

Title	X線繊維回折法による弛緩、緊縮時における骨格筋ミオシンフィラメントの構造と動態の解析
Author(s)	大島, 勘二
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/46748">http://hdl.handle.net/11094/46748</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名 おお大 しま島 かん勘 じ二

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 20442 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 18 年 3 月 24 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

基礎工学研究科機能創成専攻

学 位 論 文 名 X 線繊維回折法による弛緩、収縮時における骨格筋ミオシンフィラメントの構造と動態の解析

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 若 林 克 三

(副査)

教 授 野 村 泰 伸 教 授 柳 田 敏 雄 教 授 難 波 啓 一

#### 論 文 内 容 の 要 旨

弛緩、収縮中の骨格筋の X 線回折像の中で両状態で共通に解析できるミオシン由来の子午軸上の反射の強度解析を行い、フィラメントの骨格から突き出たミオシン突起部分 (クロスブリッジ) の構造とその配列様式の変化をモデル計算によって明らかにした。子午軸上に観測される 42.9 nm で指数付けされた一連のミオシン由来の反射は、クロスブリッジ配列が 42.9 nm の基本周期内で 14.3 nm 間隔から軸方向にずれること (摂動) によって生じる。これらの反射はフィラメントの中心対称構造によって軸方向にサンプリングされている。摂動に由来する反射のサンプリング間隔からクロスブリッジ配列が摂動を受けた領域 (摂動領域) の中心間距離を求めた結果、弛緩時 820±40 nm、収縮時 1010±40 nm となった。各々の子午反射の強度に動径方向の反射幅をかけることで、弛緩から収縮時の格子構造の乱れを補正し、得られた補正強度に対してモデル計算を行った。

最適モデルでは、両状態でフィラメントが軸方向に周期が異なる規則、摂動領域の二つの領域からなり、摂動領域が全長の約 70% を占めた。収縮時は摂動領域が規則領域に挟まれていた。クロスブリッジの構造をミオシン頭部 S1 の結晶構造を近似したモデルで表現し、積分強度の最適モデルの中から精確な子午軸の強度プロファイルに合う高分解能のモデルを探索した。クロスブリッジの 2 つの頭部は弛緩、収縮両状態で各々が繊維軸に対して異なった方向を向き、投影電子密度の非対称分布の起因となった。また子午反射の強度に寄与する構造パラメータを検討した結果、強度変化に頭部以外の構造要素の変化が寄与することが明らかとなり、子午反射の強度変化の解釈には注意を要することが示された。

次に弛緩状態の層線反射の強度を解析しモデル計算を行った結果、2 つのミオシン頭部は繊維軸周りに異なった方向を向き、隣のレベルのミオシンとかなり接近した配置をとった。収縮状態では繊維軸周りの向きを決めることができなかったが摂動領域にあるクロスブリッジの投影電子密度が弛緩時よりも非対称な分布となったことからクロスブリッジの片方の頭部は垂直に近い方向を向いてミオシン周期に従って配列し、他方は別の向きを持ち周期的には乱れていると考えられた。クロスブリッジとアクチンフィラメントの相互作用は不整合な周期構造の元で実現しており、収縮中 2 つの頭部が互いに独立に働いているとすると力発生に関与しているのはより周期的に乱れている頭部であると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、筋収縮を担うミオシンフィラメントの収縮過程における構造変化をシンクロトロン放射光を用いた X 線回折法で明らかにしたものである。

アクチンフィラメントの詳細な構造モデルは提案されているが骨格筋ミオシンフィラメントはその構造の複雑性もあって詳細な構造モデルは未だ出されていない。そこで本論文ではミオシン由来の反射強度を決める幾つかの主要な構造因子の寄与を考慮した上でフィラメントのモデルを構築し、X 線繊維回折法によって得られるミオシン由来の子午、層線反射の強度を使って、ミオシン突起（クロスブリッジ）を構成する 2 つの頭部の収縮中の構造変化を解析した。

解析の結果、フィラメントはクロスブリッジが軸方向に 14.3 nm 間隔で配列した規則領域とその間隔からずれて配列した摂動領域の 2 つの領域から構成され、摂動領域がフィラメント全長の約 70% を占めていることや収縮中に 2 つの頭部のうち片方が軸方向の周期を乱す方向に変化していることを示した。また弛緩状態の摂動領域では 2 つの頭部の先端が接近して馬蹄型の構造を形成していることや規則領域では 2 つの頭部は隣のレベルの頭部とかなり接近した配置をとっていることを示した。これから弛緩状態でクロスブリッジは 2 つの頭部間、もしくは隣の頭部間で強く相互作用してアクチンとの相互作用を抑制していると考えられた。収縮状態ではクロスブリッジは自らのらせん配列から離れてアクチンフィラメントに近づき、一方の頭部はミオシンの軸方向の周期を保ち、もう一方の頭部が軸方向に周期を乱して積極的にアクチンと相互作用していると考えられた。以上のように、本論文は X 線回折像から得られる知見をフルに活用してクロスブリッジの収縮中の構造変化を説得力ある形で明らかにしており、筋収縮の分子メカニズムを理解するための構造的知見として大きく貢献するものであり、博士（理学）学位論文として十分価値のあるものと認定した。