

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲／乙第 号	氏 名	安齋 樹
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学准教授	博士（工学） 古川 良明
	副査	慶應義塾大学教授	農学博士 井本 正哉
		慶應義塾大学教授	博士（地球環境科学） 土居 信英
		慶應義塾大学准教授	博士（理学） 犀川 陽子
		分子科学研究所教授	博士（工学） 秋山 修志
(論文審査の要旨) 学士（理学）、修士（理学）安齋樹君提出の学位請求論文は「ジスルフィド結合が制御する神経変性疾患関連タンパク質の構造変化」と題し、全5章から構成されている。 多くのタンパク質は特定の立体構造を形成することで生理機能を発揮するが、遺伝子変異や環境変化によって立体構造に異常が生じると、重篤な疾患の原因になることがある。銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ（SOD1）は、生体内に生じる活性酸素を除去する酵素であるが、変異型の SOD1 タンパク質は筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症要因となる。ALS 患者の運動ニューロンでは、SOD1 の構造が異常化したオリゴマーや凝集体の蓄積が報告されているものの、変異に伴う SOD1 の構造異常化（ミスフォールディング）メカニズムについては明らかでない。本論文では、SOD1 に存在するジスルフィド(S-S)結合に着目し、その組み換えを通じて変異型 SOD1 がミスフォールドしてオリゴマーを形成するメカニズムを提案している。 本論文の第1章では序論として、SOD1 の生理機能や構造、及び、変異型 SOD1 のミスフォールディングに関するこれまでの研究が概説され、本研究の目的について述べている。 第2章では、SOD1 タンパク質の作製・精製手法、及び、本論文を通じて用いられている基礎的な実験手法について説明がなされている。 第3章では、変性剤を添加することで SOD1 の構造安定性を低下させると、SOD1 の S-S 結合が分子内から分子間へと組み換わり、S-S 結合でクロスリンクされたオリゴマー（S-S オリゴマー）が生じることを示している。また、S-S オリゴマーの形成を抑制する化合物を同定し、その作用機序をもとにして、S-S 結合が分子内で組み換わった SOD1 異性体を経由して S-S オリゴマーが形成することを提案している。また、ALS 治療薬としての S-S オリゴマー化抑制化合物の展望についても議論がなされている。 第4章では、S-S オリゴマーの形成メカニズムをより詳細に理解するために、変異型 SOD1 の熱変性における構造変化について、熱分析や各種の分光学的手法、X 線小角散乱法などを利用した検討を行っている。その結果、熱変性の過程において、SOD1 は二次構造含量の低下したコンパクトな二量体構造（I 状態）を形成することが示されている。特に、ALS の原因となるアミノ酸変異が導入されると、SOD1 は生理的温度において I 状態として存在することを明らかにしている。I 状態では、SOD1 のシステイン残基が溶媒側に露出していることから、分子内 S-S 結合を攻撃することで組み換えが進行し、S-S オリゴマーが形成するというメカニズムを提案している。 第5章は総括として、本論文で得られた結果をもとにして、S-S 結合の組み換えが分子内、そして、分子間で進行することで SOD1 の S-S オリゴマーが形成するメカニズムを明らかにし、ALS の病理における位置づけを考察している。特に、S-S オリゴマー形成を抑制すると考えられる手法の提案や、ALS 病態の時間的・空間的拡がりに S-S オリゴマーが果たす役割について斬新な提案も行っている。さらに、SOD1 が関与する ALS の病理について、今後さらに理解を進めるべき点についても指摘がなされている。 以上、著者の研究は、SOD1 の S-S オリゴマー形成メカニズムの解明を通じて、タンパク質のミスフォールディングに新たな知見を与えるものである。また、未だ治療法のない ALS の病理について、基礎化学的な視点からその解明に資するものであるとともに、タンパク質ミスフォールディングを伴って発症する他のヒト疾患病理の解明に対しても、展開されうる成果である。 よって、本論文の著者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。		