

審査の結果の要旨

論文提出者 古田健也

細胞分裂は生物の基本的な現象であり、細胞分裂時に形成される紡錘体は倍加した染色体を正確にかつ効率よく分離するためのダイナミックでかつ巧妙な装置である。その形成と機能には、微小管自身の重合と脱重合とともに、複数種類のキネシン様タンパク質や細胞質ダイニンの微小管との相互作用が関与している。古田健也君は、紡錘体で働くキネシン様タンパク質の中でマイナス端に運動する分子に焦点を当て、1分子計測を中心とした分子の特性を明らかにすることにより、紡錘体というダイナミックなシステムの構築と機能についての新たな知見を得た。

古田君はまず第一に、マイナス端運動方向性をもつキネシン様タンパク質である Ncd 分子に注目し、モータードメインとは離れた N 末側の領域をもつ Ncd 分子は、低イオン強度の条件で *processive* に運動することを示した。マイナス端方向性キネシンが *processive* な運動性を示すことは、本研究で初めて明らかにされたものである。次に古田君は、微小管上の拡散運動に ATP は必要なく、Ncd の N 末端側の正電荷と微小管の E-hook の負電荷の間の静電的相互作用に依存していることを明らかにした。このように、モータードメイン以外の部分が一分子の *processivity* に積極的に関わっていることを示したという点において、モータータンパク質の運動機構に関する新しい知見である。

さらに古田君は、より生理的なイオン強度に近い条件では、一本の微小管上では運動できないが、束になった微小管ではこの範囲のイオン強度で *processive* に運動できることを明らかにした。つまり、微小管の状態に応じて *processivity* を On/Off することができることを示したものである。また、Ncd 分子自身が微小管を束化することができるので、複数分子の Ncd によりフィードバック的に自己組織化を可能にしている。

古田君はこのような Ncd 分子の性質を紡錘体のダイナミクスに関連させて次のように考えた。すなわち、Ncd が微小管の状況に応じた *processivity* の制御があることと、微小管を架橋する活性を持っていることを考え合わせると、Ncd が微小管を架橋した結

果、他の Ncd が微小管の上でより長く運動して力を発生する、つまりモーターと細胞骨格の間に正のフィードバックがかかり、Ncd が集まり始めるとさらに Ncd が集まって構造体の形成を促すような過程を含んでいる、ということである。本研究は、細胞分裂時の紡錘体のように、一過的に現われる構造体を形成し、機能させ、消滅させるという自律的かつダイナミックな過程において、このように弱い結合を多く使って要素の数で制御するシステムが重要な意味を持つことを提示している。

以上のように、古田健也君は本論文において、マイナス端方向性キネシン様タンパク質の運動性を調べてその実態を明らかにし、分裂装置における役割についての新たな知見を得て、ダイナミックな生命現象を説明する概念を提案した。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した。