

[課程－ 2]

審査の結果の要旨

氏名 蔣 緒光

本研究は統合失調症の病態に関連すると考えられている微小管関連タンパク質 KIF3 複合体及び CRMP2 の構造及び機能解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. KIF3 複合体と積荷タンパク質 APC との間の結合部位を生化学的に調べた結果、KIF3 の C 末端が KAP3 と結合し、KAP3 を通して APC の ARM リピートドメインと結合することを明らかにした。その結果をもとに、KIF3-KAP3 及び KIF3-KAP3-APC タンパク質複合体を安定に発現・精製し、試験管内で安定に再現することに成功した。更に複合体の分子量・構造を詳細に解析するために、小角散乱・質量分析・クライオ電子顕微鏡法等で解析し、KIF3-KAP3 及び KIF3-KAP3-APC 複合体の分子外形と結合部位を明らかにした。
2. カルボニルストレスを伴う統合失調症の患者由来の iPS 細胞において、カルボニル化修飾を受ける主要なタンパク質として神経突起伸長に関わる CRMP2 を同定し、質量分析により iPS 細胞内での CRMP2 の全修飾部位を決定した。更にこのカルボニル化修飾を受けた CRMP2 の構造を X 線結晶解析により詳細に解析し、CRMP2 の機能に重要である 2 量体・4 量体形成部位にカルボニル化修飾が集積していることを見出した。更に、カルボニル化された CRMP2 は不可逆的に多量体化してしまうために、細胞の骨格である微小管を束化する機能が失われることを明らかにした。

本論文は統合失調症に関与するとされる KIF3 の積荷輸送機構について生化学・構造生物学を用い分子外形及び結合パターンを明らかにした。また、カルボニルストレスを伴う統合失調症において、CRMP2 タンパク質がカルボニル化修飾を受けて多量体化し細胞骨格の制御機能を失うことが疾患発症の分子基盤の 1 つであることを発見した。以上より本研究は統合失調症の分子病態の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。