

論文審査の結果の要旨

氏名 石渡 昌雄

本論文は、プリオン伝播機構解明のため、解析手段として出芽酵母における遺伝学的手法を用いて研究されたものである。本論文は七章から構成され、過剰発現でプリオンを消失させる因子の探索、同定、解析について、以下の内容で述べられている。

第一章は序論であり、プリオン病研究における背景、意義、そして主に酵母を用いた遺伝学的手法について述べている。その中で論文提出者は酵母プリオン消失因子の探索、解析という視点からプリオン伝播機構の解明を目標としている。プリオン維持因子として既に知られている **Hsp104** 以外に全く新しい因子が発見されれば、現在までのプリオン研究に活路が見出され、最終的には哺乳類への創薬としての応用への可能性も期待される。基礎生物学としての学術的価値、医学への応用という価値からも本研究の意義としては申し分ないと判断される。

第二章は酵母プリオンを消失させる新規因子の取得までの過程と結果が述べられている。探索のための材料作製、条件検討、膨大な数からの選別を行った結果、4種類の因子の取得に成功していることから、論文提出者の根気、実行力は評価に値する。特に4種類の中で特に強いプリオン消失活性が確認された **Gpg1**(G protein γ)は、この因子自体がほとんど研究されていない興味深いものであり、論文提出者は以降 **Gpg1** に焦点を当てて実験を行っている。

第三章において **Gpg1** は多種類の酵母プリオン消失やその他のアミロイド阻害に対しても有効であることが認められ、プリオン病のみならず認知症への応用の可能性も考えられ、意義深い。

第四章では **Gpg1** に対する構造的知見を得るために *gpg1* 変異を網羅的に探索し、二次構造予測を行っている。多くの変異が α ヘリックス上に存在し、さらに同じ側面に集中していることから論文提出者はプリオンをはじめとした重要なタンパク質との相互作用部位である可能性を言及している。この知見はプリ

オン消失機構を解明する上で重要な要素であり、論文提出者の努力と洞察力が認められる。また、この章において論文提出者は **Gpg1** とプリオンタンパク質 **Sup35** との細胞内局在を共焦点顕微鏡を用いた正確な蛍光観察によって解析している。**Sup35** と共局在するという興味深い結果が得られており、**Gpg1** が直接、あるいは間接的にプリオンと相互作用し得ることを示唆している。

第五章では **Gpg1** とプリオン維持因子 **Hsp104** との関連性や、**G protein** の他のサブユニット(α 、 β)の影響を調べている。これらは基礎的かつ重要な検証であり、論文提出者の着眼点は良い。検証の結果、**Gpg1** が α 、 β サブユニットを介さずにプリオン消失を行う可能性が示唆され、通常 **G protein** の概念を打ち破る興味深い因子であることが考えられ、本研究における新規性が感じられる。

第六章では二章～五章の結果に対する考察が述べられている。取得した 4 因子について、そして特に **Gpg1** が詳細に解析されていない未知の因子であることを考えて、プリオン消失を起こす新規シグナル系に **Gpg1** が関与する可能性、プリオン維持因子 **Hsp104** と **Gpg1** の関連性、**Gpg1** が補因子を介してプリオン消失を行うモデル、哺乳類への応用についての検討、展望など多岐に渡って良く考察されている。**Gpg1** の重要性、新規性が十分にこの章からうかがえる。

最後の第 7 章には実験方法について述べられている。本学位論文の実験素材と手法に関しての詳細が全て網羅されている。

なお、本論文は、倉橋洋史助教・中村義一教授との共同研究であるが、プリオン消失因子探索系の検討、取得、その後の解析まで一貫して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ある。試行錯誤、創意工夫、努力、考察など、論文提出者の寄与が十分であると判断する。また、本研究で得られた結果は今後のプリオン研究において非常に意義深いものであり、高い価値が認められるものである。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。