

博士論文審査報告書

論文題目

ヒト中心体タンパク質 Cep169/CRBP1 の
同定と機能解析

Identification and Functional Analysis of a
Human Centrosomal Protein,
Cep169/CRBP1

申請者

森	勇介
Yusuke	MORI

化学・生命化学専攻 分子生物学研究

2016年2月

本報告書は、申請者（森勇介）がまとめた博士論文に対して、審査員、寺田泰比古（主査）、小出隆規（副査）、中尾洋一（副査）、井上貴文（副査）が行った審査の報告である。

博士論文審査の申請は、2015年11月2日に開催された博士学位論文予備審査会と、2015年11月19日に開催された化学・生命化学専攻教室会議（以下、教室会議）の議を経て、2015年12月17日に開催された先進理工学研究科運営委員会で受理された。教室会議では、申請者が提出した博士論文概要書をもとに、指導教授の寺田から内容の説明がなされた。博士論文は、題目「ヒト中心体タンパク質 Cep169/CRBP1 の同定と機能解析」のもと、全7章でまとめる方針が示された。また、主要な業績は、査読付き学術論文2報が既に発表され、1報が受理されていた。

博士論文の草稿は、申請者から、2016年1月14日に審査員に提出され、2016年1月19日に公聴会が開催された。公聴会では、申請者による博士論文の内容に関する発表が約1時間行われ、その後、申請者と審査員および一般聴講者との間での質疑応答が約1時間行われた。審査過程での主要な議論と申請者による修正を以下にまとめる。

博士論文は、7章から構成され、第1章では、序論として本研究の背景、目的、意義が説明されていた。第2章では、Cep169/CRBP1は、CDK5RAP2と複合体を細胞内で形成し、中心体と微小管伸長端に局在することを明らかにした。3章では、Cep169/CRBP1は、微小管の束化を誘導し、微小管安定化の機能を持つことを明らかにした。第4章では、Cep169/CRBP1は、分裂期で活性化される Cdk1 によってリン酸化され、分裂期では、Cdk1 によるリン酸化依存的に中心体からの解離が制御されていることを明らかにした。第5章では、ヒト小頭症の原因遺伝子として知られる CDK5RAP2 は、細胞周期の分裂期において、紡錘体軸の配向に必要であることを示すと同時に、Cep169/CRBP1 も微小管の安定化を通じて紡錘体軸配向を調節していることを明らかにした。さらに、上皮細胞におけるシスト形成等においても Cep169/CRBP1 による紡錘体軸の調節が必要であることを明らかにした。第6章では、総括が記述されていた。第7章は実験項であった。

全般的な修正として、以下の点が指摘された。

- 1) 各章の実験結果に関するデータとその解析をより詳細に記述すること。
- 2) Figure をより拡大して見やすくするとともに、Figure legends が本文と区別できるように、フォントを変更するか、その大きさを変えること。
- 3) 実験方法に関してより詳細に記述すること。
- 4) ギリシャ文字、斜体、略語等の書式を参考文献も含め統一すること。

具体的な修正として以下の点が指摘された。

第4章・第4節で、MS/MSによるCep169/CRBP1のリン酸化部位の同定について記述されているが、具体的にどのようにリン酸化部位が特定されたのかについて記述がないため、第7章の実験項で方法を示すと同時に、第4節でリ

ン酸化部位決定に至る過程を詳細に記述すること。

参考文献は適切に引用されており、本論文に剽窃、盗用は確認されなかった。主査と副査が指摘した箇所とともに、他の軽微な箇所は申請者によって修正され、修正版を審査員に 2016 年 1 月 23 日に再提出した。審査員は、指摘した箇所が適切に修正されているかを再度確認した。その後、申請者により、2016 年 1 月 28 日に化学・生命化学科連絡事務室に提出された。

CDK5RAP2 の機能欠損によって起きるヒト小頭症は、発生過程における大脳皮質を構成する神経幹細胞の枯渇が原因であることが報告されている。本研究では、CDK5RAP2 が紡錘体軸の配向決定に重要であることを示し、CDK5RAP2 の機能欠損によって起きる幹細胞分化の異常が、紡錘体軸の配向性の異常によってもたらされている可能性を初めて示した。さらに、CDK5RAP2 の複合体解析から、新規中心体タンパク質である Cep169/CRBP1 を同定し、このタンパク質が星状体微小管を安定化するとともに、細胞皮層の dynein 複合体が微小管を捕捉する上で重要であることを明らかにし、動物細胞において紡錘体軸配向を決定する、新しい分子メカニズムを提唱するに至った。申請者による博士論文は、幹細胞分化の運命決定機構を紡錘体軸決定から解明する上で将来貢献することが期待される。したがって、本論文を博士（理学）の学位論文に値すると認める。

2016 年 2 月

審査員

主査 早稲田大学理工学術院教授 博士（医学）（自治医科大学）寺田泰比古

副査 早稲田大学理工学術院教授 博士（薬学）（京都大学） 小出隆規

副査 早稲田大学理工学術院教授 博士（農学）（東京大学） 中尾洋一

副査 早稲田大学理工学術院教授 博士（医学）（大阪大学） 井上貴文