

論文審査の結果の要旨

氏名 山本 昌平

本論文は5つの章からなる。第一章は序論であり、中心小体の構造と機能、中心小体複製の分子機構に関するこれまでの知見、さらには細胞内における生体分子の凝集・相分離についての背景が述べられている。第二章での実験手法に続き、第三章では研究結果が記載されており、本研究により明らかになった Plk4 の分子特性とその機能解析について記されている。第4章では研究結果に基づいた中心小体複製の基本原則に関する仮説モデルについて考察し、第5章で本研究の結論が記されている。

中心小体は動物細胞における中心体、繊毛、鞭毛の形成に必要な細胞小器官として知られており、適切な細胞機能のために、中心小体の数は厳格に制御される必要がある。中心小体の複製は DNA の複製と同様に細胞周期に一度だけ起こり、かつ1つの母中心小体から1つだけ娘中心小体が複製される。これまでに中心小体複製に必要な因子は複数同定されてきているが、娘中心小体の複製を1つに限る基本原則は未だに明らかになっていない。本論文では、中心小体の複製に必須のキナーゼである Plk4 の未知の分子特性を探索することで、中心小体複製の基本原則の解明を試みている。

本研究にて論文提出者は Plk4 が自身の天然変性領域を介して自己集合し、凝集体を形成する分子特性をもつことを初めて明らかにした。さらに、この自己凝集の性質が自己リン酸化によって変化することを報告している。Plk4 は自己リン酸化によってより動的なふるまいを示し、液状相分離することを示している。これらの結果は試験管内および細胞内における実験系で多角的に検証されている。キナーゼ自身が自己集合し、自己リン酸化によって自己凝集特性を変化させるという例はこれまでになく、細胞内構造体の組織化を理解するうえで重要な発見である。

次に論文提出者は Plk4 の凝集特性が中心小体の複製に関与するかどうかを調べた。凝集特性が変化するように Plk4 に変異を導入することで、Plk4 の凝集特性の変化と中心小体の複製数に強い相関関係があることを見出した。また、Plk4 がより凝集するほど中心小体上の活性化 Plk4 の局在量が上昇することを示している。これらの結果から論文提出者は、中心小体の正確な複製のために Plk4 の自己凝集と自己リン酸化による自己組織化機構が重要な働きをしていると考えている。また、これまでに中心小体複製時における Plk4 の活性化や下流因子である STIL-HsSAS6 の局在のタイミングは不明瞭のままであった。本研究において論文提出者は STIL-HsSAS6 の局在前に Plk4 は活性化しており、活性化に依存して下流因子が局在することを見出した。これは中心小体複製のステップを理解するうえで、重要な知見である。

第4章の考察では、中心小体複製の基本原理に関する仮説モデルの提唱と議論をしている。論文提出者は本研究の結果に基づき、自己リン酸化を介した Plk4 の分子間相互作用による活性化 Plk4 の空間パターン形成、または、Plk4 の液状相分離の特性が母中心小体上の対称性の破れと娘中心小体形成を1カ所に導くのではないかと考えている。これまでに、1つの母中心小体に対して娘中心小体の形成数を1つだけに限る機構について、仮説すら提唱されていない状況であった。本研究はこれまでになかった独創的な仮説を提唱しており、中心小体複製の基本原理を解明するために価値ある成果である。

本研究の成果は、中心小体複製機構の理解のみならず、非膜系細胞内小器官の形成機構を理解するためにも重要な知見であり、論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文は北川大樹博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び考察を行ったもので、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。