

稲田 祐貴 論文審査の要旨

論文題目 ATTR アミロイドーシス原因タンパク質であるトランスサイレチンの生理的および病的な高次構造形成に与えるシステイン残基 (Cys10) の機能解析

審査内容

本論文は、ATTR アミロイドーシス原因タンパク質であるトランスサイレチン(TTR)の C10S 変異が TTR アミロイドの沈着を抑制するということに注目し、その抑制機構を詳細に調べることで発症機構の解明を目指したものである。TTR 凝集における C10S 変異の安定化について、熱力学的観点と構造生物学的手法を駆使し、新たに形成される水素結合ネットワークが TTR 単量体の揺らぎを抑え、安定化に寄与するということが明らかにした。さらに、TTR アミロイド形成が酸化的環境で促進され、従来モデルである TTR 単量体重合経路とは異なる S-S dimer 重合経路を明らかにし、dimer 重合経路により形成された TTR 凝集体が細胞毒性を示すことを明らかにできた点は評価できる。最後に、ATTR アミロイドーシス病態モデル生物の確立にチャレンジし、S-S dimer 重合経路が凝集体形成と寿命短縮に寄与することを示し、加齢による TTR 凝集体形成モデルとしての有用性を示した。よって本研究内容は、博士論文として認めるに足る業績であると評価された。

審査委員 環境分子保健学分野 教授 三隅 将吾



審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦



審査委員 ゲノム神経学分野 教授 塩田 倫史



審査委員 機能分子構造解析学分野 准教授 中村 照也

