

学位論文審査の結果の要旨

氏名	原田 哲 仁
審査委員	主 査 松富 直利 (印) 副 査 阿座上弘行 (印) 副 査 尾添 嘉久 (印) 副 査 森 信寛 (印) 副 査 内海 俊彦 (印)
題 目	Expression and secretion of the stabilized and destabilized lysozyme by using <i>Pichia pastoris</i> expression system and impact of them for amyloid fibril formation
<p>審査結果の要旨 (2,000字以内)</p> <p>アルツハイマー病などの神経変性疾患は、原因となる変異タンパク質分子のα-helixの構造転移で生じたβ-sheet構造から形成される不溶性のアミロイド線維が組織に沈着することで起こるとされている。現在このようなアミロイド病は20種以上知られるようになったが、原因タンパク質の変異とアミロイド形成機構の解明はなされていない。ヒトリゾチーム (hLz) も家族性全身性アミロイドーシスの原因タンパク質で、その構造的相同性の高い鶏卵白リゾチーム (cLz) の I55T や D66H 変異体はアミロイド線維を形成することが報告されている。</p> <p>そこで本研究は、cLz を用いてアミロイド線維の形成機構を解明しようとしたものである。そこで、まず cLz のα-helix を安定化する変異体 (N27D、N93D) あるいは不安定化する変異体 (K13D、K33D、K97D) を構築し、α-helix からβ-sheet 構造への転換とアミロイド線維形成性との関係を調べている。なお、アミロイド線維形成性は Thioflavin T の結合性、CD スペクトルによる2次構造変化の測定、及び透過型電子顕微鏡でのアミロイド線維の確認から追跡している。これらの結果、α-helix 不安定変異体は、α-helix のβ-sheet への構造転換が速く、アミロイド線維形成が促進されることを明らかにしている。さらに、cLz の C-helix の不安定化がアミロイド線維形成性に強く関わることを明らかにしている。このアミロイド線維形成機構は、他のアミロイドーシスにおいても普遍的であることを示唆し、ある特定のα-helix のβ-sheet 構造への転換が線維形成のトリガーになることを示している。</p> <p>以上の結果の一部は、Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry に2編掲載されており、併せて学位論文の内容は、本人を鳥取大学大学院連合農学研究科博士課程修了者として認め、博士(農学)の学位を与えるに十分な資格を有するものと判断した。</p>	