

## 宮田 将徳 論文審査の要旨

論文題目 家族性アミロイドポリニューロパチーの治療薬開発に関する基礎研究  
～ Glu54 変異 TTR および EGCG-V30M TTR 複合体結晶構造を基盤として～

常染色体優性の遺伝性難病である家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する創薬研究が、従来より実施されてきたにも関わらず、未だに有効な治療薬は開発されていない現状に対して、本研究は、新たな変異 TTR の立体構造を決定し、そのデータを基にした既存の TTR 四量体安定化剤の最適化を行なうための基礎的な知見を得ること、並びに、新たな作用機序を有する薬剤の探索を企図したものであり、以下の知見を得た。

1) TTR 四量体安定化剤があまり有効ではない Glu54 変異 (E54G, E54K) TTR について、種々の生化学的解析より、Glu54 変異 TTR は四量体構造安定性の低下およびアミロイド線維形成能の亢進が認められ、実際に T<sub>4</sub> との結合および解離速度定数が顕著に変化することを明らかにした。さらに、X線構造解析により、Glu54 変異 TTR と T<sub>4</sub> との結合能低下は TTR 四量体安定化剤の結合領域の外部構造変化により生じること、並びに、Glu54 変異 TTR 四量体構造安定性の低下は TTR 四量体安定性に重要である Lys15 側鎖構造の変化により生じていることを示唆した。

2) アミロイド β および α-シヌクレインに対してアミロイド線維形成抑制作用を有するエピガロカテキンガレート (EGCG) が、多数の変異 TTR においても、アミロイド線維形成の原因となる TTR 単量体化の抑制および神経毒性を示さない oligomer の形成を示すことを明らかにした。さらに、EGCG-V30M TTR 複合体の X線結晶構造解析により、EGCG は既存の四量体安定化剤の結合領域とは異なる新たな結合領域に結合しており、その結合領域を介して四量体安定化作用、並びに、アミロイド線維形成抑制作用を示していることを示唆した。

以上、本研究は、種々の生化学的および構造学的手法を用いて、今後、展開していく新たな FAP 治療薬の開発における重要な基礎的な知見を提供しており、博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文






審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志



審査委員 生体機能分子合成学分野 教授 大塚 雅己



試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	宮田 将徳
試験担当者	<p>職 名 氏 名</p> <p>教 授 甲斐 広文  印</p> <p>教 授 香月 博志  印</p> <p>教 授 大塚 雅己  印</p>		
<p>(成 績)</p> <p style="text-align: center;"><u>合 格</u> ・ 不 合 格</p>			
<p>(試験の結果の報告)</p> <p>試験担当者全員は、宮田 将徳 に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p>			