

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 藤田 義信

本博士論文は、細胞の形態構築・張力伝達に必須な細胞骨格と、“タンパク質の一生”を世話する分子シャペロン（ストレスタンパク質）という二大タンパク質基幹システムに焦点をあて、その相互作用について明らかにしたものである。低分子量ストレスタンパク質の研究分野は HSP70 や HSP90 などのメジャーな分子シャペロンに比べると遅れている。その理由としては、従来の研究においては致死あるいは疾患の原因遺伝子となるものが主に解析されており、そのどちらでもない低分子量ストレスタンパク質は研究分野としてあまり重要視されていなかった点があげられる。しかしながら近年、低分子量ストレスタンパク質が神経原線維疾患と関連しているという報告や、ノックアウトマウス、線虫、ショウジョウバエという個体を用いた研究において寿命に関与しているという報告がされるようになり、ポストゲノム時代に突入し、活動的で質の高い長寿社会の構築を模索する生命科学分野において、低分子量ストレスタンパク質の研究分野は非常に注目される分野となってきた。また一方の細胞骨格系についても現在では、細胞の構造や形態を維持する基幹システムとして存在するだけでなく、遺伝子発現にいたるシグナル分子カスケードにおいても細胞骨格系が機能していることが分かりつつある。”Stretching is good for a cell”と題した論文において”The shape is the thing”．「形そのものが意味がある」とレビューしたのは細胞外マトリクス研究の第一人者 Ruoslahti (Science、1997)である。真核生物の 3 種の細胞骨格は、異なった張力特性や動的特徴により互いに影響を及ぼしあいながら、細胞システムの様々な側面を制御しており生命科学において重要な研究分野であると考えられる。

本博士論文の科学的意義は以下の点である。1) 細胞の基幹構造細胞骨格の一つである微小管に低分子量ストレスタンパク質のひとつである α B-クリスタリンが結合することを生化学的、細胞生物学的な様々な手法を用いて世界で初めて示した。2) この結合によりビンカアルカロイドとカルシウムによる微小管脱重合が抑制されることを示した。順に注目すべき点をあげる。

1) はきわめて重要なデータである。これまでに α B-クリスタリンが、他の細胞骨格であるアクチン線維や中間径フィラメントと相互作用することが報告されていたが、微小管に関してはその構成タンパク質であるチューブリンの変性・凝集を抑制することが知られているのみであった。本論文により α B-クリスタリンが3種の細胞骨格全てと相互作用することが示された意義は大きなものである。また本論文で明らかとなった結合部位は低分子量

ストレスタンパク質に保存されているアミノ酸配列部位ではなく、 α B-クリスタリン特異的なアミノ酸配列部位であり、この結合が低分子量ストレスタンパク質ではなく、 α B-クリスタリンにのみみられる特質であることを裏付けるものとなっている。さらに、この結合は微小管中のチューブリンではなく熱耐性MAPsとして得られたタンパク質を介していることが明らかとなったので、今後の研究の展開が期待されると考えられる。

2) に関しては、動的にその重合・脱重合が制御されている微小管において、 α B-クリスタリンがその脱重合を抑制することにより微小管動態を制御の一端を担っていることを示したものである。遺伝子工学的に α B-クリスタリン量を減らした細胞においては微小管の脱重合が抑制されておらず、 α B-クリスタリンの細胞内での必要性が示唆されたと考えられる。In Vitroにおける実験から、カルシウムに対する微小管脱重合の抑制にも α B-クリスタリンが関与していることが明らかとなった。カルシウムは、セカンドメッセンジャーとして多様な役割を持ち、動的不安定性を増加させることにより生体内での微小管脱重合を担っていると考えられているので薬剤処理による結果のみよりも、より生体内での機能を模したものとして意義があると考えられる。**3つの細胞骨格、アクチン線維、微小管、中間径フィラメントは基本的には独立してその動態の制御が行われているが、異なった張力特性や動的特徴により互いに影響を及ぼしあっている。また、中間径フィラメントの一つであるビメンチンはほとんどの細胞において微小管ネットワークとキネシンにより結合され、局在を共にしていることが報告されているので、 α B-クリスタリンは微小管に結合して、微小管・チューブリンと中間径フィラメントの両方に対するシャペロンとして間接的に、もしくは中間径フィラメントに直接結合することによってこれら2つの細胞骨格に対するシャペロンとして機能している可能性を示唆するものとして今後の研究が期待されると考えられる。**

以上のように本研究は細胞の基幹システムである細胞骨格と低分子量ストレスタンパク質 α B-クリスタリンの相互作用を明らかにし、今後さらに重要性を増していくと考えられる研究分野への研究結果を提示した。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。