

論文審査の結果の要旨

氏名 大石圭太

本論文は、プリオンの生成・維持機構を解明する目的で、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。本論文は五章から構成され、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。

第一章では、プリオン研究の一般的説明および、本研究に至る背景が述べられている。出芽酵母プリオンがエピジェネティック調節因子として振る舞うことが述べられた後、その発生・消失を調節する分子機構の解明を研究目標とする新規な研究視点とその意義について述べられている。

第二章は、実験結果が述べられている。第一節では、酵母プリオンを消失させる新規因子Lsm4を同定するまでの実験手法とその実施結果が述べられている。第二節では、Lsm4がプリオン発生促進因子として見いだされた先行知見に着目し、Lsm4がプリオン消失と発生を誘導するそれぞれの分子機構の比較解析を行なっている。欠失型、アミノ酸置換型それぞれの変異体を構築し、生化学・分子遺伝学的に解析した結果、Lsm4のアミロイド形成能が、プリオン消失・発生双方に必要であることを明らかにすると同時に、アミロイド化に寄与する機能部位の一候補を同定した。第三節では、Lsm4によるプリオン消失過程の蛍光相関顕微鏡観察により、蛍光標識したプリオン凝集体が母親細胞内で一旦肥大化することを見いだし、プリオン凝集核が母親細胞から切り出されないため、娘細胞に伝達されないことが推定された。第四節では、プリオン発生誘導と消失誘導を引き起こすLsm4の二面性が、Lsm4と同様のアミロイド性蛋白質10種の間で広く保存されているという結果を示している。

第三章では、第二章の結果に基づく考察が述べられている。本章で論文提出者は、プリオンの発生と消失が、共にLsm4アミロイドによって引き起こされる分子機構モデル、および、Lsm4を含む細胞内アミロイドによるプリオン凝集体肥大化と消失機構モデルを提唱している。さらに本研究の生物学的意義について議論を行なっている。

第四章には実験材料と方法が述べられ、第五章では引用文献リストが記されている。

本論文の第二章第三節は、倉橋洋史博士、白燦基博士、佐甲靖志博士、中村義一博士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あり、論文提出者の寄与が十分であると判断される。

これまでプリオンの消失を促進する分子機構については理解が遅れていたが、本研究の成果は、Lsm4をはじめとするアミロイド性タンパク質が、共通した分子基盤を用いて、酵母プリオンの発生と消失という一見相反する現象に寄与しうることを明らかにした点で、プリオン研究において十分な学術的な意義をもつものと評価される。

したがって、博士（理学）の学位を授与できるものと認める。