

# 論文審査の結果の要旨

氏名 菊島 健児

真核生物の鞭毛・繊毛は自律的な波動運動を行う細胞運動器官である。その運動はモータータンパク質であるダイニンと微小管との相互作用によって行われている。規則正しい波動運動が発生するためには、鞭毛内に存在する多種の鞭毛ダイニンが正確に調節され、互いに協調して働くことが必要であるが、どのようなメカニズムで各種ダイニンの働きが制御されているかにはまだ解明されていない。各ダイニン固有の役割を解明することは、現在の鞭毛運動機構研究の課題の一つである。本論文は、クラミドモナスの各種内腕ダイニンを用い、*in vitro*における微小管滑走運動に影響を与える化学的・力学的因子について検討した研究の結果をまとめたものである。

本論文は3部から構成されている。第1章では、ADPが内腕ダイニンに与える作用について述べられている。ダイニンはATP加水分解サイト以外にも複数のヌクレオチド結合サイトを有することが知られていたが、その役割については不明であった。内腕ダイニン<sub>a</sub>による微小管滑走速度の経時的な測定をおこなったところ、ゆっくりと「分」のオーダーで微小管滑走速度が増加する現象が観測された。ダイニンにおいてこのようなゆっくりとした現象が観測されたのは本研究が初めてである。この速度増加は、ADPが調節的ヌクレオチド結合サイトにゆっくりと結合して活性化するというモデルによって説明された。この現象の生理学的意味については不明であるが、ダイニンの特殊な性質として興味深いものである。またこの現象は内腕ダイニン<sub>c</sub>においても同様に観察された。

第2章では、溶液灌流によって外力を微小管に加えることにより、力学的因子がダイニン運動性に与える影響について述べている。鞭毛・繊毛の振動運動の発生には、ダイニンの活性がダイニンそれ自体が受ける力によって制御されるといったメカニカルフィードバック機構の存在が必要であると考えられているが、そのようなダイニンの力学的制御機構を直接示した研究はまだない。内腕ダイニン<sub>c</sub>を用いた実験の結果、溶液灌流によって外力を加えると、多くの微小管が流れの下流方向に向かって進行する様子が観測された。これは溶液の剪断力が、ダイニンの結合していない微小管の先端部分を下流方向へと曲げるためであると考えられる。このとき、外力によって下流方向へと向かう微小管の滑走速度が増加する現象が観測された。一方、流れと反対方向に運動する微小管の滑走速度顕著な変化を示さなかった。外力の方向にかかわらず、微小管はガ

ラス表面上から外れることなく滑走を続けることから、観測された速度増加は、ダイニンの運動サイクルが外力によって活性化されることによって引き起こされていると考えられる。鞭毛内には運動性の異なる複数のダイニンが存在するが、動きの遅いダイニンが速いダイニンによる運動を邪魔することなく協調して力発生を行う必要がある。これまでその機構は明らかにされていなかったが、ここで示したダイニンの外力応答の性質は、その仕組みの基礎として重要である。

第3章では同様の実験系を用いて見出された、ダイニン運動性の新しい現象について述べられている。すなわち、溶液灌流における微小管の滑走方向を詳細に調べた結果、ダイニンcではほとんどの微小管がほぼ流れと平行に滑走するのに対して、意外なことに、ダイニンdでは流れに対して右向きに配向することが発見されたのである。外力方向に対する微小管滑走方向は、流速速度、ヌクレオチド濃度に依存しており、微小管の長さには依存していない。一方、外力のない条件下では、微小管滑走方向は時計回りに変化を示し、右向きに曲がった1本の曲線上を滑走した。これらのことから、微小管の進行方向を曲げる力は、外力の有無にかかわらず、ダイニンの活性によって発生されていると示唆される。また、滑走軌跡の曲率は微小管の長さ、ヌクレオチド濃度によらずに一定であるが、ダイニン濃度が低い条件では軌跡の曲率が減少する傾向が認められた。以上のことから、観測された微小管曲進運動は、ダイニンが微小管に対して直角方向にトルクを発生しており、その先端部分を少しずつ右方向へ屈曲させることによって生じていると結論された。また、同様の微小管曲進運動は、内腕ダイニンgにおいても同様に観測された。これまで、鞭毛の屈曲は周辺微小管間のすべりによって引き起こされると考えられており、そのことは確定している。しかし、この研究結果は、鞭毛屈曲が周辺微小管間のずれによるだけではなく、ある種のダイニンの発生するトルクによっても直接引き起こされうる可能性を示唆している。

内腕ダイニンは種類ごとに異なる運動性を持つことが示されていたが、本研究によって、内腕ダイニンの持ついくつかの新たな性質が明らかにされた。鞭毛運動の発生は、これらの多様な運動性質を持ったダイニンの働きが複雑に組み合わせることによってなされているものと考えられる。実際の鞭毛運動におけるこれらの性質の役割は、今後の研究課題である。本論文はダイニンの性質に関する基礎的知見をもたらすとともに、今後の鞭毛運動機構研究に重要な手がかりを与えたもので、博士論文としての十分な内容を持つものと認められる。また、本研究は論文提出者を含めて3人の共同研究であるが、論文提出者が主体となって行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、審査員全員一致で、申請者に博士〔理学〕の学位を授与できるものと認める。