

## 論文審査の結果の要旨

氏名 コリン・グレゴリー・クリスト

酵母のプリオン様遺伝形質である [PSI<sup>+</sup>] は、翻訳終結に関わるペプチド鎖解離因子 Sup35 (eRF3) がプリオン化することで引き起こされる。[PSI<sup>+</sup>] では Sup35 の機能が損なわれるため、終止コドンの認識が不全となる。Sup35 の N 末端にはプリオン化に必要なドメイン PrD (prion domain) がある。PrD は Gln / Asn といった極性 アミノ酸を多く含み、哺乳類プリオン PrP と同じようにオリゴペプチドリピートを有する。本研究では、プリオンの複製・伝搬におけるオリゴペプチドリピートの機能を明らかにする目的で以下の解析を行った。

最初に、Gln / Asn に富むオリゴペプチドリピートを、近縁異種酵母由来の Gln / Asn を含まないオリゴペプチドリピートに置換した Sup35 のキメラ体をつくり、これらに出芽酵母の [PSI<sup>+</sup>] が伝播するかを調べた。その結果、これらのキメラ体は酵母プリオンとして複製・伝搬する特性をもつことが明らかになり、Sup35 のプリオン化には、Gln / Asn 残基ではなくオリゴペプチドリピート構造自体が不可欠であることがわかった。さらに、興味深いことに、野生型 Sup35s と異なりキメラの Sup35 は、[PSI<sup>+</sup>] の伝播に Hsp104 を必要としなかった。そのため、この新しい表現型を [PHI<sup>+</sup>] ([PSI<sup>+</sup>] Hsp104 independent) と名づけた。これまで、プリオンタンパク質の構造変換にも Hsp104 が関与していると言われてきたが、この [PHI<sup>+</sup>] により、Hsp104 を必要としないプリオン遺伝が発見されたのである。この [PHI<sup>+</sup>] では、[PSI<sup>+</sup>] が大きな集合体が見られたのに対し、低分子量の集合体が数多く観察された。また、キメラ Sup35 の PrD は *in vitro* で短い線維を形成する ということがわかった。以上のことから、[PHI<sup>+</sup>] は非常に多くの 低分子量の集合体を形成し、それが遺伝するためのシーズとなるため、Hsp104 なしで [PHI<sup>+</sup>] が遺伝すると考えられる。これは、Hsp104 の作用がなくてもプリオンが遺伝できるというモデルとなるため、非常に重要である。

次に、最近のプリオン研究によって多様なプリオン株の発生が PrD のコンフォメーションの違いに起因していることが示唆されているため、プリオン株に対するオリゴペプチドリピートの役割を解析した。その結果、オリゴペプチドリピート内および近傍に変異を導入した Sup35 変異体への伝搬において、プリオン化の強度 ([PSI<sup>+</sup>] 表現型) が変化する こと、し

かしこの変化においてもPrD領域のコンフォメーション自体は変化しないことが明らかになった。つまり、PrDは多様なコンフォメーションを取りうるが、一旦生じたコンフォメーションは各プリオン株固有の " Conformational Memory " として複製・伝搬されるものと考えられる。

以上の研究から近縁種あるいはアミノ酸置換体の中で酵母プリオンが伝播する場合に、プリオン特性（表現型）の強弱は変化しうるが、最初のプリオンの形状は「分子記憶」としてインプリントされ、もとの親株に伝播すれば再び同じ表現型が再現されると考えられる。つまり「分子記憶」という視点からプリオンの複製・伝播を理解することが正当なのではなかろうか。

なお、本論文の第2章は中屋敷徹、倉橋洋史、中村義一との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解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）の学位論文を授与できると認める。