

13年8月21日

環境・生命工学専攻	学籍番号	947751
申請者氏名	GOGONEA CAMELIA	

指導教官氏名	SIDDIQUI SHAHID SAEED
--------	-----------------------

## 論文要旨(博士)

論文題目	MOLECULAR AND DEVELOPMENTAL STUDIES OF <i>tba-6</i> , A NEW ALPHA TUBULIN GENE IN CAENORHABDITIS ELEGANS ( <i>tba-6</i> , 線虫C.エレガンスにおける新しい $\alpha$ -チューブリン遺伝子, についての分子生物学的及び発生学的研究)
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(要旨 1, 200字程度)

真核生物の細胞は、細胞骨格系によりその固有の形態を維持している。細胞骨格系はまた細胞の形態の変化や運動、その外に細胞内の物質輸送にも重要な役割を果たしている。細胞骨格系はそれを構成する物質により大きく3つに分ける事ができる。すなわち微小繊維、中間径フィラメント、そして微小管である。このうち本研究で取り上げる微小管は、2種類の互いに類似した分子、 $\alpha$ -チューブリンと $\beta$ -チューブリンから成る中空の繊維である。本研究では、遺伝子ファミリーを構成するそれぞれの遺伝子が高等生物の発生過程においてどのように発現し制御されているかを解析するために、線虫 C. エレガンスのチューブリン遺伝子ファミリーを分子生物学的、遺伝学的、および発生学的観点から研究した。当研究室において先行して行われていた予備的解析により、 $\alpha$ -チューブリン遺伝子ファミリーに属する4つの遺伝子が見つかった。本研究では、新たに5つの $\alpha$ -チューブリンと6つの $\beta$ -チューブリンの cDNA を同定した。アミノ酸配列の解析により、これら全部で9つの $\alpha$ -チューブリンの間では N-末端および中間部分の構造は良く保存されているが、C-末端の構造は変化に富む事が分かった。さらに、ブタの $\alpha$ -チューブリンと $\beta$ -チューブリンの二量体の X 線結晶解析による立体構造のデータを基に、線虫のチューブリン分子の立体構造を比較した。各 $\alpha$ -チューブリン遺伝子による形質転換体の観察から、微小管のさまざまな異なる機能はそれを構成する個々のチューブリン分子の違いを反映したものであるという仮説を提唱した。RNA に対する *in situ* ハイブリダイゼーションにより、5つの $\alpha$ -チューブリン遺伝子 *tba-1*, *tba-2*, *tba-3*, *tba-4*, *tba-6* と、5つの $\beta$ -チューブリン遺伝子 *tbb-1*, *tbb-2*, *tbb-3*, *tbb-4*, *tbb-5* の発現様式を胚発生ならびに後胚発生において明らかにした。

これらの $\alpha$ -チューブリン遺伝子のうち、特異な尾部構造を持ち、またその4番目のイントロンに新規の転写因子と見られる別の遺伝子を持つ *tba-6* 遺伝子についてさらに詳しく解析した。*tba-6* 遺伝子は460アミノ酸から成るタンパク質をコードし、第一染色体の左腕、*tba-5* 遺伝子と *tba-1* 遺伝子の間に位置する。ゲノム上では9つのエクソンから成る3890bpの領域に広がっている。

アミノ酸レベルでは、線虫の TBA6 はヒトの TBA1 やキイロショウジョウバエの TBA と高い相同性を持つ。 $\beta$ -チューブリンとの重合に必要で $\alpha$ -チューブリンの重要な構造的特徴である GTP 結合部位(GGGTGS)も、線虫の TBA6 の144位に存在している。また $\beta$ -チューブリンにはなく $\alpha$ -チューブリンにだけあるアミド化部位が163位にある。TBA6 分子は極めて長くて特徴的な尾部をもち、この部分では他のいかなるチューブリン分子とも似ていない。徹底的な調査にもかかわらず、他のいかなる生物のいかなるタンパク質とも相同性は見出されなかった。ダブルストランド RNA インジェクションによる *tba-6* 遺伝子並びに他のチューブリン遺伝子の選択的ノックアウト実験によりこれらの遺伝子群の機能が明らかになるであろう。チューブリンは細胞分裂などの基本的な生命現象においてきわめて重要な役割をになっているので、本研究は癌治療などの医療的局面における細胞の成長の制御に向けた基礎を提供するものである。