論文審査の結果の要旨

氏名　柏木一宏

本論文は 5 章から構成されている．

第 1 章はイントロダクションであり，研究の背景と目的について記載されている．まず，真核生物の翻訳開始機構について概説し，eIF2B を介した翻訳開始段階での遺伝子発現の制御機構について述べられている．また，eIF2B が VWM と呼ばれる神経変性疾患の原因遺伝子であることについても述べられている．そして，eIF2B の活性制御機構や VWM 発症機構の分子基盤について理解するためには，X 線結晶構造解析が重要であると提起している．

第 2 章は eIF2B 大量発現系の構築と X 線結晶構造解析について述べられている．論文提出者は，大腸菌内で eIF2B の 5 種類のサブユニットを共発現する系を開発し，高純度の eIF2B を簡便に大量調製する手法を確立した．そして良質な結晶を作製し，単波長異常分散法によって eIF2B 全体構造の X 線結晶構造解析に成功した．

第 3 章では，X 線結晶構造解析によって明らかにされた eIF2B の構造について，説明がなされている．論文提出者は，eIF2B が各サブユニット 2 分子ずつから構成される十量体構造であることを見出し，さらに各サブユニット間の相互作用についての詳細に観察と分析を行っている．そして，eIF2B 表面残基の保存性の解析と既知の変異体における変異残基の構造上へのマッピングから，ヌクレオチド交換反応に重要な領域をεサブユニットの遠位の面に，そして eIF2 のリン酸化状態の認識に重要な領域を，α，β，δサブユニットによって合成される，eIF2B の構造中央部のくぼみに，それぞれ推定した．また変異体のマッピングからは，α，β，δサブユニット間の相互作用の異常が翻訳調節の異常をもたらすこと，そして，サブユニット間相互作用やドメイン間相互作用など，eIF2B 内部でみられるさまざ

まな相互作用の異常が VWM の発症と関連付けられることを示した．

第 4 章では，非天然型アミノ酸を用いた光クロスリンク実験によって，eIF2B と eIF2αサブユニットとの相互作用について解析を行っている．この実験の結果，第 3 章において示された構造中央部のくぼみが eIF2αサブユニットとの相互作用面となっており，eIF2αサブユニットの N 末端ドメインは，β，δサブユニットの間からこの相互作用面に入り込むようにして結合することが明らかにされた．また，eIF2αサブユニットのリン酸化はこの相互作用様式に大局的な変化をもたらさないことについても示された．このことから，論文提出者は，eIF2αサブユニットの結合様式の変化ではなく，結合強度の変化が eIF2B の活性調節において重要であると議論している．

第 5 章では，第 4 章で明らかにされた相互作用様式と，eIF2 の古細菌ホモログ aIF2 と eIF2B の構造とに基づいて，eIF2 のリン酸化による eIF2B の活性制御機構のモデルを提示し，考察を行っている．

本論文に記載された一連の研究は，eIF2B を介した翻訳調節機構に関して，立体構造に基づく具体的な知見をもたらしたものである．また eIF2B の大腸菌発現系の構築は，第 4 章における光クロスリンク実験のように，当該分野の研究に新たな実験的手法をもたらすものであり，当該分野の発展に向けて大きな意義を持つと評価する．そして，論文提出者は当該分野における包括的知識と議論の能力を十分に有していると判断する．

なお，本論文第 2 章から第 5 章は，横山茂之，伊藤拓宏との共同研究であるが，論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので，論文提出者の寄与が十分であると判断する．

したがって，博士(理学)の学位を授与できると認める．