

平成9年 3月 27日

材料システム工学専攻	学籍番号	947850
申請者氏名	モハメド リヤコット アリ カーン	

指導教官氏名	Siddiqui S. S. 助教授 鈴木 慈郎 教授
--------	--------------------------------

論 文 要 旨 (博士)

論文題目	線虫 <i>Caenorhabditis</i> エレガンスのキネシン遺伝子ファミリーと emb-8 遺伝子の発生遺伝学的研究
------	---

(要旨 1, 200字程度)

1 全ての真核生物に共通して、キネシンはATP加水分解によりマイクロチューブトラ
 ック上で細胞内の輸送を司る細胞骨格のモータータンパク質である。*Caenorha*
 . *bditis elegans*では以前に3つのキネシンが研究された。KHC (K i
 5 nesin Heavy Chain)はunc-116遺伝子にコードされている。
 . ところが、マウスのKIF1, KIF3A/Bに類似したKLP (Kinesin L
 . ike Protein)は、それぞれunc-104遺伝子とosm-3遺伝子にコ
 . ードされている。発生期でのキネシンの細胞内の機能を研究してみて、私たちはここに
 10 1ダース以上の新しい*C. エレガンス*のキネシンスーパーファミリーのメンバー、KL
 . Pをコードしている*k1p-1*から*k1p-14*遺伝子、*kap-1*遺伝子 (Kine
 . sin Associated Protein)、そしてKLC (Kinesin L
 . ight Chain)をコードしている*k1c-2*遺伝子を報告する。私たちは一次
 15 構造と二次構造の分析に基づいて、キネシンを8つの異なったグループに分類した。*k*
 . *1p-3*遺伝子に一致している、新しいキネシンをコードしているcDNAクローンが
 . 単離され、そしてLGII上にマッピングされた。*k1p-3*cDNAプローブを使った
 . ノーザンブロット解析は、発生期に低いレベルで転写される1.9kbのmRNAを明
 20 らかにした。*k1p-3::lacZ*融合遺伝子の時間的そして空間的発現は、咽頭
 . 内のマージナル細胞と後部腸領域の筋肉細胞の一群に限定されている。*k1p-3*遺
 . 伝子の塩基配列が線虫ゲノムシーケンス協会のデータと、cDNAより推測されている。
 . *k1p-3*遺伝子の翻訳が、C末端にATP結合部位とマイクロチューブル結合部位を
 25 含む保存されたモータードメインを持つKLPを明らかにした。KLP-3タンパク質は、
 . 酵母のKar3キネシンと*Drosophila*のNcdキネシンと相同性を広範囲
 . にわたって持っている。これらのキネシンは前述のように、減数分裂と有糸分裂にお
 . いて染色体の移動と分離を司っている。*k1p-3*遺伝子の高い頻度の発現は母性
 30 遺伝の*him-14 (it44)*温度感受性突然変異体が非許容温度下で致死である事
 . を部分的にレスキューしたり、X染色体の不分離によって生じる雄の発生を減らしたり
 . する。*C. エレガンス*におけるキネシン遺伝子の解析は、生物の発生における種々のモ
 . ータータンパク質の機能を明瞭にするかもしれない。すなわち、オルガネラや小胞の輸
 35 送胚発生時における染色体、モルフォゲン、生殖細胞質の移動など。

申請者氏名

モハメド リヤコット アリ カーン

我々は、キネシンファミリーと同様に、胚発生において重要な役割を荷っている *emb-8* 遺伝子の解析を行った。

胚形成は生物の発生の最初のステップである。受精の後、35分かけて最初の卵割が行われる。この35分の中で胚の中で激しい移動がある。これは数々の因子を非対称に分布させるのに必要なのである。野生株の胚においては、胚の後部の極に位置するジャームライン (*germline*) に特異的なP顆粒 (*P granules*) によって、大きさの等しくない二つの細胞 (前部の相対的に大きいのがAB細胞、後部の小さいのが P_1 細胞) がつくられる。この2つの細胞は大きさだけでなく、発生の様子も異なっている。P顆粒は常に後部の P_1 細胞だけに現れ、前部のAB細胞には現れない。にもかかわらず、Glp-1タンパク質はAB細胞に分布し、 P_1 細胞には現れない。*par* 突然変異体 (*par1-par6*) の数は既に特徴が述べられている。それらは細胞を分割する事に欠陥がある。全ての *par* 突然変異体において、ジャームラインに特異的なP顆粒がAB細胞、 P_1 細胞両方に観察された。私達は、*emb-8* 遺伝子が、初期の胚における前後方向に制御することを報告する。*emb-8* 突然変異体において、P顆粒がAB細胞、 P_1 細胞の両方で観測された。P顆粒は胚の4つの細胞段階においても、その全ての細胞で観測された。野生株では、胚の2つの細胞の段階において次のようになる。すなわち、AB細胞の分裂はいつも P_1 細胞の分裂よりも先に起こる。AB細胞が (前後方向に伸びる軸を) 横断するように分裂するのに対して、 P_1 細胞は縦断するように分裂する。*emb-8* 突然変異株の胚においては、AB細胞、 P_1 細胞は連続して分裂するのではなく、同調して分裂し、さらに、 P_1 細胞は (前後方向に伸びる軸を) 縦断するように分裂せず、横断するように分裂する。*emb-8* 遺伝子は形質転換によってクローンされた。相同性は、*emb-8* が *bZIP* ファミリーのメンバーに似ているタンパク質のような転写因子をコードしている事を示している。*emb-8* のホモログである *fos* 遺伝子と *jun* 遺伝子には腫瘍の直接的な原因 (*oncogenesis*) があることが分かっている。以来、ヒトを含む高等生物の *emb-8* 遺伝子の遺伝学的解析、分子レベルの解析によって、正常な細胞分裂と腫瘍の細胞分裂とを明にする優れた第一歩が踏み出されようとしている。