



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Effect of Chemical Structures of Photo-Responsive Non-Nucleoside Triphosphates on the Interaction with Motor Proteins [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Islam, Md. Jahirul
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第13608号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74400
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Md._Jahirul_Islam_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 Md. Jahirul Islam

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	龔 劍萍
	副査	教 授	門出 健次

学 位 論 文 題 名

Study on the Effect of Chemical Structures of Photo-Responsive Non-Nucleoside Triphosphates on the Interaction with Motor Proteins

(光応答性非ヌクレオシド三リン酸の化学構造がモータータンパク質との相互作用に与える影響に関する研究)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

生体内では、モータータンパク質と呼ばれる分子機械が細胞内の物質輸送や筋肉による力の発生といった運動機能を担っている。これらの働きは、がんなどの病気との関連が深いため、モータータンパク質の機能を人為的に制御する技術に関心が寄せられている。また、モータータンパク質を生体外に取り出して人工的なデバイス中でのナノ物質輸送に応用しようという動きもあり、そのためにも運動機能の自由な制御は重要である。生体内では、モータータンパク質の運動のためのエネルギー源として ATP が用いられる。つい最近になって、ATP の代わりとなって働く、光応答性高エネルギー化合物 AzoTP が合成され、エネルギー源としての活性を光照射によって可逆的にスイッチすることでモータータンパク質の動きを自由に制御できることが示された。しかし、AzoTP やその誘導体における分子構造とキネシンやミオシンといったモータータンパク質の種類に対する活性の関係についてはわかっていない。

本論文は、このような現況にある、光応答性高エネルギー化合物によるモータータンパク質の光制御について、「光応答性高エネルギー化合物の分子構造を変化させたとき、ATP を基質とするキネシンー1とミオシンーII は同様に認識して光に応答する運動を示すのか」との生命科学およびナノサイエンスに於ける問いに答える目的で、キネシンー1－微小管、およびミオシンーII－アクチンモータータンパク質、に対する AzoTP およびその誘導体の活性や光応答性の違いを調べるべく行われた研究に関するものである。また、上記の研究で得られた知見をもとに AzoTP の三リン酸部位の中央の酸素を窒素または炭素に置き換えた非加水分解性 AzoTP アナログを合成して、その光応答性阻害剤としての働きを調べた研究に関するものである。

著者は、AzoTP およびその誘導体を合成し、キネシンー1－微小管およびミオシンーII－アクチンを用いたモータリティアッセイ系で、活性および光応答性を調べた。その結果、2つのメチル基をベンゼン環に導入したジメチル AzoTP は、ミオシンーII－アクチンには高い活性を示すもののキネシンー1－微小管にはほとんど活性を示さないことがわかった。すなわち、ATP はすべてのモータータンパク質の良好な基質であるが、AzoTP 誘導体の中には、一部のモータータンパク質にだけ働くものがあることがわかった。さらに、著者は、ガラス基板上にキネシンー1とミオシンーII の両者を吸着させて、微小管とアクチンの運動を観察するコンポジット型モータリティアッセイ系を構築して、アクチンの滑走のみが光可逆的に起こることを確認した。また、AzoTP またはジメチル AzoTP の三リン酸部位を非加水分解型にした化合物を合成して、それらの化合物が、モータータンパク質に対してそれぞれ非選択的または選択的に働く光応答性阻害剤として機能することを確認した。すなわち、キネシンー1がミオシンーII よりもより厳密に基質としての光応答性高エネルギー化合物を認識していることが明らかになった。

これを要するに、著者は、モータータンパク質の光制御に関する研究分野において、モータータンパク質の種類による光応答性高エネルギー化合物誘導体の選択性の違い、およびモータータンパク質に対する新規光応答性阻害剤についての新知見を得たものである。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。