

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	G101S Transthyretinの構造学的特性および翻訳後修飾調節機構に関する研究
Author(s)	脇田, 有梨子
Citation	
Issue date	2018-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/40102">http://hdl.handle.net/2298/40102</a>
Right	

脇田 有梨子 論文審査の要旨

論文題目 G101S Transthyretin の構造学的特性および翻訳後修飾調節機構に関する研究

審査内容

本論文は、正常または変異 TTR の生物物理学的特性と細胞における発現調節機構の理解を究極の目的とし、脇田 有梨子氏は、アミロイド原性を示さず、これまでその生物物理学的特性がほとんど明らかになっていない変異体 G101S TTR に着目した。*in vitro* における解析から、G101S TTR は WT TTR と比較して、四量体から単量体への解離速度が穏やかで、四量体安定性が上昇していることを明らかにするとともに、pH=4.2-4.5 におけるアミロイド形成能も WT TTR と比較して低いことから、G101S TTR は高い安定性を有していることを明らかにした。そのため、効率良く細胞外へ分泌されていることを明らかにした。一方高い安定性を有する G101S TTR が N 型糖鎖修飾を受けることを明らかにした。これまで、N 型糖鎖修飾の意義として、TTR のアミロイド形成を抑制するといった役割や特異的なクリアランスとしての役割を考えてきたが、本研究により新たに ATTR アミロイドーシス病因発生における新たな役割を解明することの重要性を提示したといえる。

以上の知見は、新規性にすぐれた研究成果であるとともに、今後臨床的意義の解明を明らかにすることに繋げることにより、新規治療法開発のための重要な知見になりえると評価できる。よって本論文は学位論文として十分値すると判定した。

審査委員 環境分子保健学分野 教授 三隅 将吾



審査委員 薬剤情報分析学分野 教授 入江 徹美



審査委員 臨床薬物動態学分野 准教授 城野 博史



審査委員 製剤設計学 准教授 本山 敬一

