

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	郭 潤昭
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
A study on the dynamin-2-dependent regulatory mechanisms of microtubule dynamics (ダイナミン-2 依存的微小管動態制御機構の解明に関する研究)			
論文審査担当者			
主 査	准教授	濱生	こずえ
審査委員	教 授	今村	拓也
審査委員	教 授	千原	崇裕
審査委員	准教授	嶋村	正樹
審査委員	准教授	奥村	美紗子
〔論文審査の要旨〕			
<p>微小管は様々な細胞機能に必要とされる細胞骨格で、伸長と短縮を繰り返すダイナミックな状態と安定な状態の間で動態を変化させる。タウやCLASPなどの多くのタンパク質が微小管の動態制御に関与することが報告されているが、その制御機構の詳細は不明のままである。本研究では微小管制御因子として発見されたにも関わらず、その制御機構が不明のままであるダイナミン-2 に注目し、ダイナミン-2 による微小管動態制御の分子機構の解明を目指した。</p> <p>著者はまず、ダイナミン-2 が微小管制御に関与することを確認するために、ダイナミン-2 変異 HeLa 細胞を CRISPR-Cas9 法を用いて作製した。このダイナミン-2 変異細胞では、一方の対立遺伝子はダイナミン-2 タンパク質を発現せず、他方の対立遺伝子は、変異が導入されていたが、正常に微小管を制御できるダイナミン-2 タンパク質を発現することを確認した。以降、このダイナミン-2 変異細胞を用いて研究を行なった。</p> <p>次に、ダイナミン-2 による微小管制御に必要なドメインを解析するために、ドメイン欠損ダイナミン-2 によるレスキュー実験を行なった。その結果、ダイナミン-2 の5つのドメインのうち、proline rich (PR) ドメインは微小管動態制御に必要なが、GTPase, middle, pleckstrin homology, GTPase effector (GE) の4つのドメインがそれぞれ必要であった。微小管結合ドメインである PR ドメインが微小管動態制御に必要なこと、PR ドメイン欠損ダイナミン-2 は微小管と共局在しないことから、ダイナミン-2 は間接的に微小管動態を制御することが示唆された。</p> <p>さらに、ダイナミン-2 の GTPase ドメインの機能である GTPase 活性、および middle ドメインと GE ドメインの機能である自己集合能の必要性を解析するために、1 アミノ酸置換による機能欠損ダイナミン-2 変異体によるレスキュー実験を行なった。その結果、ダイナミン-2 の GTPase 活性は必要ないが、自己集合能が必要であることを明らかにした。</p> <p>以上のように、本研究は、微小管動態制御にダイナミン-2 の自己集合能が必要であるが、ダイナミン-2 の最も重要な能力として知られる GTPase 活性が必要ないことを初めて明らかにした。</p>			

神経細胞の軸索には多く微小管が存在しており, 様々な神経疾患で微小管動態の異常が観察されている。ダイナミン-2 は遺伝性神経疾患シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT 病) の原因遺伝子であり, CMT 病変異が微小管動態異常を示す。本研究により, ダイナミン-2 による微小管動態制御の一端を解明したことは, 変異ダイナミン-2 による微小管制御を介した CMT 病の発症機構の解明, さらには, CMT 病の治療戦略につながるものと期待できる。

以上, 審査の結果, 本論文は統合生命科学研究科学学位論文評価基準を満たし, 著者は博士 (理学) の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。