

審査の結果の要旨

氏名 大石 康平

本論文では、インフルエンザウイルス蛋白質 PA-X の蛋白質発現抑制活性の機序の一端を明らかにすることを目的し行った解析について 3 章にわたって述べられている。

第 1 章では既知の N 末端エンドヌクレアーゼ活性に加え、C 末端の PA-X 特異的領域も PA-X の蛋白質発現抑制活性に重要であることを明らかにしている。さらに、この領域に存在する 6 つの塩基性アミノ酸を PA-X の蛋白質発現抑制活性に重要なアミノ酸として同定している。

続く第 2 章では、PA-X の蛋白質発現抑制活性が酵母の生育を阻害するという現象を利用し、酵母一遺伝子欠損ライブラリーを用いたスクリーニングを行い、PA-X の蛋白質発現抑制活性に重要な宿主遺伝子として Nat3 と Mdm20 を同定している。Nat3 と Mdm20 はヘテロダイマーを形成し、N 末端アセチル化酵素複合体 NatB として機能する。この NatB は N 末端アセチル化酵素複合体 Nat ファミリーに属し、特定の N 末端配列を認識し、基質蛋白質の N 末端をアセチル化する。PA-X は NatB により N 末端アセチル化されるような配列を有しており、NatB による PA-X の N 末端アセチル化が PA-X の蛋白質発現抑制活性に重要であることを明らかにしている。

第3章では、第2章で行ったスクリーニングにおいて、PA-Xを酵母で発現させた際に蛋白質発現抑制活性を低下させるような変異が導入されることに着目し、導入された変異を解析することでPA-Xの蛋白質発現抑制活性に重要なアミノ酸を多数同定している。

本論文内のすべての研究は論文提出者が主体となり行われたものであり、本論文は本学博士論文として妥当であると考えます。したがって、博士（医科学）を授与できると判断します。

以上 661 字