T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	PR 繰り返し単位を持つポリペプチドと RNA によるLLPS 液滴の構成及び固液界面における拡散の分子理解
Title(English)	Molecular understanding on LLPS droplets consisting of poly(PR) dipeptide repeats and RNA and its diffusion at solid/liquid interface
著者(和文)	ChenChen
Author(English)	Chen Chen
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12037号, 授与年月日:2021年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:早水 裕平,VACHA MARTIN,松本 英俊,石川 謙,道信 剛志,金蔵 孝介
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12037号, Conferred date:2021/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第　　号		学位申請者氏名		Chen Chen	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名		氏　名	職　名
	主査	早水　裕平	准教授	審査員	道信　剛志	准教授
	審査員	バッハ マーティン	教授		金蔵　孝介	講師 （東京医科大学）
		松本　英俊	教授			
		石川　謙	准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は Molecular understanding on LLPS droplet consisting of poly(PR) dipeptide repeats and RNA and its diffusion at solid/liquid interface(PR 繰り返し単位を持つポリ ペプチドと RNA で構成された LLPS 液滴の分子理解と固液界面での拡散性)と題し、英文で書かれており、6 章より構成されている。

第１章“General Introduction（緒言）”では、生体分子系における液液相分離現象についての紹介と、それに関連した神経系疾患の研究背景が示されている。さらに、生体分子に限らず、これまでの液液相分離における分子間相互作用に関する研究について紹介し、RNA とポリペプチド間での液液相分離における分子間相互作用の機構を理解しようとする本研究の目的と意義について述べている。

第２章“Molecular understanding on the interaction between RNA and poly(PR) dipeptide repeats with various periodicities（異なる周期性を有する繰り返しジペプチド構造と RNA における分子間相互作用の理解）”では、分子動力学計算法を使用した数値計算によって RNA と繰り返しジペプチド構造の分子間相互作用の機構について評価している。RNA とペプチド間の分子間相互作用エネルギー ΔG の内訳をクーロン相互作用とそれ以外に分けて考察することにより、ペプチド配列内で電荷を有するアルギニン・アミノ酸の分布と上記の相互作用エネルギーに一定の相関があることを見出している。さらに、ペプチド配列によって結合状態の RNA とペプチドの構造安定性が異なることを明らかにしている。

第３章“Molecular interaction affects phase separation formation of poly(PR) dipeptide repeats with various periodicities（異なる周期性を有する繰り返しジペプチド構造と RNA による液液相分離）”では、光褪色後蛍光回復法（FRAP）を用いた液液相分離状態の RNA とペプチド分子の拡散性について評価している。ペプチド配列内のアミノ酸繰り返し構造の周期が大きくなるに従って、分子の拡散が遅くなることを見出している。これに加えて、第３の分子である NPM１タンパク質の拡散を評価することによって、ペプチドのアミノ酸繰り返し構造の周期が小さいほど、これらのタンパク質がより効率的に液液相分離液滴内に捕捉され、液液相分離状態が細胞内で神経系疾患の原因になる機構について言及している。

第４章“Molecular interaction motif for poly(PR) dipeptide repeats（繰り返しジペプチド構造における分子間相互作用の配列パターン）”では、繰り返しジペプチド PR 構造を発現させた細胞において、それに結合した各種タンパク質を質量分析によって同定した実験結果をもとに、バイオインフォマティクス手法を用いてタンパク質の種類を評価している。これにより、タンパク質内の電荷の分布が重要なパラメータであり、特にタンパク質内の繰り返しジペプチドアミノ酸配列やその配列の長さが PR ペプチドと優位な分子間相互作用に寄与していることを言及している。

第５章“Diffusion of LLPS droplets consisting of poly(PR) dipeptide repeats and RNA at solid/liquid interface（RNA と繰り返しジペプチド構造からなる LLPS 液滴の固液界面における拡散）”では、液液相分離状態における分子間相互作用から発展して、液液相分離液滴（LLPS 液滴）の固液界面における２次元拡散について評価している。ここでは表面改質したガラス基板上で LLPS 液滴が拡散する様子を、単一粒子軌跡解析法を用いて解析している。ここでは LLPS 液滴表面の電位の影響により、表面電荷の異なるガラス基板状で LLPS 液滴が異なる拡散挙動を示すことが言及されている。

第６章“Summary and outlook（結言と今後の展望）”では、本研究で得られた成果を総括するとともに、液液相分離状態の生体分子間相互作用の今後の研究の方向性について示している。

これを要するに、本論文は液液相分離状態の RNA やペプチドなどの生体分子間相互作用の機構を数値計算および実験の両面から分子レベルでの知見を明らかにしたものであり、将来の生体分子科学の基礎となる知見が得られ、さらに将来の神経系疾患の治療法開発に向けて有益な情報を提示しており、工学上貢献するところが大きい。よって本論文は博士（工学）論文として十分に価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。