




## 論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 30 号	氏 名	水口 智晴
審査委員	主 査	石 田 寛 弘	
	副 査	伊 藤 孝 司	
	副 査	奥 平 桂 一 郎	

## 学位論文題目

生体膜環境でのアポリポタンパク質アミロイド形成機構の解明

## 審査結果の要旨

アミロイドーシスは、原因となるタンパク質が線維上の構造を持つアミロイド線維を形成し、全身の様々な組織や臓器に沈着して機能障害を起こす病態であり、高密度リポタンパク質 (HDL) の構成タンパク質であるアポリポプロテイン A-I (apoA-I) も変異によりアミロイド化が促進されることが知られている。本研究では、apoA-I の代表的なアミロイドーシス変異である Iowa (G26R) において、アミロイド形成に重要と考えられる N 末 1-83 残基フラグメントの脂質膜上における線維形成機構について物理化学的手法により解析することにより、生体膜環境での apoA-I アミロイド線維形成機序の解明を目指した。

apoA-I はヘリックスを形成して脂質膜に対して結合が安定化するが、Iowa 変異によりヘリックス形成能が減少し、膜への結合性が減少することにより、線維形成が促進することが明らかとなった。また、酸性リン脂質 (PS) やコレステロール (chol) を含む脂質膜においては、PS は線維形成を阻害し、chol は線維形成を促進することが分かった。Iowa 変異ペプチドの脂質結合特性を評価したところ、PS は静電相互作用によりヘリックス構造を安定化させること、またコレステロールはペプチドの膜への親和性を低下させることが示された。

本研究は、apoA-I アミロイド形成機序の分子メカニズムについて新しい知見を与えるものであり、博士論文として妥当であると認めた。