

氏名（本籍）	SAMUEL MACHARIA KANG'IRI（ケニア共和国）
学位の種類	博士（工学）
学位授与番号	甲第631号
学位授与日付	令和4年6月30日
専攻	電子情報システム工学専攻
学位論文題目	Modeling and simulation of biosensors driven by myosin motors (モーター蛋白質ミオシンによって駆動されるバイオセンサーのモデリングとシミュレーション)
学位論文審査委員	(主査) 准教授 近藤 信太郎 (副査) 外部審査委員 佐々木 実 教授 新田 高洋

論文内容の要旨

動物の筋収縮は、ミオシンというモーター蛋白質によって駆動される。近年、このミオシンモーター蛋白質とそのレールとなるアクチンフィラメントで分子シャトルという運動素子を構成し、バイオセンサ上の物質輸送機構や、計算素子として利用しようという研究が行われている。タンパク質分子であるミオシンを駆動源として利用することにより、バイオセンサを小型化することが可能となるため、高感度のバイオセンサが作製できることが期待されている。しかし、ミオシンをバイオセンサやバイオコンピュータに利用するために、センサ表面などの固体基板上に固定すると一部のミオシンが活性を失うことが知られている。失活したミオシンは、分子シャトルを構成するアクチンフィラメントに結合できるが、運動のエネルギー源であるアデノシン三リン酸を加水分解出来ないため、分子シャトル運動を阻害してしまう。このことは経験的には知られているものの、実験により失活したミオシンの割合を定量的に調べることは難しく、失活したミオシンが分子シャトルの運動のどの程度影響するのかについては明らかにはなっていない。アクチン・ミオシン型分子シャトルは、類似のキネシン・微小管型分子シャトルに比べ移動速度が速いため、より高速な処理が行える可能性があるものの、キネシン・微小管型分子シャトルに比べ失活したモーター蛋白質の影響を受けやすいというデメリットがある。この失活したミオシンの影響を回避することが出来れば、アクチン・ミオシン型分子シャトルの利用が進む可能性がある。また、アクチン・ミオシン型分子シャトルは、アクチンフィラメントの柔軟性により、運動制御が難しいという問題もある。本論文は、アクチン・ミオシン型分子シャトルにおける、この二つの問題に関するものである。

本論文では、まずブラウン動力学シミュレーションにより、失活したミオシンがある状況でのアクチンフィラメント分子シャトルの運動を検討している。シミュレーションを用いる利点は、実験的には測定が難しい固体基板上の失活したミオシンの割合を確定した値でアクチンフィラメント分子シャトルの運動を調べることができる点である。また、実験では測定の難しい各ミオシン分子のアクチンフィラメントへの結合時間などを算出できることである。様々な条件でシミュレーションを実行した結果、アクチン・ミオシン型分子シャトルを連続的運動させるためには、90%以上のミオシンが活性でなければならないことが明らかとなった。この理由を調べるために、活性を維持しているミオシンと、失活したミオシンのアクチンフィラメントへの結合時間の分布を調べた。この結果、活性を維持しているミオシンの結合時間は、失活したミオシンによる抵抗に依存した変化をすることが分かった。これにより失活したミオシンの結合時間が、活性を維持しているミオシンの結合時間よりも長いために、より多くの活性を有するミオシンが必要となるため、90%以上という高い割合のミオシンが活性を維持している必要があることがわかった。一方、実験報告では、これよりも低い値でも分子シャトルの連続的な運動が観察されている。この不一致について、ミオシンの分子サイズや基板上での配置についての考察から、シミュレーション結果が妥当であることを示した。

次に、上記のシミュレーション研究を補完するために、数理モデルを用いて、失活したミ

オシンの影響を調べた。前述のシミュレーションは、より現実的な分子シャトル運動を目指しているため、多くのパラメータが導入されている。一方、この数理モデルでは、モデルの構造が単純なため、物理的な内容をつかみやすいことが利点である。計算の結果、上記のシミュレーション結果との一致が見られた。また、失活したミオシンが存在する基板上でのアクチンフィラメント分子シャトルの運動に影響する支配的なパラメータを特定出来た。さらに、この数理モデルを、キネシン・微小管型分子シャトルに適用することで、両者の運動の違いについて考察し、両者を利用する際のメリット・デメリットを明らかにした。

最後に、分子シャトルの運動方向を制御するために、電場などによって誘起される外力の影響をシミュレーションにより調べた。この結果、先行研究で分子シャトルの移動方向に外力を印加した際に分子シャトルが加速することが実験報告されているが、シミュレーションではこのような加速は観察されないことがわかった。先行研究で見出された分子シャトルの加速は、チャンバー内への電場印加したことによるジュール熱による効果である可能性を指摘している。

論文審査結果の要旨

本論文は、アクチン・ミオシン型分子シャトルの運動をコンピュータシミュレーションおよび数理モデルに基づき、詳細に検討したものである。アクチン・ミオシン型分子シャトルをバイオセンサおよびバイオコンピュータに応用する際に有用な知見を与えており、学術的な価値の高い研究と評価でき、論文中の第1部および第2部は、評価の高い学術誌に論文が掲載されている。これらのことから、博士（工学）の学位論文に値するものと判定した。

最終試験結果の要旨

学位審査委員は、2022年5月11日（水）に開催された学位論文公聴会における論文提出者との質疑応答に基づき慎重に審査した結果、最終試験に合格と判定した。

発表論文

1. Effects of defective motors on the active transport in biosensors powered by biomolecular motors., Kang'iri, S.M., Salem, A., Nicolau, D. V, Nitta, T., Biosens. Bioelectron. 2022 114011. doi.org/10.1016/j.bios.2022.114011
2. Motility resilience of molecular shuttles against defective motors, Kang'iri, S.M., Nitta, T., IEEE Transactions on Nanobioscience 2022 (Accepted) DOI: 10.1109/TNB.2022.3170562
3. Gliding Speed of Actin Molecular Shuttles Over Myosin Motors in the Presence of Defective Motors, Kang'iri, S.M., Nitta, T., Proceedings of BICT2021, pp. 207–214. doi.org/10.1007/978-3-030-92163-7_17
4. Simulations of Actomyosin-Based Molecular Shuttles Controlled by External Force, S. M. Kang'iri, A. Salem, D. V. Nicolau and T. Nitta, proceedings of 2021 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS), pp. 1-5, doi: 10.1109/MHS53471.2021.9767188.