

Mutations in the unc-41 Gene Cause Elevation of Acetylcholine Levels

著者	原田 真市
著者別名	Harada, Shin-ichi
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成7年7月
year	1995-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15247

学位授与番号	医博甲第1159号		
学位授与年月日	平成7年3月25日		
氏名	原田 真市		
学位論文題目	Mutations in the <i>unc-41</i> Gene Cause Elevation of Acetylcholine Levels		
論文審査委員	主査	教授	福田 龍二
	副査	教授	東田 陽博
		教授	加藤 聖

内容の要旨及び審査の結果の要旨

*unc-41*は、線虫*Caenorhabditis elegans*でacetylcholine (ACh)量に異常を来す変異の一つである。筆者は、シナプス伝達における*unc-41*遺伝子機能の解明を目的として、各種*unc-41*変異体 (*cn252*, *e268*, *e399*, *e554*, *e650*, *e870*, *e1175*, *e1199*, *e1294*, *e1162*)を遺伝生化学的に解析し、以下の新知見を得た。

(i) *unc-41*変異体の主要表現型は、運動異常、矮小化、後胚発生遅延、ACh異常蓄積とacetylcholinesterase (AChE)阻害剤抵抗性であった。例外変異形質も認められ、10垂種中*e554*, *e1162*の発生、*e554*, *e1162*のACh量、*e554*, *e870*のAChE阻害剤感受性は野性株とほとんど変わらなかった。相補性検定の結果、*e554*は他の垂種とは異なる相補性領域に属するnull変異であった。*unc-41*変異体全垂種でACh合成酵素および分解酵素(=AChE)活性に異常は認められなかった。

(ii) AChの異所性局在の可能性を二重変異体を用いた上位性検定と、筆者が開発した方法で分離したシナプス小胞の生化学分析から検討した。その結果、*unc-41*とAChEをコードする*ace-3*との二重変異体は*unc-41*変異の表現型を示した。したがって、*unc-41*遺伝子はACh代謝上*ace-3*遺伝子の上位にあり、シナプス間隙への伝達物質放出までのステップに関与するものと推定された。また、ACh異常蓄積垂種シナプス小胞画分のACh含量は野性株より顕著に高く、AChはシナプス前終末に蓄積していることが推定された。

以上の結果から、*unc-41*はシナプス伝達を司る新しいタイプの遺伝子であり、シナプス小胞の神経終末での挙動を制御する領域と、発生、運動能に影響しうる機能領域からなる複合遺伝子であると結論された。

本研究は、*unc-41*という新しい遺伝子の機能解析を通してシナプスにおける情報伝達機構の一端を明らかにした神経科学上価値ある研究と評価された。