

(様式7)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	亀田 啓
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	タンパク質のアミロイド線維形成抑制と細胞毒性中間体の構造特性に関する研究
審査結果の要旨	<p>アルツハイマー病やパーキンソン病に代表される脳神経変性疾患は、それぞれ特有のタンパク質がアミロイド線維という<math>\beta</math>構造に富んだ凝集体を形成することで発症する。一方、病気とは無関係なタンパク質でもある特定の条件下におくと、この病因性のアミロイド線維と同様なものが形成されることが知られている。これらのタンパク質はアミロイド線維形成過程で細胞毒性を示すことが知られているが、どの段階のどの分子種が細胞毒性を示すのか、またその構造的特徴がどのようなものであるのかはよく分かっていなかった。本研究では、パーキンソン病の原因タンパク質である<math>\alpha</math>シヌクレインと病気とは無関係のコシヤペロニン GroES タンパク質のアミロイド線維形成における細胞毒性分子種を同定するとともに、それらの構造的特徴について自由電子レーザー(XFEL)を用いて実験を詳細に行い、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <math>\alpha</math>シヌクレインはアミロイド線維形成途中の核形成段階後期に生じる中間体に細胞毒性があることをマウス神経細胞である Neuro2a を用いて明らかにした。最終的に形成される成熟アミロイド線維にはむしろ細胞毒性はないことも分かった。</li><li>2. 病気とは関連がない GroES タンパク質も変性条件下で典型的なアミロイド線維を形成することを示し、<math>\alpha</math>シヌクレインと同様に核形成段階後期に生じる中間体に細胞毒性があることを明らかにした。不定型な凝集体や成熟アミロイド線維を破砕したものは細胞毒性を示さなかった。</li><li>3. 細胞毒性を示す中間体分子種はいずれも電子顕微鏡では 50~200 nm のオリゴマー分子であることが分かったが、それ以上の詳細な構造的特徴は不明であった。</li><li>4. SACLA の施設での XFEL による解析から、これらの中間体は共通して 200~1500 nm の大きさの平行な端面を持つことを明らかにした。この構造的特徴は<math>\beta</math>構造によるものと考えられ、細胞膜との相互作用によって細胞毒性を示すことが示唆された。</li></ol> <p>上記の結果は、タンパク質の共通した構造変化とその共通した構造特性が細胞毒性を示すことを構造生物学的に明らかにしたものであり、脳神経変性病の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>