

# チューブリン遺伝子破壊株による 微小管機能の順遺伝学・逆遺伝学的研究

## はじめに

微小管はα-およびβ-チューブリンのヘテロダイマーが規則的に配列した管状重合体である。微小管阻害剤は細胞分裂を抑制するので、抗がん剤として広く用いられる。また、チューブリン遺伝子の異常と、がんやてんかん、脳症との関連も指摘されている。したがって、これらの疾病のメカニズムの解明や新たな抗がん剤開発のために、チューブリンの分子構造と機能に関する基礎的知見の獲得が本質的に重要である。

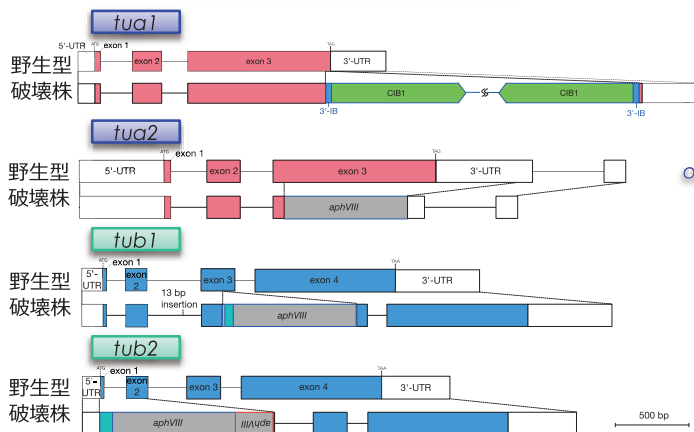
緑藻クラミドモナスは微小管研究に適したモデル生物である。ただし、この生物には互いに冗長性のあるα-およびβ-チューブリン遺伝子が2つずつ存在する。そこで申請者らは、薬剤耐性遺伝子の発現カセットをゲノム内にランダムに挿入した約8,000の変異株ライブラリーをスクリーニングし、各チューブリン遺伝子が破壊された株を複数獲得することに成功した。本研究では、これらの破壊株を親株に多数の新規チューブリンミスセンス変異株を単離し、その特性を調べた。

## これまでの経過

### (1) 各チューブリン遺伝子破壊株の基本形質の解析

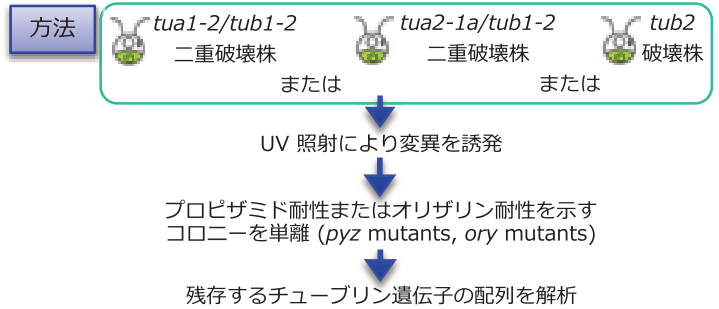
申請者らが単離した *tua2*、*tub1*、*tub2* の各破壊株に加え、*tua1* の破壊株を入手し、これらの株のチューブリン遺伝子領域の塩基配列を解析、薬剤耐性遺伝子の挿入部位を特定した。これらの株の運動性や鞭毛長、鞭毛形成能には特段の異常は認められない。

### 同定したチューブリン遺伝子破壊株の チューブリン遺伝子の構造



## 研究代表者 箕浦 高子 研究員

### (2) チューブリン遺伝子破壊株を親株とする 新規微小管阻害剤感受性異常変異株の獲得



### 獲得した新規チューブリン変異株の例

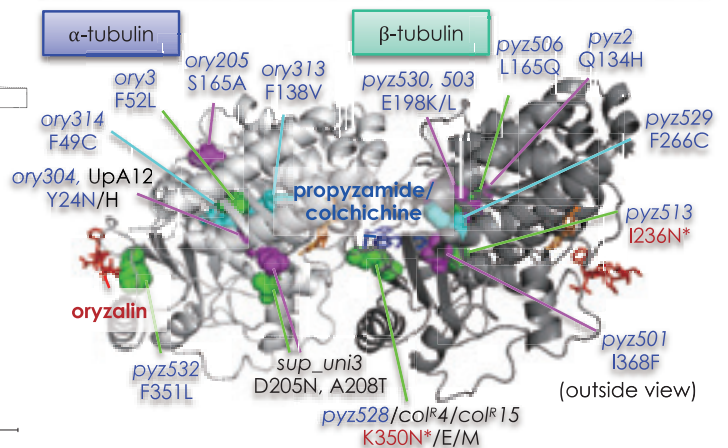
- pyz2**
- β-チューブリン遺伝子のQ134H変異
  - 強いオリザリン耐性とプロピザミド耐性を示す

野生型	TTCCAGGTC	pyz2	TTCCA <b>T</b> GTC
	F Q V		F H V
	134		134

- ory3**
- α-チューブリン遺伝子のF52L変異
  - きわめて強いオリザリン耐性を示す一方で、  
コルヒチンには超感受性を示す

野生型	ACCTTCTTC	ory3	ACC <b>C</b> TCTTC
	T F F		T L F
	52		52

### これまでに獲得した新規チューブリン変異株とその変異部位



青字：新規獲得変異株

\*: ある種の抗がん剤に耐性を示すヒトがん細胞で見られる変異

### 共同研究者

岩館 満雄 (研究員、理工学部准教授)

荻原 由太郎 (準研究員、理工学研究科生命科学専攻博士課程前期課程2年)

石垣 真実、唐 一棟 (理工学部生命科学科2019年卒業)

神谷 律 (客員研究員、理工学部共同研究員)