

審査の結果の要旨

氏名 小川 覚之

本研究はキネシンスーパーファミリーの中央モーター領域型 KIF2 による微小管の脱重合機構を明らかにするため、主に X 線結晶解析により KIF2 の 3 次元立体構造を解明し KIF2 による微小管脱重合のモデルを考察したもので、下記の結果を得ている。

1. 細胞内に KIF2 の様々な長さのドメイン領域を強発現することにより微小管の様子を観察し、KIF2 の微小管脱重合能に必須な最小の領域を決定し、その最小の領域 (N 末 Neck 領域+モータードメイン) を大腸菌の発現系において発現・精製し、蛋白を結晶化することに成功した。
2. X 線結晶解析により、KIF2 の ATP 状態・ADP 状態それぞれの 3 次元立体構造を解析し、微小管上を動くモーターである KIF1A の構造と比較することにより、KIF2 は Neck ヘリックスと KVD フィンガーという KIF1A とは大きく異なった構造を持つ事を示した。
3. α 4 ヘリックスや L8 ループ等の微小管結合面の構造や ATP 結合ポケットにも違いがあり、微小管上を動く他の KIF では ATP 状態の時に閉じている ATP 結合ポケットが、KIF2 では L8 ループから α 3 へかけてのシフトによって開いており、ATP を加水分解できない状態であることを示した。
4. Neck ヘリックス及び KVD フィンガーに変異を入れたところ KIF2 の微小管脱重合能が全く無くなり、これらの構造が KIF2 の「微小管を脱重合する」働きに不可欠であることを示した。
5. コンピュータ上で KIF2 と微小管の 3 次元立体構造のドッキングシミュレーションを行ない、まっすぐな管状の構造に良くフィットする微小管結合面を持ち微小管上を動く KIF1A に比べて、KIF2 は微小管の端の曲がったプロトフィラメントの構造によくフィットする結合面を持つことを示した。つまり、まっすぐな微小管の上を滑るように微小管の端まで移動していた KIF2 が、微小管の端の曲がったプロトフィラメントに到達してはじめて微小管と強く結合することを示した。
6. ドッキングシミュレーションにより得た KIF2 と微小管の位置関係により、KIF2

以上、本論文は微小管を脱重合する KIF2 の三次元立体構造を世界に先駆けて明らかにし、その構造から KIF2 が特有の微小管結合表面や Neck ヘリックス、KVD フィンガー等を用いて微小管の端の不安定な曲がった構造に結合し、その状態を安定化することによって結果的に微小管を脱重合しているという微小管脱重合の基本的なモデルを提唱した。本研究はこれまで未知に等しかった、KIF2 による微小管脱重合のメカニズム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。