

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 鳥澤嵩征

ダイニンとは細胞内で微小管上をマイナス端方向に運動するモーター分子であり、プラス端方向のモーターであるキネシンとともに、細胞内の物質輸送、オルガネラの配置、細胞分裂時の染色体分離、核の移動、細胞の運動など、生体機能に重要な多くの役割を担っている。キネシンが多くの分子種を揃えてそれらの多様な役割に対応しているのに対し、ダイニンは細胞内で1種類の分子が多様な役割を担っていることから、細胞質ダイニンが、いつ、どこで、どのように運動するのかという、運動の調節・制御の機構が組み込まれていることが想定される。しかし、ダイニン分子は巨大で複雑な構造をもち、その運動機構の研究は困難をきわめ、運動特性については世界の研究グループの間で統一的な見解が得られていない。鳥澤氏は、哺乳動物のダイニン分子について、組換え体を巧みに利用することにより、ダイニン分子自体に備わる制御機構と、ダイニンの調節タンパク質による制御機構の両面からの研究を行い、新たな知見を得た。

本論文の第1章において、ヒト細胞質ダイニン重鎖の組換え体を作製して、ダイニン分子の2つの頭部間の相互作用、複数の分子による相互作用について解析した。ATP存在下で、単独のダイニン分子は2つの頭部ドメインが向かい合った「スタック構造」を形成し、微小管に対して弱い結合状態をとり、微小管上を拡散的に運動するという、阻害状態にあることを見出した。また、弱結合状態にあるダイニンに外力を加えると、強結合状態に遷移すること、外力の向きによって結合力を変化させるというラチェット機構をもつことを明らかにした。さらに、2分子、4分子といった少数の数を規定したダイニンの連結体を作製し、ダイニン分子がチームとして働く場合には、互いの動きが外力として働き、自己阻害状態を解除して、一方向性の動きを生み出すことを実験的に示した。ダイニンはこのような力学応答をもつことにより、複数の分子が1つの積み荷に結合するなど細胞内の物質輸送に対応する状況の下では、方向性のある安定な動きを達成することができ、積み荷に結合しない1分子のダイニンは自己阻害機構により、細胞内での無駄な動きを回避しているという描像を提示した。

第2章においては、細胞質ダイニンの制御タンパク質として知られる LIS1 と NDEL1 について、それぞれ運動阻害をおこす機能部位の特定と、それら三者の分子間相互作用による活性回復機構に関する研究を行った。LIS1 の N 末側領域は二量体化を担うとされているが、その部位を削った断片（単量体）を作製したところ、単量体はダイニンの運動機能を抑制することはできず、また、人工的に二量体化した場合にはダイニンへの抑制機能を発揮できることから、LIS1 は二量体として働くことが必須であることを示した。また、NDEL1 については、N 末側の LIS1 結合領域と、C 末側のダイニン結合領域に分けて、それぞれの断片の機能を調べたところ、ダイニンを微小管から解離させて運動を阻害する機能は C 末側断片が、また LIS1 による運動阻害を回復させる機能は N 末側断片が、それぞれ担っていることを明らかにした。この N 末側断片の回復機能は人工二量体の LIS1 にも有効であり、このことから、LIS1 による阻害の回復は NDEL1 がダイニンではなく LIS1 に作用すること、阻害の回復には LIS1 の二量体化を担う N 末側領域は関係しないことを明らかにした。以上より、LIS1 と NDEL1 がそれぞれ単独ではダイニン運動機能を阻害するが、三者が相互作用すると運動機能を回復させる機構の実態について新たな知見を得ることができた。

以上のように、本論文では、ダイニンが方向性のある運動をどのように獲得するか、また複数の制御タンパク質による運動の阻害と活性化という複雑な制御をどのように達成するかについて、タンパク質分子の状態と相互作用の実態を明らかにすることにより、新たな描像を確立することができた。本研究で明らかにされたダイニンの特性から、鳥澤氏は、ダイニンの運動制御機構には、ダイニン単体の特性から複数分子により創出される特性へ、また、1 種類の制御タンパク質による制御から複数種類の制御タンパク質による新たな制御へ、という階層性があり、タンパク質の組み合わせにより異なる制御機構が存在することが、ダイニンが細胞内で多様な機能を担う上で重要な統御の仕組みであることを指摘した。したがって、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する。