

## 論文審査結果の要旨

氏名： 菊地 正樹

学位の種類：博士 (薬科学)

学位論文名：蛋白質結晶作製プラットフォームとしてのヒト B 型肝炎ウイルス様粒子の結晶化

審査委員 (主査)：細川 正清

(副査)：伊永 隆史

(副査)：福井 貴史

(副査)：松本 治

本論文は、ヒト B 型肝炎ウイルス様粒子を用い、これをプラットフォームとして蛋白質分子の新しい結晶作製方法の基本的な原理を示した論文である。

ヒト B 型肝炎ウイルス (HBV) のウイルス様粒子 (VLP) を構成するコアプロテインは二量体を形成し、これを一単位として自己会合することにより粒子構造を構築する。これらをペプチドリンカーで結合し一体化した CPDm の C 末端に、機能性の外来蛋白質を融合させた CPD1 は、外来蛋白質機能を保持した状態で VLPs 形成が明らかになった。この CPD1 は HBV キャプシドと同じ条件で結晶化され、結晶学的データから八面体粒子構造に再配列していることが明らかになった。

VLPs 形成の収率を改善するために、ペプチドリンカー間に外来蛋白質を融合させた CPD2 は、CPD1 と同様に外来蛋白質の機能を保持した状態で VLPs を形成することが明らかになった。これも、CPD1 と同様の条件で同型結晶が得られることが明らかになった。

CPDs が八面体粒子構造に配置した結晶は、安定な結晶形成制御法として有効であることが示された。これら CPDs による結晶から得られる構造情報は、任意の蛋白質を活性が保持された状態で結晶化させるシステムを構築するための有用な情報になると考えられる。さらに、HBV キャプシド結晶(3.3Å)に比較して高分解能の X 線回折データ(CPD1: 2.15Å, CPD2: 2.80Å)が得られたこれらの結晶は、ソーキング法による薬剤:蛋白質複合体解析における結晶化プラットフォームとしての可能性が示唆されるものであり、今後のスーパーコンピュータを用いた SBDD や FBDD による薬剤の設計・開発等に大きく寄与すると期待される。

本論文は、新しい原理に基づく蛋白質分子の結晶化作製方法の基本原則を示し、さらに、ヒト B 型肝炎ウイルス様粒子の新しい粒子構造を発見したもので、創薬分野に大きな影響を与えると思われる価値ある博士論文である。

本学教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、菊地 正樹氏に博士 (薬科学) を授与することが決定された。