

氏名 (本籍)	MAY SWEET (ミャンマー連邦共和国)
学位の種類	博士 (工学)
学位授与番号	甲第632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	Understanding the mechanisms of movement of kinesin motors-based molecular shuttle under external force (キネシンモーターによる分子シャトルの外力下での運動メカニズムの理解)
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

モーター蛋白質キネシンと細胞骨格微小管は細胞内での物質輸送を担っている。輸送物質を結合したキネシンは、アデノシン三リン酸を加水分解しながら、微小管上を移動し、細胞の様々な場所に物質を輸送する。このキネシンと微小管を、バイオセンサにおける物質輸送機構や、バイオコンピュータの計算素子、人工筋肉に利用する研究が行われている。なかでも最も盛んに研究されているのは、キネシン・微小管型の分子シャトルと呼ばれる物質輸送機構である。このキネシン・微小管型分子シャトルは、輸送物質を微小管上に載せ、その微小管を固体基板上に固定されたキネシンによって駆動され、輸送物質を目的の場所へ輸送する。このとき、分子シャトルの運動方向にはブラウン運動により揺らぎを伴う。この方向揺らぎは、分子シャトル運動の予測および分子シャトル運動を誘導するトラック形状の設計の際に重要であり、軌跡の相関長と呼ばれる量により定量化される。この軌跡の相関長は、微小管の曲げ剛性と関連しており、微小管の曲げ剛性はフィラメントの相関長によって定量化される。これまで分子シャトル運動に関して広く受け入れられていた理論では、軌跡の相関長とフィラメントの相関長は一致することが予測されていたが、様々な実験報告から両者は一致していないことが明らかとなっており、これまで広く受け入れられていた理論の妥当性が議論されている。軌跡の相関長について理解することは、分子シャトルの応用上重要であるにもかかわらず、これまでのところ、その理由は明らかにはなっていない。

本論文では、ブラウン動力学シミュレーションを用いて、キネシン・微小管型分子シャトル運動を再現し、この解析から軌跡の相関長とフィラメントの相関長を比較した。シミュレーションを用いる利点は、シミュレーションではフィラメントの相関長をパラメータとして入力するので、算出した軌跡の相関長と比較することが容易である。実験では、両者を同じ条件下で測定する必要があるが、微小管の曲げ剛性は、微小管の重合方法や重合から経過した時間などに大きく依存するため、これまでの報告された値には50倍程度の開きがある。このことが、両者を実験で測定により比較する際の困難となっている。まず微小管の曲げ剛性として標準的な値をパラメータとして入れたシミュレーションにより再現した微小管運動から算出した軌跡の相関長は、実験結果と同程度の値になっていた。このことは、理論予測とは異なり、フィラメントの相関長と軌跡の相関長が必ずしも一致しないことを示している。次に、両者が一致しない原因を探るために、微小管型分子シャトルがブラウン運動により顕著に揺らぐ領域を調べた。この揺らぎは、分子シャトルの先端端と後端が顕著であるが、この大きな揺らぎを示す領域は、前述の理論で仮定されている領域よりも大きいことがわかった。このことから、軌跡の相関長とフィラメントの相関長の不一致は、理論で仮定されているよりも大きな領域で揺らぎが起こっているためであることが示唆された。

次に、外力による分子シャトルの基板表面からの離脱について研究した。分子シャトルの運動を制御する方法の一つは、電場などによる外力を印加し、分子シャトルの運動方向を強制的に変更させることである。このとき、大きな外力を印加することにより、分子シャトルの運動をより精度よく制御することが出来るものの、強い外力により、分子シャトルが結合

しているキネシンから解離してしまうことがある。分子シャトルが基板表面から離脱すると、輸送物質を意図した場所に輸送できないため、輸送効率が低下するため、分子シャトルの解離は抑制する必要がある、印加する外力の大きさを適切に調整する必要がある。しかし、分子シャトルの解離のメカニズムがわかっていないため、外力の調整には試行錯誤が必要である。本論文では、シミュレーションにより実験では観察困難な高速な現象を可視化することにより、解離の過程には2つのパターンがあることを明らかにしている。この結果は、微小管分子シャトルの基板からの解離のメカニズムを解明する手がかりとなり、解離を抑制する手法を開発する際の知見を与えるものを考える。

最後に、分子シャトルの新たな応用の模索として、エレクトロニクスへの応用を検討した。このために微小管に金ナノ粒子を結合させることにより金属化させることを試みている。

### 論文審査結果の要旨

本論文は、キネシン・微小管型分子シャトルの運動メカニズムについてコンピュータシミュレーションにより、詳細に検討したものである。特に、これまで運動の軌跡の相関長と微小管フィラメントの相関長が一致するという理論予測がある一方、実験では両者に大きな違いがあることが分かっている。本論文では、この問題が解決されるなど有用な知見を与えており、この成果はナノテクノロジーおよび生物物理学的観点から学術的な価値の高い研究と評価できる。また本論文の一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. Linking path and filament persistence lengths of microtubules gliding over kinesin, Sweet, M., Kang'iri, S.M., Nitta, T., Sci. Rep. 2022 12, 3081 <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06941-x>
2. Detachment of Microtubules Driven by Kinesin Motors from Track Surfaces Under External Force, Sweet, M., Nitta, T., Proceedings of BICT2021, pp. 199–206. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92163-7\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92163-7_16)