

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 小林 純也

論 文 題 目

Kap121p による細胞周期依存的核移行機構の構造基盤

論文審査担当者

主 査

名古屋大学大学院理学研究科 准教授 博士（理学） 松浦 能行

委 員

名古屋大学大学院理学研究科 教 授 理学博士 本間 道夫

名古屋大学大学院理学研究科 教 授 理学博士 神山 勉

名古屋大学大学院工学研究科 教 授 理学博士 美宅 成樹

名古屋大学大学院創薬科学研究科 教 授 博士（薬学） 廣明 秀一

論文審査の結果の要旨

さまざまな細胞内小器官を含む真核生物において、細胞内の生体物質（タンパク質やRNAなど）を正確に分配し輸送することは、生命活動を営むために必須である。中でも核膜を貫通する高分子輸送チャネル（核膜孔複合体）を通しておこる核-細胞質間輸送は、生命の中核というべき細胞核機能を司る情報伝達システムである。申請者（小林純也）は、ヒストンやリボソームタンパク質、さまざまな転写因子や細胞周期制御因子など、生理的に重要な数多くのタンパク質を細胞質から核に輸送する核移行受容体 Kap121p を研究のターゲットとし、核-細胞質間高分子能動輸送とその制御機構に関する構造生物学的研究（X線結晶解析）に取り組んだ。

Kap121p による輸送が一方向（細胞質→核）に駆動される機構の核心は、運ばれる高分子（輸送基質）と Kap121p の結合・解離を制御するタンパク質間相互作用にある。申請者はまず、Kap121p と輸送基質の複合体の結晶構造を解き、Kap121p が特異的に認識する新規の核移行シグナル配列（NLS）を同定した。申請者はこの新規のシグナル認識機構を、構造情報に基づいた変異体解析によって厳密に検証した。次に申請者は、GTP 結合型の G タンパク質 Ran と Kap121p の複合体の結晶構造を解き、核内で RanGTP の作用により Kap121p の NLS 結合部位に構造変化が引き起こされ、輸送基質が迅速に解離する機構を解明した。

さらに申請者は、核膜孔複合体構成タンパク質群の一種と Kap121p の複合体の構造を解き、核膜孔複合体が細胞周期依存的に構造変化することにより、多様な核-細胞質間輸送経路のうちで Kap121p によって担われる核移行経路だけが選択的に制御される仕組みを解き明かした。これは細胞周期の正常な進行のために必要な、核-細胞質間輸送の新しい制御機構の構造基盤を明らかにしたものである。

申請者の研究成果は、新規の核移行受容体の構造ならびに新規の核移行シグナル認識機構の解明により、細胞内輸送経路の多様性の理解を進展させたものであり、さらに、核膜孔複合体という巨大なタンパク質複合体の動的特性による生理機能調節機構を原子レベルで明らかにした点で意義が深い。一連の研究成果をとりまとめ、申請者が発表した論文は、国際的に高い評価を得ている（*J. Mol. Biol.* 誌で Featured Article としてハイライトされた）。

よって、申請者は博士（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。