

[別 紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 矢 島 孔 明

本研究は、生体内における細胞活動および機能発現に基本的かつ重要な役割を果たしている微小管とモーター分子である KIF1A たんぱく質の作用機構を明らかにするために、微小管および KIF1A モーター分子との複合体において、微小管の最小構成要素である α ・ β チューブリンを構造的に標識する方法を確立することにより、それらの構造的な解析を試み、下記に示す結果を得られた。

(1) α ・ β チューブリンを構造的に標識する方法の確立

微小管を構成する構造的に互いに非常に相同性の高い α ・ β チューブリンについて、アセチル化された α チューブリンに対する抗体の Fab 断片を用いることにより、筒状の構造をとる微小管の内壁から α チューブリンを標識させることに成功した。この Fab 断片を結合した微小管は、KIF1A モーター分子の結合する部位である表面構造をインタクトなまま残しており、また、KIF1A モーター分子が動くことができる生理的現象も保持していることを確認できた。

(2) 微小管の表面構造における差異の存在

この α チューブリンを認識した微小管の複合体構造において、クライオ電子顕微鏡による構造解析により、19Å の三次元再構成像を得ることができた。その結果、微小管構造における α チューブリンと β チューブリンの構造の違いが、露出している微小管表面において見出すことができた。その違いは突起状の構造が α チューブリンの C 末端に位置する場所にみられた。 α 、 β チューブ

リンとともに C 末端は可動性が高いことが知られているが、この複合体構造において α チューブリンの C 末端の一部のみが構造化されていることから、 $\alpha \cdot \beta$ チューブリンの C 末端において、構造的あるいは安定性において異なることが明らかになった。

(3) KIF1A モーター分子のチューブリンに対する結合面の決定

KIF1A モーターの微小管に対する結合位置について、一つの $\alpha \cdot \beta$ チューブリンダイマーの中央に位置する“イントラダイマー”であるか、二つの隣り合った $\alpha \cdot \beta$ チューブリンダイマーの間にある“インターダイマー”であるのか不明であった。 α チューブリンを認識した微小管に KIF1A モーターを結合させた構造から、KIF1A モーターは微小管において“イントラダイマー”の位置で結合していることが明らかになり、KIF1A モーターが結合する $\alpha \cdot \beta$ チューブリンそれぞれの位置関係と結合面を決定することができた。

以上、本論文は微小管構造において、 α および β チューブリンを区別する方法を確立することにより、微小管表面における $\alpha \cdot \beta$ チューブリン構造の相違と、KIF1A モーターのチューブリンダイマーに結合する構造的な位置関係と結合面を明らかにした。本研究では、今まで明らかにすることが出来なかった、微小管構造および微小管・KIF1A モーターの複合体構造における $\alpha \cdot \beta$ チューブリンを含めた構造を明らかにすることにより、モーター分子の作動機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。