

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	SHALABY Amr El Guoshy Abd Eldayem	
学位	博士 (学術)	
学位記番号	新大院博 (学) 第 218 号	
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 25 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
博士論文名	Designing and implementation of proteomics and peptidomics approaches to improve the knowledge of complex biological systems (複雑な生物学的システムの知識を向上させるためのプロテオミクスおよびペプチドミクスアプローチの設計および実施)	
論文審査委員	主査	教授・三ツ井 敏明
	副査	教授・伊藤 紀美子
	副査	教授・原田 直樹
	副査	教授・城 斗志夫
	副査	助教・金古 堅太郎
	副査	特任教授・山本 格 (新潟大学大学院医歯学総合研究科)

博士論文の要旨

ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、並びにペプチドミクスは、生物学的システムを分子レベルで理解することを目的とした異なる解析技術である。プロテオミクスおよびペプチドミクス技術は依然としてゲノミクスおよびトランスクリプトームと比較して一歩遅れを取っており、この遅れは、最も重要な研究対象種である「*Homo sapiens*」のプロテオームがまだ未完成であることを示しており、それは私たちを含む多くの研究室にヒトプロテオームプロジェクト (HPP) の完成に向けて努力することを促した。

ヒトプロテオーム完成の重要性の理論的根拠は、プロテオミクスデータを複雑な生物学的システムの知識の向上につながり、予防的および治療的医学的応用の基礎を築くことになるであろうゲノムフレームワークにプロテオミクスデータを統合することにある。本論文の前半部分 (第 1 章と第 2 章) では、プロテオミクスコミュニティがヒトゲノムとヒトプロテオームの間のギャップを減ずるのに役立つ種々のプロテオミクスアプローチが提案され、実施された。

最初の章の詳細については、ヒトプロテオームの“missing”部分を分析し、それからヒトプロテオームの“missing”部分の減少に寄与する様々なアプローチを提案するための包括的なバイオインフォマティクスワークフローが論じられた。この章で導入した最も重要なプロテオミクスアプローチの 1 つは、成熟タンパク質データベースからの独自の N 末端トリプシンペプチドまたはシグナルペプチドームデータベースからの C 末端トリプシンペプチドを標的とすることによる“missing”タンパク質を同定することであり、このアプローチ実施の結果、ヒト脳組織中の 1 つの欠損タンパク質としてアドレノメジュリン-5-様タンパク質 (C9JUS6) (PE2) が同定された。

第 2 章では、オープンアクセスのトランスクリプトミクスとプロテオミクスのデータベースで、ヒトにおける“missing”タンパク質や不確かなタンパク質を分析、識別、検証するための解析の道筋が提案された。そしてこのアプローチを用いることによって、少なくとも 2 つのユニークなペプチドを使用して 41 の“missing”タンパク質の同定と検証に至った。

この論文の後半(3章と4章)では、ペプチドミクスの解析が行われた。ペプチドミクスは現代プロテオミクスの一部であり、それによって興味のある生物学的サンプル中に存在する全ての天然ペプチドを同定し、そして特徴付けることができる。天然のペプチド生成をもたらす生体内切断は未知であるので、ペプチドームデータの理解はプロテオームデータよりも大きな挑戦となる。本人は、生体内で生じた分子プロセスを擬似的に作り出すことを通してペプチドームデータを包括的に理解するためにペプチドミクスワークフローを提案し、そしてそれは天然のペプチド生成過程を浮かび上がらせた。次に、このペプチドミクスアプローチを2つの異なる生物種で実施された。

3章では、*Homo sapiens*での本手法が実行された。主な発見の1つは、マトリックスメタロペプチダーゼ(MMP)が、尿中前駆体ペプチド生成における最も貢献度の高いペプチダーゼであるということである。そして、MMP-9 および MMP-12 ペプチダーゼの寄与率が高いと推測された。

一方、最後の章で、*Oryza sativa subsp. Japonica*で本手法が実行された。そして最も重要な発見は、熱ストレス条件下のイネにおけるシステインプロテイナーゼインヒビターの発現促進のために、システインプロテイナーゼ(Q6ZJ18)の活性が低下するということがあった。

#### 審査結果の要旨

本学位論文では、プロテオミクスおよびペプチドミクスに関するバイオインフォマティクスのワークフローが構築された。これらを用いて少なくとも *Homo sapiens* の41の“missing”タンパク質の同定と検証が行われ、さらに、天然のペプチド生成過程が推定された。加えて、*Oryza sativa subsp. Japonica*で本手法が実行され、熱ストレス条件下のイネ登熟種子におけるシステインプロテイナーゼインヒビターの発現促進のために、システインプロテイナーゼ(Q6ZJ18)の活性が低下するということが見いだされた。本研究は、プロテオミクスおよびペプチドミクスに関する極めて先進的な試みであり、これまで知見が限定されてきたトピックについても新たな切り口から事象を捉え、それらの研究の発展に貢献できるものと期待できる。

本論文の主な内容は、申請者を筆頭著者として以下の論文に掲載済みである。

Amr Elguoshy, Yoshitoshi Hirao, Bo Xu, Suguru Saito, Ali F Quadery, Keiko Yamamoto, Toshiaki Mitsui, Tadashi Yamamoto, Chromosome X Project Team of JProS: **Identification and Validation of Human Missing Proteins and Peptides in Public Proteome Databases: Data Mining Strategy.** Published on October, 31, 2017, *Journal of Proteome Research*, Volume: 16, Issue: 12, Pages : 4403-4414.

Amr Elguoshy, Sameh Magdeldin, Bo Xu, Yoshitoshi Hirao, Ying Zhang, Naohiko Kinoshita, Yusuke Takisawa, Masaaki Nameta, Keiko Yamamoto, Ali El-Refy, Fawzy El-Fiky, Tadashi Yamamoto: **Why they are missing? : Bioinformatics characterization of the missing human proteins.** Published on October, 10, 2016, *Journal of Proteomics*. Volume: 149, Pages: 7-14.

よって、本論文は博士(学術)の博士論文として十分であると認定した。