



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	In Vitro Study of Microtubule Deformation by External Stimuli and its Effect on the Interaction between Microtubule and Microtubule-Associated Motor Proteins [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Nasrin, Syeda Rubaiya
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13808号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/75942
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Syeda_Rubaiya_Nasrin_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（理学） 氏名 Syeda Rubaiya Nasrin

	主査	教授	坂口 和靖
	副査	教授	佐田 和己
審査担当者	副査	教授	渡慶次 学
	副査	特任教授	武田 定
	副査	准教授	角五 彰

学 位 論 文 題 名

InVitro Study of Microtubule Deformation by External Stimuli and its Effect on the Interaction between Microtubule and Microtubule-Associated Motor Proteins
(外部刺激による微小管の変形とその変形が微小管関連タンパク質との相互作用に及ぼす効果に関する研究)

本学位論文は、細胞骨格などの変化に絡む神経性疾患の基礎的な理解に向けて、細胞骨格の一つである微小管を再構成し、得られた微小管に対して力学的な刺激を加えることで、その生化学的性質がどのように変化するかについて述べられている。具体的には、力学的な刺激により微小管を変形させ、変形した微小管上を並進運動するモータータンパク質（ダイニンやキネシン）の挙動解析及び抗アルツハイマー病薬であるセビパブリンによって安定化した微小管の運動の制御に関して検討を行っている。特筆すべき成果として、ダイニンを用いた場合、座屈した微小管では、ある変形率の場合に特異的に並進運動の速度が低下する現象を明らかにした点が挙げられる。また従来の方と比べて、空間および時間分解能が高い高速分子間力顕微鏡（高速 AFM）を用いて、キネシンの運動を直接観察することにも成功し、屈曲した微小管ではその曲率によって速度の低下が起こることを明らかにしている。

全五章のうち、第一章では、微小管の生体内での役割に注目して、微小管のメカノバイオロジー、微小管を構成するチューブリンの動的な挙動、モータータンパク質の物質輸送などについて触れながら、本研究の位置付けを明らかにするとともに、取り組むべき課題や研究の新規性、独自性が明確に示されている。

第二章では、力学ストレスに対する微小管の変形現象と、その変形がダイニンによる物質輸送に与える影響についての検討結果がまとめられている。主な成果として微小管の変形によって、物質輸送効率が顕著に低下することを明らかにしている。

第三章では、変形した微小管上を滑り運動するキネシンを高速 AFM を用いて一分子レベルで評価した結果がまとめられている。キネシンの滑り運動もダイニンと同様に微小管の変形とともに抑制されることを明らかにしている。さらに変形した微小管からは顕著な構造欠陥が観察されていなかったことより、変形現象そのものがキネシンの運動に影響するという結論を導いている。

第四章では、セビパブリンが微小管に及ぼす効果について検討している。微小管を構成するチューブリンの解離がセビパブリンにより著しく抑制されることを見出している。その抑制効果は微小管の安定化に用いられる抗ガン剤の一つであるパクリタキセルよりも長時間に渡り有効であることも見出している。さらにセビパブリンにより安定化された微小管はパクリタキセルにより安定化された微小管よりも柔軟（曲剛性）であることを見出している。

第五章では、研究を総括するとともに、将来展望について述べられている。これを要するに、著者は力学刺激による微小管の変形に関する検討とその変形がモータータンパク質との相互作用にどのような影響を及ぼすのかを実験的な手法を用いて明らかにした。これは力学的な刺激による微小管の生理学的な応答の理解につながるだけでなく、微小管及び分子モーターの生物物理学や分子ナノマシンの開発の研究領域に貢献すること大なるものがある。

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