

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	福井 直也
審査委員	委員長 _____ 河田 康志 _____ 印 委員 _____ 永野 真吾 _____ 印 委員 _____ 築瀬 英司 _____ 印 委員 _____ 印 委員 _____ 印
論文題目	蛋白質工学的手法を駆使したシャペロニン GroEL のアミロイド線維凝集抑制機能開発に関する研究
審査結果の要旨	<p>分子シャペロン GroEL はこれまで様々なタンパク質の構造形成や凝集抑制効果を示すことが知られているが、神経変性病の発症の原因に関係するタンパク質のアミロイド線維形成抑制に効果を示すことは全く知られていなかった。本研究では、GroEL のドメイン構造を変化させる変異体を蛋白質工学的手法によって作成し、パーキンソン病の原因タンパク質であるαシヌクレインのアミロイド線維形成を効率よく抑制する変異体を開発することに成功した。一連の研究成果を以下に示した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. GroEL の頂上ドメインと中間ドメインを繋ぐヒンジ部位の Gly192 を様々な大きさのアミノ酸残基に変異させた結果、かさ高い Trp 残基に変異させることで効率よく頂上ドメインをオープン構造に固定できることを明らかにした。2. この変異体(Gly192Trp)を用いると、αシヌクレインや Aβペプチドのアミロイド線維形成を効率よく抑制できることを明らかにした。水晶マイクロバランス分析装置を用いた実験から、この変異体はモノマー分子のαシヌクレインや Aβペプチドと強く相互作用することを明らかにした。3. アミロイド線維形成途中に GroEL 変異体を添加すると、その時点でアミロイド線維形成が停止することを明らかにした。またそれぞれできる最終的なアミロイド線維構造の特性もこれらのシャペロニン添加によって異なることを示した。4. 相互作用は GroEL の頂上ドメインが担っていることを考慮して、頂上ドメインのみを蛋白質工学的に切り離した GroEL-AD を作成し、GroEL-AD 単独でのアミロイド線維形成抑制効果を調べた。その結果、予想どおりに頂上ドメイン単独でもアミロイド線維形成を抑制できることを明らかにし、これがミニシャペロンとして有用であることを示した。 <p>上記の結果は、シャペロニン GroEL を蛋白質工学的に機能改変することで、神経変性病の予防や治療への応用的可能性を明らかにしたものであり、医工学分野に貢献でき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>