仮説を提出した。

次に多くの真核型 ABC トランスポータが(多剤)排出トランスポータであることを鑑みて、その基質化合物を他の多剤排出トランスポータの基質化合物と合わせて文献から収集、データベース化した。これらの基質化合物を分類解析した結果、すべての多剤排出トランスポータに共通して見られる性質の基質群を見出した。これらの基質群は疎水性物質と配糖体を中心とした化合物であった。これらの基質化合物は原核生物の真核型 ABC トランスポータにも共通してみられる性質の基質であることから、配列だけでなく基質化合物の面からもその進化的な繋がりを示すことができた。

本研究で得られた真核型 ABC トランスポータの分類結果はKEGG データベース (<http://www.genome.jp/kegg/>) を通して公開されている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

インフルエンザ菌の全ゲノム配列が発表された1995年から現在まで、病原菌やモデル生物を中心にすでに200種以上のゲノム配列が決定されている。これらのゲノム配列から解明された遺伝子産物を生物種間で比較することによって該当生物が共通又は固有に持つ機能を明らかにすることができる。このような比較を実現するには異なる生物種間で同じ機能を果たす遺伝子の対応関係、すなわちオースログ遺伝子の同定が必要であり、遺伝子産物のシステマティックな分類とその進化関係について明らかにすることが重要である。また本論文が対象とするトランスポータ機能の一端は基質化合物の選択性によって現されるので、基質化合物と遺伝子産物との対応関係についても明らかにする必要がある。申請者はこれらの観点から真

核型（排出型）ABC トランスポータについてシステマティックな分類を行い、その進化関係を明らかにするとともに、基質化合物の分類解析にも焦点をあてている。論文審査では、真核型 ABC トランスポータの進化解析の部分と、多剤排出系トランスポータの基質情報を収集し分類解析した部分に分けて評価した。

申請者はまず真核型 ABC トランスポータの分類解析を行っている。真核型 ABC トランスポータのほとんどは排出型の輸送タンパク質であるが、原核生物を含めた詳細な分類はされてこなかった。すでに真核型と原核型 ABC トランスポータの進化的な区別は報告されていたが、真核型の起源についてはその詳細な型が複数あると報告されているのみであった。申請者はペアワイズのローカルアライメントスコアを用いることによる詳細な分類とそこから得られた新しい知見について報告した。すなわち、真核型 ABC トランスポータは真核生物と原核生物の両方に観察できる古いタイプと、原核生物のみに観察できる新しいタイプが真核型として存在することを明らかにした。さらに両方に観察できる古いタイプは現在の真核生物における ABC トランスポータのほぼすべてに進化的に関連することも明らかにした。これらのことを中心にして現在観察できるすべての真核型 ABC トランスポータについてその進化の道程の仮説を示したことは興味深い。

基質化合物の分類解析では、まず文献から真核型 ABC トランスポータを含めた多剤輸送トランスポータとその基質の関係について情報を抽出しデータベース化した。このような対応関係を納めたデータベースははじめての試みである。次に多剤輸送タンパク質配列の分類と基質化合物の分類を行い、その対応関係を見た。その結果、申請者は複数の多剤輸送トランスポータファミリーによって共通に観察できる基質化合物を観察することができた。またこれらの基質化合物が原核生物に存在する真核型 ABC トランスポータでわずかに報告されている基質と共通な性質をもつものであったことも明らかにした。ただし、これらの基質化合物と個々のタンパク配列との対応関係は不明である。

以上、申請者が行った配列解析を中心とする真核型 ABC トランスポータの進化解析および多剤輸送トランスポータの基質化合物解析は排出系トランスポータの進化の一端を明らかにするとともに、その基質化合物の全体像を明らかにした基礎的な研究成果として高く評価できる。

よって本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、論文内容とそれに関連した試問の結果、合格と認めた。