

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	山本 英絵
審査委員	委員長 _____ 河田 康志 _____ 印 委員 _____ 大城 隆 _____ 印 委員 _____ 永野 真吾 _____ 印 委員 _____ _____ 印 委員 _____ _____ 印
論文題目	ヒト分子シャペロン Hsp60 とそのアピカルドメインによる α -synuclein 凝集・アミロイド線維形成抑制に関する研究
審査結果の要旨	<p>分子シャペロンは一般的に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、真核細胞のシャペロニンである Hsp60 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良く知られていない。本論文では、ヒトの分子シャペロンである Hsp60 の変異体とそのアピカルドメインが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凝集形成を <i>in vitro</i> と細胞内で抑制することを初めて明らかにした。一連の研究成果を以下に示した。</p> <ol style="list-style-type: none">ヒト由来 Hsp60 のアピカルドメインとインターメディアエイトドメインを繋ぐヒンジ部位の Gly190 をかさ高い Trp 残基に変異させた Hsp60GW 変異体はアピカルドメインが開いた構造を取るため疎水性が増大し、αシヌクレインの単量体分子と相互作用し、そのアミロイド線維形成を効率よく抑制することを水晶マイクロバランス分析装置等を用いた実験から初めて明らかにした。この相互作用が Hsp60 のアピカルドメインが担っていることを考慮して、アピカルドメインのみを蛋白質工学的に切り離し安定化した Hsp60-AD(Cys)を作成し、このアピカルドメイン単独でも Hsp60GW と同様なメカニズムで αシヌクレインのアミロイド線維形成を抑制することを明らかにするとともに、これがミニシャペロンとして有用であることを示した。このミニシャペロンであるアピカルドメインが細胞内でも αシヌクレインの凝集抑制に効果があるのかを、蛍光標識タンパク質を αシヌクレインと融合させた GFP-Syn を安定に発現する神経細胞を作成し、そこにアピカルドメインをタンパク質導入することで調べた。その結果、アピカルドメインが導入されると酸化ストレス下でも αシヌクレインの凝集形成が抑制されること、さらに細胞の生存率も高くなることを初めて明らかにした。 <p>上記の結果は、ヒト Hsp60 変異体やそのアピカルドメインそのものがヒトの神経変性病の予防や治療に直接応用できる可能性を明らかにしたものであり、バイオ創薬・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>