

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 山岸雅彦

キネシンは、細胞内で小胞輸送や細胞分裂など、生命の基本的な現象にかかわる細胞骨格依存性のモータータンパク質の一種である。このキネシンの特徴の一つに、ATPの加水分解から得られるエネルギーを巧みに用いて、細胞骨格・微小管上を特定の方向に運動するといった、運動の一方向性能を有することが挙げられる。現在、モータータンパク質が動く作動機構の研究は盛んに行われ、その分子機構の解明が進んでいるが、方向性決定の分子機構については、いまだ未解決である。

本論文では、ATPの加水分解から得られる化学エネルギーを微小管上の定まった方向への移動に変換する分子機構を明らかにするため、微小管のプラス端方向に移動する kinesin-1 と微小管のマイナス端方向に移動する kinesin-14 とのキメラタンパク質を用いて、主に、ドリフトレスな光学顕微システムにより、タンパク質の運動をナノメートルの精度でイメージングし、以下の結果を得た。

遺伝子工学の手法を用いて、複数の kinesin-1 と kinesin-14 のキメラタンパク質を大腸菌内で発現させ、精製した。蛍光顕微システムにより、このキメラタンパク質の運動方向を調べた。その結果、キメラキネシンが微小管のマイナス端方向に移動するには、運動作動部位を構成するアミノ酸ではなく、運動方向や運動活性を調節する部位を構成する特定のアミノ酸残基が重要であることを明らかにした。さらに、単量体型の kinesin-1, kinesin-5, kinesin-10, kinesin-14 のコンストラクトを作成し、それぞれキネシンの運動計測の結果から、キネシンのサブファミリーに共通した基本構造であるモーターコア部位（加水分解部位や微小管結合部位を含む）は、元来微小管のプラス端方向に移動する性質を持ち、ネック部位などは、その運動性を増強する機能を有することを明らかにした。

以上本論文は、単量体型 kinesin 及び単量体型キメラ kinesin の運動定量により、モータータンパク質キネシンの運動の方向性がどのように決定されているのか、その分

子機構の一端を解明した。微小管のマイナス端方向に進むキネシン分子の運動方向の決定は、モーターコアの外部のネック部位が主要因であるという従来の定説に対し、ネック部位とは反対のアミノ酸末端側の部位も重要な機能をもつことを示した。さらに、生体内では微小管のマイナス端方向に移動する kinesin-14 においても、運動活性に必要な最小の構成要素を含むモーターコア領域は、微小管のプラス端方向へ運動することがわかり、微小管のマイナス端方向に動くためには、このモーターコアの微小管のプラス端方向への運動性を打ち消す機構が必要であることが分かった。これらの結果から、キネシン分子の運動方向を決定する分子機構を説明する新たな概念を提案した。したがって、微小管依存性モータータンパク質キネシンの運動方向性の分子機構のみならず、他のバイオナノマシンの運動方向を決定する動作機構の解明にも重要な貢献をなすと考えられ、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定した。