

# 論文審査の結果の要旨

氏名 檜山卓也

真核生物翻訳開始因子 eIF2B は eIF2 特異的グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) であり、真核生物の翻訳に必須の因子である。また、ストレス時にリン酸化された eIF2 [eIF2( $\alpha$ P)] と強く結合することにより、翻訳全般を抑制する翻訳調節の役割も担っている。これまでに eIF2B のリン酸基認識機構について一つの仮説が挙げられていたが矛盾点が多く、詳細は明らかではなかった。また、eIF2B の構造情報は乏しく、eIF2 との相互作用様式についても不明であった。

本論文は4章からなる。第1章はイントロダクションであり、研究背景と目的について述べられている。第2章はヒト eIF2B $\alpha$  の X 線結晶構造解析について述べられている。論文提出者は、ヒト eIF2B $\alpha$  を大腸菌内で大量発現させ、高純度で精製する調製方法を確立した。そしてセレノメチオニン置換体を作成して良質な結晶化に成功し、単波長異常分散法により分解能 2.65 Å で初めて構造決定した。ヒト eIF2B $\alpha$  はその中央部に、入り口の大きさが 15 Å × 17 Å、深さ 16 Å の特徴的なポケット構造を有していることが明らかにされた。そしてポケット底部に硫酸イオンが結合していたことからリン酸基、特にホスホセリンなどのリン酸化されたアミノ酸残基と結合する可能性が示唆された。

第3章は、ヒト eIF2B $\alpha$  の結晶構造を他の様々なデータと統合して機能的部位を抽出している。構造ホモログとの一次配列比較及び三次構造の比較により、N 端ドメインと C 端ドメインの相互作用によって形作られるポケットが eIF2B $\alpha$  特有の構造であること、硫酸イオン結合部位が特有の部位であること、及びその結合が保存されたアミノ酸残基によるものであることが示された。続いて、酵母とヒトの種間配列相同性、及び eIF2B $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  因子間の配列相同性を利用して、過去に酵母を用いた遺伝学により発見されている eIF2( $\alpha$ P) のリン酸基認識を強くすると考えられる変異を構造上にマッピングし、それがポケットの周囲に集まることから、ポケットの機能と変異の影響について議論されている。また、同様に eIF2( $\alpha$ P) のリン酸基認識を弱めると考えられる変異を構造上マッピングすると、ポケットとは反対の面の C 端ドメイン側表面に集まることから他の因子との相互作用面であることが示唆された。さらに VWM/CACH 変異もマ

ッピングすると、ポケット内部とポケットと同じ面に位置することが明らかになり、これらの部位の機能に関して議論されている。

第4章では、eIF2Bの四次構造及びeIF2との相互作用についてモデルを作成した上で総合的な議論が為されている。ポケットの性質や形状、過去の生化学的データを考慮して作成されたリン酸化 eIF2 $\alpha$ と eIF2B $\alpha$ の結合モデルが提示されている。続いて、第3章で示唆された機能的部位と過去の生化学的データから eIF2B の四次構造のモデルを提示している。また、eIF2B $\alpha\cdot\beta\cdot\delta$ によるリン酸基認識機構について蓄積された様々なデータを用いてモデルと生化学的データの整合性について議論した上で、最終的に eIF2( $\alpha$ P)のリン酸基認識に関する新しいモデルを提示している。

なお、本論文第2章、第3章及び第4章の一部は、東京大学理学系研究科横山茂之教授、伊藤拓宏特任助教、また理化学研究所今高寛晃博士（現・兵庫県立大教授）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。