

## 論文審査の結果の要旨

氏名 遠藤 誠

本論文は3章からなり、第1章は研究内容の目的とその概要について、第2章は実験手法について、第3章は研究結果とその考察について述べられている。第3章はさらに3つの内容に分かれ、分裂酵母のアダプタータンパク質 Scd2 と Cdc42 の結合、Scd2 のダイマー化と分子内結合、Scd2 と Shk1 の結合について述べられている。

第1章では、アダプタータンパク質についての定義とその最近の知見についてまとめ、つづいて本論文で扱っている分裂酵母のアダプタータンパク質 Scd2 と、それが関わる細胞形態の維持と接合の分子レベルの制御機構について説明している。その後、本論文の目的と研究内容の概要について触れている。この導入部について審査委員から、論文中で扱ったタンパク質をコードする遺伝子を欠損させると分裂酵母がどのような表現型を示すかなどの、遺伝学的、分子生物学的な記述が少ないという意見が出た。実験目的の重要性を強調するために、そのタンパク質の生物学的な意味をもっと詳しく述べた方が良いという審査委員の指摘を受け、論文提出者はこれを追加している。

第2章では、DNA 操作、タンパク質の操作、タンパク質間の結合実験、あるいはゲルろ過、光散乱法による分子量の推定の手順について述べている。

第3章の最初の項目では Scd2 と Cdc42 の結合について述べている。ここで論文提出者は、部位特異的変異を導入した Scd2 の Cdc42 結合能を調べ、それをグラフ化している。しかしながら、抗体による検出を行った場合、感光時間の違いなどによってその強度に違いが出るために、このようなグラフ化は適切ではないとの指摘がでた。また、論文提出者は Scd2 タンパク質の 110-266 アミノ酸残基が 2 番目の Cdc42 結合領域であると定義しているが、この定義の仕方にも疑問が出ていた。この 2 番目の Cdc42 結合領域の定義に関しては、論文提出者は指摘を受けた後、考察において実験結果において定義したのとは別の可能性についても付記している。

第3章の2番目の項目では Scd2 のダイマー化と分子内結合について述べている。論文提出者はゲルろ過を用いて分子量を推定し、その結果を一覧表にしている。これに関して審査委員の中から、ゲルろ過の溶出パターンを載せるべきとの指摘が出て、論文提出者はこれを追加している。

第3章の最後の項目では Scd2 と Shk1 の結合について述べている。論文提出者はこの項目の最後で、本論文の結果をまとめた上で 1 つのモデルを提唱している。このモデルについて、Scd2 の 2 番目の Cdc42 結合領域が GDP 結合型の Cdc42 と結合する領域を含んでいると想定すると、Cdc42 のヌクレオチド交換から Cdc42 によるターゲットタンパク質の活性化までが Scd2 を介する複合体上で起こるというモデルも提唱でき

るのではないかという意見がでた。これに対して論文提出者は、考察においてその可能性についても付記している。

実験全体に対する意見としては、次のようなものが出ていた。真核細胞生物を調べるにあたって分裂酵母を使う利点としては、遺伝学的解析の容易さがあげられる。本論文では分裂酵母の Scd2 タンパク質の多様な変異体を用いて実験を行っているが、分裂酵母のタンパク質を扱った利点を最大限に生かすためにも、それらの変異体を細胞内に戻してその表現型を調べたほうが良いという指摘が出た。これに対して論文提出者は、本学理学系研究科の山本正幸教授の研究室で行われた Scd2 タンパク質の変異体の解析例について説明し、これを追加することで答えている。

総じて見ると、多少疑問の残る点も散見されるが、本論文の実験結果はアダプタータンパク質の新たな可能性を示唆し、そこから考えられる生理的な意味について十分に言及できている内容であると判断する。

なお、本論文の研究は、横山茂之、白水美香子との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。