

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	井田 昌孝
審査委員	委員長 _____ 河田 康志 _____ 印 委員 _____ 大城 隆 _____ 印 委員 _____ 築瀬 英司 _____ 印 委員 _____ 印 委員 _____ 印
論文題目	ALS 発症原因タンパク質 SOD1 の構造の不安定化に伴うアミロイド線維形成機構に関する研究
審査結果の要旨	<p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)は特に運動ニューロンが損傷され手足の麻痺が生じ、最終的には死に至る神経変性疾患の一つである。この原因の一つは、Cu, Zn-superoxide dismutase(SOD1)という蛋白質が凝集(アミロイド線維)を形成することにあるが、その分子メカニズムの詳細はよく分かっていなかった。SOD1は153残基のポリペプチド鎖の2量体で、銅イオン、亜鉛イオンが1分子ずつ配位し、1本の分子内ジスルフィド(SS)結合によって安定化されている。本研究では、金属イオンが脱離したアポ蛋白質、さらに分子内部のSS結合を切断した還元型SOD1、さらに遺伝的にALSを発症しやすい家族性変異型SOD1(G93A SOD1)の構造安定性を評価し、それらのアミロイド線維形成がどのような分子種から生じるかを詳細に調べた一連の実験により、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 野生型SOD1はアポ化と分子内SS結合の還元により、構造が大きく揺らぎ、変性することですみやかにアミロイド線維を形成することが明らかになった。2. このアミロイド線維の中心部位(核)を担っている領域をペプチドマッピングで検索した結果、SOD1のN末端領域と中央領域、C末端領域の3カ所に相当する部位を同定することができた。3. 同定したアミロイド線維の核部位の合成ペプチドを用いてアミロイド線維形成を試みた結果、それぞれのペプチド単独でも、さらに2つ、3つのどのペプチドの組み合わせでもアミロイド線維形成が起こることを明らかにした。4. 家族性変異体であるG93ASOD1を用いて同様な実験を行った結果、野生型と比較して変異による構造不安定化と分子内部のSS結合が還元されやすいこと、そしてそれによる構造変性が起こり、アミロイド線維形成が起きやすくなっていることが明らかになった。 <p>上記の結果は、ALSの発症機構を蛋白質化学的に明らかにしたものであり、ALSの病気の早期診断や予防に寄与する重要な知見である。よって、本論文は博士(工学)に値するものと判定する。</p>