

別紙 1 - 1

## 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 勝田 紘基

論 文 題 目

Actin crosslinking by  $\alpha$ -actinin averts viscous dissipation of myosin force transmission in stress fibers

(ストレスファイバーにおけるアクチン線維間の $\alpha$ -アクチニンによる架橋はミオシン収縮力の伝達過程で生じる粘性散逸を抑制する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 久場 博司  
名古屋大学教授

委員 榎本 篤  
名古屋大学教授

委員 近藤 豊  
名古屋大学教授

指導教授 宮田 卓樹

## 論文審査の結果の要旨

今回、 $\alpha$ -アクチニンによるストレスファイバーの架橋がストレスファイバーの粘弾性の構成要素であり、 $\alpha$ -アクチニンの発現量の低下はストレスファイバーの流動化を促進することで粘性散逸の増大を招き、ミオシン収縮力の伝達を減弱する可能性を示した。タイムラプスイメージングおよび牽引力顕微鏡法の結果から、 $\alpha$ -アクチニンによるアクチン線維の架橋が減少するとアクチン線維とミオシンのストレスファイバーに沿った顕著な流れが観察され、細胞外基質に牽引力として伝わる力が減弱することが明らかになった。さらにストレスファイバーの物性が細胞の基質硬度の感知や遊走などの細胞機能に關与する可能性を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.  $\alpha$ -アクチニンを介した架橋密度の減少によりストレスファイバーが流動化することが明らかになった。流動化したストレスファイバーをもつ細胞ではミオシン由来の収縮力がストレスファイバー内で減弱していることが基質の牽引力の測定および計算モデルのシミュレーションから示された。これらの結果から、 $\alpha$ -アクチニンによる架橋密度が減少すると非保存力である摩擦力の影響が速度依存的に増大することで、ミオシン由来の収縮力の伝達効率が低下すると考えられる。
2.  $\alpha$ -アクチニンの発現が低下した細胞においてはストレスファイバー内のサルコメア構造は維持されていなかった一方、ストレスファイバーそのものの切断、崩壊は観察されなかった。蛍光標識アクチンを用いた実験結果からアクチン重合・脱重合が接着斑近傍のみならずストレスファイバー全長にわたって生じていることが明らかになっており、このことがストレスファイバーの維持に寄与している可能性が考えられる。こうした変化はアクチンフィラメントの損傷時にも生じることが先行研究で示唆されている。
3. 細胞の面積について測定したところ、 $\alpha$ -アクチニンの発現量が低下した細胞では細胞の面積が低下していた。一方細胞の周長について、細胞の周径に対応する楕円との比を測定したところ、 $\alpha$ -アクチニンの発現量が低下した細胞で比が大きくなっており、細胞がより複雑な形態をしていることが示された。
4. 先行研究でレーザーアブレーションを用いてストレスファイバーを切断し、その緩和曲線を解析したところ、粘性及び弾性の要素を想定したモデルと合致した結果を得たことから、ストレスファイバーの粘弾性が示唆されている。しかしながら現時点までに粘弾性を担うタンパク質については十分に解明されておらず、今後の研究課題の一つであると考えられる。

本研究は、ストレスファイバーの物性が細胞機能に及ぼす影響に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	勝田 紘基
試験担当者	主査 久場 博司		副査 <sub>1</sub> 榎本 篤	
	副査 <sub>2</sub> 近藤 豊		指導教授 宮田 卓樹	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. ストレスファイバーの物性変化が収縮力の伝達効率に影響を及ぼすメカニズムについて</li><li>2. <math>\alpha</math>-アクチニン発現量低下時のストレスファイバーの構造について</li><li>3. <math>\alpha</math>-アクチニン発現量低下による細胞の形態変化について</li><li>4. ストレスファイバーが粘弾性を持つメカニズム</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、細胞生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				