

Tissue-specific RNA processing for complement C4 gene transcript in H-2[k] mouse strain

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15032

学位授与番号	医博甲第1065号		
学位授与年月日	平成5年3月25日		
氏名	鄭 家 花		
学位論文題目	H-2 ^K マウスにおける異常 RNA processing による C4 遺伝子発現低下の組織特異性		
論文審査委員	主 査	教授	右 田 俊 介
	副 査	教授	山 本 健 一
		教授	松 島 綱 治

内容の要旨および審査の結果の要旨

補体系は30種以上の血清蛋白、膜蛋白で構成される生体反応系であり、病原微生物、癌化細胞に対する重要な生体防御機構として働いている。生体内で、補体系が有効に働くためには、補体蛋白の産生が恒常的に制御される必要があり、補体系遺伝子の発現調節機構を知ることは重要である。

補体第4成分 (complement component 4, C4) は補体の古典経路を介する活性化において必須の蛋白である。マウスC4の血清濃度はC4の高産生系 (非H-2^K) と低産生系 (H-2^K) のマウスの間では10~20倍もの差が生じており、補体の産生量を調節する分子機構を研究する理想的モデルと考えられてきた。これまでの研究により、H-2^KマウスC4血清濃度の異常低下は主要産生臓器である肝臓内のC4 mRNAレベルの低下で説明される一方で、C4 遺伝子の転写活性が低いためではないことが示されていた。

本研究では、C4 低産生系 (H-2^K) のマウスと高産生系 (非H-2^K) マウスから分離したC4 遺伝子の構造と肝臓におけるC4 mRNAの性質を解析、比較した、更にtransfection法によりC4 遺伝子の発現機構を解析することによって、H-2^KマウスC4 遺伝子の13イントロンにB2 反復配列が挿入され、RNA processingの異常が生じたために正常C4 mRNAの発現量が低下したことを明らかにした。

マウスC4の主な産生部位は肝臓とマクロファージであるが、他の組織においても少量でありながら産生されている。本研究はH-2^KマウスのC4 遺伝子発現低下の組織特異性を調べるために、H-2^Kマウスと非H-2^Kマウスの種々の臓器から全RNAを抽出し、解析した。H-2^Kマウス (B10. BR) と非H-2^Kマウス (B10. D2) の脳、心臓、腎臓、肺、脾臓及びマクロファージからの全RNAをPCR法によって調べたところ、H-2^Kマウスの肝臓と肺に正常C4 mRNAに加えてB2 反復配列を含んだ異常挿入配列を持つC4 mRNAが検出されたが、脳、心臓、腎臓、脾臓とマクロファージには正常C4 mRNAしか検出されなかった。更にRNase protection分析により、正常C4 mRNAを定量したところ、H-2^Kマウスの肝臓の正常C4 mRNAレベルは非H-2^Kマウスの1/10以下であるのに、H-2^KマウスのマクロファージのC4 mRNAレベルは非H-2^Kマウスのと同レベルであった。

これらの研究結果から、H-2^Kマウスの肝臓と肺に存在する異常のC4 mRNAはH-2^KマウスC4 遺伝子の13イントロンにB2 反復配列が挿入されたため、RNA processingの異常が起こって生じたものと考えられた。一方、H-2^Kマウスのマクロファージなどには正常C4 mRNAのみが存在することからこのRNA processing異常が組織特異的であり、マクロファージには肝臓と異なるsplice siteの使い分けを認識するなんらかの因子が存在することを示唆した。

本研究は全く新しい補体系遺伝子の発現調節機構を明らかにしたものであり、補体の分子調節機構の理解をすすめたすぐれた研究と評価される。