



Title	DNAオリガミ-ミオシンII融合ナノシステムの単分子解像度計測と分子間協調の発見
Author(s)	福永, 裕樹
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92123
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (福永 裕樹)

論文題名

Discovery of molecular cooperativity revealed by single molecules measurement of DNA origami-based myosin II nano system
(DNAオリガミ-ミオシンII融合ナノシステムの単分子解像度計測と分子間協調の発見)

論文内容の要旨

骨格筋や心筋などの筋肉は人間ならび、その他の動物にとって生命活動に欠かせない重要な器官である。筋肉の収縮運動は、ATPを加水分解して運動を産み出すモータータンパク質の一種、ミオシンIIによって駆動される。骨格筋においてミオシンIIは、ミオシンフィラメントという集合体を作って機能する。筋肉の効率的で安定した収縮は、ミオシンフィラメントにおいて、数多くのミオシン分子同士が互いを妨げることなく協同的に運動することによって生じることが示唆されている。しかし、技術的な問題によりこれまで、ミオシン分子同士の協同運動が実際に可視化された例はなく、協同運動の様態やその創発メカニズムは未解明であった。筋肉はサルコメア構造と呼ばれる結晶様の構造を持ち、空間的に制約を持った環境下で力学刺激を受けるが、従来の再構成法ではこの構造を再現することが難しい。そこで本研究では、DNAを材料にして任意のナノ構造物を作成する技術、DNAオリガミで足場構造を作成し、そこにミオシンモーターを配置することでサルコメア環境を精密に模倣した人工ミオシンフィラメントを利用した。これを、高速原子間力顕微鏡にて単分子解像度で観察することで、人工ミオシンフィラメントにおいてミオシン分子同士が協同的に運動している様子を直接的に計測することに成功した。その結果、人工ミオシンフィラメントにおける協同運動は局所的なものであることが分かった。次に、この局所的な協同運動の創発メカニズムを解明するために、弾性ネットワークモデルを構築し、ミオシン分子の動態を1分子レベルで定量的に再現可能なシミュレーションを行うことで、実験結果を再現した。その結果、ミオシン分子の運動に伴って発生する機械的な力がアクチンフィラメントを介して伝搬し、隣接するミオシン分子の運動を促していることが明らかになった。さらに、この局所的な協同性を持つ生物学的な意義を解明するために、弾性ネットワークモデルを拡張し、1本のアクチンフィラメントを3本のミオシンフィラメントが囲む、より現実のサルコメアに近いモデルを用いてシミュレーションを行った結果、ミオシンの局所的な協同運動が時空間的な周期性を持ってミオシンフィラメント上を伝搬していく様子が見られた。これを詳しく解析すると、この周期的な伝搬が、ミオシンフィラメント上でミオシンが配置されている周期(42.8 nm)とアクチンフィラメント上のミオシンの結合サイトの周期(37 nm)の構造的なミスマッチによっておきることを示唆された。そこで、ミオシン分子間の距離を37 nmにしたモデルで同じようにシミュレーションした所、機械的な力の分布や協同運動の様態が変化し、また、エネルギー効率が大きく下がった。これは、ミスマッチが存在しない環境では、アクチンフィラメントとミオシンフィラメントが構造的に安定化し、仕事の際のエネルギーの損失が大きくなるためだと考えられる。以上から、筋肉において、ミオシンフィラメントとアクチンフィラメントの構造的なミスマッチによって局所的な協同性が生じ、また、筋収縮が効率化されていることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (福 永 裕 樹)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	上田 昌宏
	副 査	教授	石島 秋彦
	副 査	教授	石井 優
	副 査	特任教授	難波 啓一
論文審査の結果の要旨			
<p>筋肉サルコメア内のミオシン分子は精密に配置され、分子集団として生理機能を発揮する。そのため、ミオシンのミクロな分子運動からマクロな筋収縮の機能が発現する仕組みの解明には、サルコメア内での個々のミオシンの運動を1分子ずつ同時に観察することが重要となるが、これまで実現された例はなかった。</p> <p>本論文において福永裕樹氏は、DNA折り紙技術と高速AFMを組み合わせることで、サルコメア内と同様の空間配置を持つ人工ミオシン線維上での個々のミオシンの構造動態を直接可視化することに成功した。これにより、隣り合うミオシン間でのみ力発生のタイミングが同期する新たな現象を発見した。さらに、今回得られた実験結果を定量的に再現する3次元弾性ネットワークモデルを構築し、ミオシン線維とアクチン線維の空間配置における構造的ミスマッチによって同期現象が生成されることを明らかにした。これらの成果は、筋生理学や生物物理学の分野に大きく寄与する。</p> <p>よって、博士の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。</p>			