

主 論 文 要 旨

| | | | | |
|---|-------|---|-----|-------|
| 報告番号 | 甲 乙 第 | 号 | 氏 名 | 中澤 順子 |
| 主論文題目： エイズウイルス由来タンパク質 Vpr および terpendoleE が誘導する細胞分裂阻害機構の解析 | | | | |
| (内容の要旨) | | | | |
| <p>細胞分裂期(M期)を阻害する薬剤やタンパク質の阻害機構を明らかにすることは、細胞周期の調節機構を研究するツールを提供する上で重要である。そこで以下2つの分子による細胞周期阻害機構の解明を目的として研究を行なった。</p> | | | | |
| (1) HIV-1 Vpr による細胞増殖阻害機構の解析 | | | | |
| <p>HIV-1 がコードするタンパク質のひとつ Vpr (viral protein R)は、ウイルスがマクロファージに感染する時に重要な役割をもつ。また Vpr は細胞に発現させると、核に局在し細胞周期を G2 期に停止させる。Vpr は酵母の増殖阻害も引き起こすことから、出芽酵母 <i>S. cerevisiae</i> を用いて Vpr による細胞増殖阻害機構の解析を行った。DNA 損傷複製チェックポイントが Vpr の増殖阻害に関与しているかを調べるために、チェックポイント変異株の増殖に Vpr が与える影響を調べた。その結果、用いた全ての変異株で野生株と同程度の増殖阻害が認められ、Vpr による増殖阻害はこれらのチェックポイント機構とは独立に引き起こされることが示唆された。また点変異を導入した Vpr の解析から、Vpr が示す増殖阻害と核局在には相関関係がないことが示唆された。さらに動物細胞と酵母において共通に増殖阻害または核局在に関わるいくつかのアミノ酸残基を明らかにした。</p> | | | | |
| (2) Terpendole E による細胞周期分裂期阻害機構の解析 | | | | |
| <p>M 期阻害剤として糸状菌の代謝産物より単離・精製された低分子化合物 terpendole E は、他の多くの M 期阻害剤とは異なり直接微小管に作用しなかったことから、新たなタイプの M 期阻害剤になると考え阻害機構の解析を行った。薬剤処理後の細胞を詳細に観察したところ、M 期の細胞において特徴的な単極の紡錘体が認められたため、中心体の分離および紡錘体極の形成に重要なキネシンモータータンパク質 Eg5 の機能が阻害されていると考えられた。そこで Eg5 およびの KHC のモータードメインを含む GST 融合タンパク質を作成し、terpendole E およびその類縁体化合物が ATPase 活性および運動に与える影響を検討した。その結果 terpendole E のみが Eg5 の ATPase 活性および運動を阻害したことから、terpendole E が特異的な Eg5 阻害剤であることが示唆された。</p> | | | | |
| <p>以上、細胞周期調節機構の研究において、特異的な細胞周期阻害剤・阻害タンパク質の作用機構解析が有用であることが示された。</p> | | | | |