

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	岩佐 尚徳
審査委員	委員長 _____ 河田 康志 _____ 印 委員 _____ 築瀬 英司 _____ 印 委員 _____ 大城 隆 _____ 印 委員 _____ _____ 印 委員 _____ _____ 印
論文題目	変性蛋白質の構造変化とその特性に関する研究
審査結果の要旨	<p>アルツハイマー病に代表される神経変性疾患には共通して蛋白質の凝集体であるアミロイド線維の沈着が見られ、この原因蛋白質には天然変性蛋白質であるものが多い。大腸菌のコシャペロニン GroES は、本来は生体内の様々な蛋白質の構造を形成させるという重要な蛋白質である。しかしながら、塩酸グアニジンによる特異的な変性条件下では神経変性疾患に共通して見られる典型的なアミロイド線維を形成する。この実験系は天然変性蛋白質のアミロイド線維形成機構を理解する良いモデル系となるため、原子レベルの分解能情報を取得できる溶液 NMR や質量分析計をはじめとした一連の実験により以下のことを明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1. NMR 測定に必要な安定同位体ラベルのされた GroES を調製し、線維形成条件下で二次元および三次元 NMR 測定を行い、解析の結果 GroES 97 残基中 92 個の主鎖ピークの帰属に成功した。2. この情報をもとにして線維形成反応の経時的な NMR 測定を行った結果、Val43-Leu57 の領域で構造変化が起こった、可溶性でモノマーの中間体分子種が形成することが分かった。この領域は線維中で堅い β シート構造をとる核部位領域 Asp58-Lys74 とは明確に区別された。3. Native-PAGE と MALDI-TOF Mass 実験により、Asn45-Gly46 および Asn51-Gly52 のポリペプチド結合において共有結合性の転位反応、すなわちアスパラギン残基の脱アミド化を経て β アスパラギン酸残基を生じる反応が構造変化の原因であることを発見した。4. 更に、これらのアスパラギン残基をアラニン残基に置換した、転位反応が起こらない変異体を作製し、線維形成実験を行ったところ、核形成に要する時間に遅延が見られ、Asn-Gly 配列における転位反応が GroES のアミロイド線維形成を促進することを実証した。 <p>上記の結果はアミロイド線維の形成メカニズムを解明する上で非常に重要でかつ最初の知見である。よって、本論文は博士（工学）に値するものと判定する。</p>