



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Structure-Property Relationship Studies of the Photoresponsive Inhibitors of Kinesin-Microtubule Motor System [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | Amrutha, A S                                                                                                                                                                     |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                                            |
| Degree Name         | 博士(生命科学)                                                                                                                                                                         |
| Dissertation Number | 甲第12440号                                                                                                                                                                         |
| Issue Date          | 2016-09-26                                                                                                                                                                       |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/63233">https://hdl.handle.net/2115/63233</a>                                                                                                |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>                                                        |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                                  |
| File Information    | Amrutha_A_S_review.pdf, 審査の要旨                                                                                                                                                    |



## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 Amrutha A S

|       |     |     |           |
|-------|-----|-----|-----------|
| 審査担当者 | 主 査 | 教 授 | 玉 置 信 之   |
|       | 副 査 | 教 授 | 西 村 紳 一 郎 |
|       | 副 査 | 教 授 | 門 出 健 次   |
|       | 副 査 | 教 授 | 中 垣 俊 之   |

## 学 位 論 文 題 名

### Structure-Property Relationship Studies of the Photoresponsive Inhibitors of Kinesin-Microtubule Motor System

(キネシン - 微小管モーター系に対する光応答性阻害剤の構造 - 物性相関研究)

### 博士学位論文審査等の結果について（報告）

生体内の分子機械、モータータンパク質は、nm オーダーの非常に小さなサイズにもかかわらず、室温において高エネルギー効率でしなやかな運動機能を示すというマクロの世界の機械にはない特徴を有している。そのため、この分子機械が示す力の発生や物質運搬機能を、人工的なデバイスの中で利用しようという研究が盛んである。モータータンパク質を人工的なデバイスに応用しよう考えた時、その働きを自由に制御できることは必須である。これまでに、モータータンパク質キネシンの運動を完全に ON-OFF スイッチする方法として、運動機能阻害が確認されている 11 アミノ酸残基からなるペプチドと、光で可逆的に構造が変化するアゾベンゼンを共有結合で繋いだ化合物を光応答性阻害剤として用いる手法が報告されていた。しかし、11 アミノ酸残基のうち、どのアミノ酸が必須であるのかなど、光応答性阻害剤の構造－物性相関が十分に検討されていなかった。また、より低濃度で働く光応答性阻害剤や光スイッチに紫外線を用いないことが求められていた。さらに、このような光応答性阻害剤を用いることで、高い時空間分解能での運動制御ができるのかが不明であった。

本論文は、キネシン－微小管モータータンパク質系に対する光応答性阻害剤の上記の課題を解決するために行った、種々の新規アゾベンゼンペプチドの合成、構造－物性相関および阻害メカニズムの解明、より低濃度で働く新規光応答性阻害剤の探索、および得られた新規光応答性キネシン－微小管系における一本の微小管のハンドリングに関する研究の成果をまとめたものである。以下に研究の成果を簡単にまとめてそれを評価する。

光応答性阻害剤としては、すでに報告がある 11 アミノ酸残基のペプチドにアゾベンゼンを導入した化合物を親物質として、その一部のアミノ酸を除いた化合物や逆に新たなアミノ酸を追加した化合物、及びさらにアゾベンゼン部位に種々の置換基を導入した化合物を合成し、7つの真に重要なアミノ酸配列

とアゾベンゼン上のメトキシ基の有用性を明らかにした。この成果は、単により優れた光応答性阻害剤が得られたというだけでなく、光応答性阻害剤がキネシンのどのアミノ酸残基によってどのような相互作用で認識されているかを明らかにするものである点が、特に高く評価される。この化合物を光応答性阻害剤として用いることで従来の化合物と比べて3分の1以下の濃度で完全光 ON-OFF スイッチが可能であることを示した。さらに、アゾベンゼン部位にプッシュプル型の置換基を導入することで、可視光によってトランス体からシス体への光異性化が起こり、かつ、シス体からトランス体への異性化反応は速やかに熱的に起こるため、これまで光スイッチに必要であった紫外線を必要としなくなった。さらに、この化合物を用いて可視光の光のみを用いて一本の微小管の運動を繰り返し制御することに成功した。

これを要するに、著者は、生体分子機械の光制御を可能にする光応答性ペプチドについての構造-物性相関に関して新知見を得たものであり、生体分子機械の研究分野に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。