

京都大学	博士（生命科学）	氏名	飯森 真人
論文題目	微小管制御因子EB1ファミリータンパク質Mal3の生理的機能制御の研究		
（論文内容の要旨） 微小管は全ての真核生物に保存された主要な細胞骨格因子のひとつである。その働きは細胞小器官の配置決定や細胞極性、細胞移動、物質輸送と多岐にわたる。また有糸分裂期では紡錘体微小管あるいは星状体微小管が姉妹染色分体の分配装置として重要な機能をもつ。微小管は動的不安定性とよばれる伸長と短縮を繰り返す性質が重要であることが知られている。近年、動的不安定性の制御に、伸長端への特異的な局在を示すタンパク質群（Plus-end tracking proteins ; +TIPs）が見いだされ、その重要性が認識されつつある。EB1は微小管安定化因子としてもっとも知られている+TIPsの一つで、その機能は生物種を超えて高く保存されている。<i>in vitro</i>ではEB1特性に対する多くの知見が見いだされているが、生理的な機能について十分には理解されていない。 本学位申請論文では分裂酵母を利用した遺伝学的なアプローチから、EB1分裂酵母ホモログMal3の生理的な機能解明を試みた。生育阻害の認められるQ89R変異<i>mal3</i>遺伝子（<i>mal3-89R</i>）を取得して詳細に解析したところ、Mal3-89Rタンパク質は微小管に高い親和性を示して微小管全長に局在し、微小管を過剰に安定化していた。またMal3は中央領域のセリン・スレオニンに富んだ領域でリン酸化を受けていることが見いだされ、Mal3-89Rではリン酸化が亢進することが示された。Mal3のリン酸化は微小管の重合に依存しており、リン酸化されたMal3は微小管への親和性が低下し、微小管重合活性を失うことが明らかとなった。しかしながらMal3-89Rの微小管への高い親和性は、リン酸化による負の制御に対してドミナントであることが観察された。 以上の結果より、Mal3の微小管安定化因子としての機能はリン酸化によって制御されていることが明らかとなった。リン酸化修飾されることにより微小管との親和性が低下して解離することで正常な微小管ダイナミクスを保障している可能性が見いだされた。			

(論文審査の結果の要旨)

今回申請された学位論文では、微小管制御因子EB1の分裂酵母ホモログMa13の生理的機能および機能制御の分子機構を明らかにした。

申請者は主に2つのパートから構成された内容で報告を行った。前半では微小管安定化因子Ma13の変異遺伝子ライブラリーを用いた分裂酵母の遺伝学的手法により、微小管の安定化因子であるMa13の変異遺伝子を取得して、その詳細な表現型解析を行った内容を示した。このようなスクリーニング戦略は酵母の優位性を最大限に活かしたものであると考えられ、ヒトから植物および酵母まで機能的にも保存されたEB1ファミリータンパク質の生理的機能を解析するために分裂酵母をモデルとして用いスクリーニングを行う戦略は、妥当なアプローチであると思われる。得られた変異*mal3*遺伝子が細胞におよぼす影響を細胞生物学的手法および生化学的手法を用いて詳細に観察しており、機能異常から推察される生理的な機能を解析するための知見が十分に得られていたと考える。後半では、変異Ma13タンパク質の表現型としてリン酸化修飾が野生型と比較して亢進している現象が見出されたため、リン酸化の生物学的意義を解析した。細胞周期におけるMa13のリン酸化状態の解析、リン酸化部位解析、非リン酸化型・疑似リン酸化型変異*mal3*株の観察などを行い細胞内でのリン酸の意義を議論し、さらに試験管内試験によりMa13のリン酸化が微小管との親和性を制御していることを明らかとした。

以上の研究内容より申請者は細胞の生命維持に大きく寄与する微小管ダイナミクスを制御するEB1ファミリータンパク質Ma13の制御機構を分子レベルで示したと考えられる。試験管内試験での知見が先行していた微小管の研究分野において細胞生物学的に微小管制御機構の一部を解明した本研究は、今後の微小管研究の発展に寄与する意義のあるものである。

よって本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。更に、平成24年1月11日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日