

論文審査結果の要旨

氏名 石井孝明

本論文では、タンパク質の構造形成、及びモータータンパク質の活性制御という2つの問題に対してナノメートルスケールの視点から行われた実験的研究が述べられている。これら、テーマは構造生物学、あるいは生物物理学における重要課題であるが、個々の分子を追跡することの技術的な難しさから、これまで現象の動的な性質についてはあまり理解されていなかった。これに対し本論文では、1分子操作技術や画像解析手法を用いて個々の要素の確率過程を同定し、これまでバルクでの研究では得られなかった新しい知見が述べられている。

本論文は3章からなり、第1章では、イントロダクションであり、研究の背景や目的が述べられている。第2章では、原子間力顕微鏡 (AFM) を用いてタンパク質の1分子フォールディング過程を研究した結果が示されている。Staphylococcal nuclease (SNase) の単量体の1分子伸張実験を行った結果、天然状態のSNaseは複数の準安定な中間状態を経てunfoldすることが明らかになった。また、力学的 unfolding 過程において、同程度の負荷 (~ 150 pN) で確率的に unfold することがわかった。SNase の unfolding 過程が複数の部分構造の確率的な unfold で表されるという知見は、これまでバルクでの測定では得ることができなかった新しいものである。また完全に変性したSNaseが可逆的に refold する過程において、エネルギー順位の近い11個の中間状態を確率的に経ていることがわかった。1分子レベルの unfolding、refolding 過程で見られた確率性は、タンパク質の変性経路の並列性を直接的に示すものであり、従来の研究では得られなかった新しい知見である。

論文の第3章では、ゼブラフィッシュの黒色素胞における顆粒運動を画像解析した研究が述べられている。顆粒運動は、3種類のモータータンパク質と2種類の骨格フィラメントを含む輸送系が働くことで担われている。黒色素胞内の顆粒の凝集・拡散に画像解析手法を用いて1顆粒の運動を高い空間分解能で測定し、その確率的運動における各モータータンパク質の役割が調べられた。顆粒の運動を33 ms、7 nm 程度の時間・空間精度で観測した結果、速度分布から3つの運動状態が分離できることがわかった。さらに3つの状態間相互の遷移確率を求めることにより、モーターのスイッチに関わる確率過程を同定することに成功した。さらに、化学処理を行い微小管またはアクチンフィラメントの重合を阻害したところ、拡散過程においてダイニンによる運動がアクチンの阻害で活性化されることがわかった。このことから、微小管からアクチンへの輸送の切り替えには、ダイニンが橋渡しの役割を果たしていることを示唆する結果を得た。ダイニンが相互作用を介して活性制御をするメカニズムの存在を示したことは、細胞内輸送における3種のモーターの協調機構を知る上で重要な知見であると考えられる。

以上のように、本論文は、タンパク質1分子のフォールディング過程と、黒色素胞における顆粒運動を解明し、生物物理学に新しい知見を与えた。よって、博士(理学)の学位を授与できると認める。