

Differential expression of the five C4-related genes of H-2[w7] mice(遺伝子重複によって生じたH-2[w7]マウスの5つのC4/slp遺伝子の発現量)

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/2297/14939

学位授与番号	医博甲第1017号		
学位授与年月日	平成4年3月25日		
氏名	黄志明		
学位論文題目	Differential expression of the five C4-related genes of H-2 ^{w7} mice (遺伝子重複によって生じたH-2 ^{w7} マウスの5つのC4/slp遺伝子の発現量)		
論文審査委員	主査	教授	山本健一
	副査	教授	右田俊介
		教授	亀山忠典
		教授	清木元治
		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、膜蛋白からなる生体反応系で、病原微生物、感染細胞、がん細胞に対する重要な防御機構として働いている。補体系が生体内で有効に作用するためには、補体蛋白の産生が恒常的に制御される必要があり、補体の遺伝子調節の機序を知ることが重要である。とりわけ、補体活性化反応で中心的役割を果たしている主要組織適合抗原複合体クラスⅢ分子(C2, C4, B因子)の遺伝子機構の解明が重要な課題である。

本研究では、マウスのC4とそのアイソタイプ(Sex-limited protein; Slp)の異常な産生様式を示す野生マウスを用い、そのメカニズムを遺伝子レベルで解析した。

w7, w16, w19由来のH-2ハプロタイプをもつマウスでは、男性ホルモンに誘導されて産生されるはずのSlp蛋白がホルモン非依存的(構成的)に発現されている。(1)これらハプロタイプをもつマウスから、C4, Slp遺伝子を単離し、構造を解析した結果、w7マウスには、C4遺伝子、Slp遺伝子のほかに、5'側がC4遺伝子由来、3'側がSlp遺伝子由来のハイブリッド遺伝子3個(H1, H2, H3)が存在することが示された。W16, W19マウスでは、C4遺伝子、Slp遺伝子のほかに、同様のハイブリッド遺伝子2個が存在した。(2)C4, Slpハイブリッドの各遺伝子の発現量を調べるために、肝臓mRNAを材料とし、各遺伝子間でわずかの塩基置換を示すエクソン2, エクソン3から5, またはエクソン12の塩基配列をもとに作った合成ヌクレオチドをプライマーとして用いてPCRを行い、得られた産物を分析した(PC R-Single Strand Conformation polymorphism)。(3)さらに、各遺伝子の発現量の比を確認するために、PCR増幅産物をプラスミドベクター(PGEM4)に連結しマトランスホームし、任意に50-100個のクローンを単離し、塩基配列を決定した。その結果、C4, H1, H2, H3, Slpの各遺伝子の発現量の比は、12:4:1:6:0と決定された。即ち、男性ホルモン非依存性にSlpが発現されていると思われた例外的なマウス系統において、構成的に発現されているのはC4遺伝子の他にC4/Slpハイブリッド遺伝子だけであること、これらハイブリッド遺伝子はC4の由来の5'上流転写領域をもつために発現されていることが証明された。

以上の成績は、ホルモン非依存性と思われたSlp産生異常の分子機構を明らかにしたものであり補体遺伝子の調節機構の解明上で、重要な業績と評価された。