

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	42残基 アミロイドの凝集とクロスシーディングによる 凝集についての固体NMR解析
Title(English)	Solid-State NMR Studies of Misfolding and Cross-Seeding for 42-Residue -Amyloid
著者(和文)	松田勇
Author(English)	Isamu Matsuda
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11360号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:石井 佳誉,村上 聡,相澤 康則,田口 英樹,上野 隆史
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11360号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	松田 勇	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	石井 佳誉	教授	上野 隆史	教授
	審査員	村上 聡	教授		
		相澤 康則	准教授		
	田口 英樹	教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は”Solid-state NMR studies of misfolding and cross-seeding for 42-residue β -amyloid “と題し、付加的な章である 4 章 Literature cited、5 章 Appendix を除くと 3 章から構成される。

第 1 章序論では、タンパク質の **misfolding** によって引き起こされる **amyloidosis** とその代表例としてのアルツハイマー病 (AD) に関する概説の後、本研究の題材である β -amyloid(A β) の **misfolding** と AD 発症のメカニズムと A β の役割に関する有力な仮説の紹介が行われている。特に、本研究の対象であり AD の原因として考えられている 42 残基の A β (A β 42) の凝集体であるアミロイドフィブリルとオリゴマーの重要性が議論されている。また、A β 42 とその他の A β のアイソフォームとの間での相互作用を研究する意義が述べられている。最後に、本論文で主要な方法として利用されている NMR 法、特に固体 NMR 法についての概説が行われている。

第 2 章の”NMR-based site-resolved profiling of β -amyloid misfolding “では **spherical amyloid (SPA)** と呼ばれる球状の A β 42 オリゴマーの構造転移を調べた。低温(摂氏 4 度)で A β 42 をインキュベーションすることで 12~40 時間後に生成する直径 10~20nm の球状 A β 42 凝集体である SPA を初めて単離し、固体 NMR と他の方法で SPA の構造を評価した。さらに、この SPA オリゴマーを 4 度で 250 時間程度放置するとフィブリルに転移する。この構造転移についても調べた。固体 NMR による ^{13}C ケミカルシフト解析と隣接 β -ストランド間の距離測定を行うことで、SPA 中の A β 42 が **off-register** パラレル β -sheet 構造というアミロイドタンパク質では前例が無い構造を持つことを初めて示した。構造が報告されているほとんどのアミロイドフィブリルでは隣り合う β -ストランドで同じ残基が並ぶ **in-register** パラレル β -sheet 構造を取ることから、SPA からフィブリルへの転移で大きな構造変化を伴うことが示唆される。更に、構造が報告されている A β 42 フィブリルが 3 つの β -sheet からなる **triple- β** 構造を取るのに対し、SPA は β -sheet が 2 つの **β -turn- β** モチーフを取ることを明らかにした。実際に低温下で生成したフィブリルと SPA は全く構造が異なることをケミカルシフトの解析から示した。アルツハイマー病患者の脳で観測される神経毒性の高いオリゴマーである ASPD といわれる A β 42 オリゴマーと近い構造をとっていることを、 ^{13}C ケミカルシフト解析と抗体による解析から示した (抗体による解析は共著者による)。

第 3 章の”An atomic view of amyloid cross-propagation “では A β 42 と 40 残基の A β である A β 40 とのクロスシーディングに関する研究を行った。所属研究室の先行研究により、A β 40 のモノマーに A β 42 フィブリルをシードとして加えた場合はクロスシーディングが起こらないことが示されている。つまり、A β 40 モノマーが **misfolding** する際にシードである A β 42 フィブリルを鋳型として利用しないため、生成した A β 40 フィブリルの構造はシードの有無に依存しない。申請者は逆の場合の A β 42 モノマーに A β 40 フィブリルをクロスシードした場合について固体 NMR による解析を行った。論文投稿予定であるので詳細は省くが、 β -amyloid のクロスシーディングの非対称性が分子レベルで初めて示している。

これを要するに、多くの研究が行われている A β 42 の **misfolding** に関して新しい構造モチーフを持つ中間体が存在することを初めて実験的に示した。また、プリオンのようなクロスシーディングが β -amyloid でも起こり、シードとなるフィブリルの分子構造から非対称的なクロスシーディングのメカニズムが説明できることを初めて証明しており、理学的に貢献するところが大きい。よって本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値があると認められる。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。