

論文審査の結果の要旨

氏名 白土 玄

本論文は2部から構成される。第1部では中心子形成に働く新規蛋白質の同定と機能解析について、第2部では新規蛋白質機能の普遍性等を検討した結果について述べられている。

中心子は細胞内の微小管骨格構造の形成において中心的な役割を果たしているオルガネラで、9本の短い三連微小管が回転対称に配置した円筒状構造をもち、細胞周期ごとに既存のものから出芽するように形成される。その形成機構は古くから細胞生物学の大きな課題の1つとして追求されているが、詳細はまだ明らかになっていない。中心子構造の形成機構を理解する上で、形成過程の中でも特に、円筒構造の形成基部の構築機構を知ることが重要であり、その機構を担う蛋白質の同定が求められている。しかし、これまでそのような蛋白質の報告例はごくわずかしかない。本論文は、中心子基部構造の構成蛋白質を新規に同定し、中心子形成における機能を明らかにすることを目的として行われた研究の成果を述べている。

第1部では、クラミドモナスの新規中心子蛋白質 CRC70 を同定し、その機能を解析した結果が示されている。CRC70 の構造的な特徴として、C 末端近傍に哺乳動物の中心体蛋白質 Cep70 に部分的に高い相同性を示す約 50 残基のアミノ酸配列 (Cep70 モチーフ) をもつことが見いだされた。このモチーフの発見により、Cep70 に部分的に相同な蛋白質が中心子を持つ多くの生物に保存され、新規の蛋白質ファミリーを形成していることが明らかにされた。この発見は、中心子構成蛋白質の普遍性を示す新規な例として重要である。また、申請者は CRC70 の中心子構築過程における局在時期、発現抑制と過剰発現の効果を詳細に検討している。その結果、この蛋白質がこれまで知られている中心子蛋白質の中でもっとも早い時期に中心子の形成基部に局在し、他の中心子蛋白質が形成基部に集積する際の足場として機能することが示唆された。中心子の形成基部には中心子微小管の出現より早く、足場となるカートホイールという構造が形成されるが、先行研究により、その構成蛋白質が2種類同定されている。しかし、カートホイール形成以前に基部に局在して中心子形成に関与する蛋白質はこれまで1つも同定されていなかった。CRC70 はその最初の例として、中心子形成初期過程の理解に大きな手がかりを与えるものと考えられる。

第2部では CRC70 を哺乳類細胞に発現させて機能解析した結果が述べられている。クラミドモナス細胞に CRC70 を過剰発現させると中心子蛋白質を含む凝集塊が形成さ

れることが第1部の研究で示されたが、そこで実際に中心子が形成されているかどうかは不明であった。そこで、その可能性を微細形態学的に検討するため、効率のよい過剰発現が可能なマウス細胞が用いられた。申請者はまずCRC70の様々な部分配列を発現させてその局在を解析している。その結果、中心子への局在には分子内の2つの領域のうちのどちらか1つが必要で、そのうちの1つはCep70と相同な領域であることが明らかになった。さらに、CRC70を過剰発現している細胞を電子顕微鏡で観察したところ、細胞質に中心子様構造が異所的に多数形成されていることが観察された。従って、CRC70は中心子形成における足場蛋白質としての機能をもち、それは哺乳動物細胞においても保持されていることが示された。

第1部と第2部で述べられた結果は、いずれもこれまで予期されていなかった斬新な内容を含む。中心子構築のもっとも早い時期に機能する足場蛋白質が同定されたことにより、今後、この時期の分子機構の理解に大きく貢献する可能性が認められる。

なお本論文は神谷律、廣野雅文との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を遂行したもので、論文提出者の寄与が充分であると判断する。従って、博士(理学)の学位を授与できると認める。