



Title	ヒト臍分泌性トリプシンインヒビター（PSTI）遺伝子の一次構造
Author(s)	小林, 利章
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36060
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	小	林	利	章
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8609	号	
学位授与の日付	平成元年3月24日			
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻			
	学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	ヒト脾分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) 遺伝子の一次構造			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎			
	(副査) 教授 森 武貞 教授 松原 謙一			

論文内容の要旨

〔目的〕

脾分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) は、哺乳類の脾臓房細胞より脾液中に分泌される Kazal 型のトリプシンインヒビターで、その生理作用は脾管内でトリプシノーゲンの活性化を阻害することにより脾の自己消化を防止することである、と考えられてきた。近年、RIAにより、脾全摘後でも血中 PSTI 値が正常域に保たれること、および癌、外傷、大手術後等に高 PSTI 血症を呈することなどが明らかになり、生理的条件下で、PSTI が脾以外の組織で生産されることが推定されるようになった。このため、PSTI の遺伝子の構造および発現調節機構を明らかにすることは、臓器特異性を解明する上で重要だと考えられる。本研究は、この目的にそってヒト PSTI 遺伝子の全長をクローニングし、その一次構造を解析したものである。

〔方法と結果〕

1. 遺伝子クローニング

λ ファージをベクターとしたヒト遺伝子ライブラリーより、ヒト PSTI cDNA をプローブとしてスクリーニングを行ない、2 個の PSTI クローンを得た。両者のクローンは部分プローブを用いた解析から、完全にオーバーラップしたクローンで、うち 1 個は PSTI 遺伝子全長を含んだクローンである可能性があることがわかったため、このクローンについて解析を行なった。

2. 塩基配列の決定

部分プローブを用いた解析により、エクソンおよび intron-exon junction 部分を pUC ベクターおよび M13 ベクターにサブクローニングし、Sanger 法により塩基配列を決定した。その結果上記クロ

ーンはヒトPSTI遺伝子全長を含み、ヒトPSTI遺伝子は、全長7.5Kbで、4個のエクソンから成ることが判明した。エクソン部分の塩基配列は、既に報告されているヒトPSTI cDNAと完全に一致した。PSTIの転写開始点を調べるため、プライマー伸長法、及びS1マッピングを行なったところ、PSTI遺伝子の転写開始点は複数存在した。5'近傍領域の解析から、典型的なプロモーター配列は存在せず、Rutterらの報告した肺臓特異的エンハンサー配列と相同性を持つ領域も存在しなかった。また、intron-exon junctionの位置はBellらの報告したEGFのそれとは異なっていた。蛋白レベルでの解析から、HuntらはPSTIとEGFとが共通の祖先から発生したことを示唆していたが、ヒトEGFとの遺伝子構造の比較からは、この点は否定的であった。

3. 染色体マッピング

PSTI遺伝子の染色体上での位置を知るため、蛍光活性化セルソーターにより分画した染色体のDNAとのSouthern blottingをおこない、3-5番の染色体をふくむフラクションがシグナルを示した。また、さらにいくつかのヒトマウスハイブリッド細胞を用いた解析により、PSTI遺伝子は5番の染色体上に位置することが判明した。

〔総括〕

ヒトPSTI遺伝子の全構造を解析した。ヒトPSTI遺伝子は全長約7.5Kbで、4個のエクソンより成るもので、その転写開始点は複数存在した。また、蛍光活性化セルソーターを用いた解析で、5番の染色体上にマッピングされた。

論文の審査結果の要旨

ヒト肺分泌性トリプシンインヒビター(PSTI)は肺管でのトリプシンの活性を阻害することにより肺の自己消化を防止することが、主要な役割とされているが、一方、癌、外傷、大手術後等に高PSTI血症を呈することより、acute phase reactantとしても作用し、生命の維持に重要な役割を果たすと考えられる。著者は、PSTIの遺伝子の全長をクローニングし、その一次構造をはじめて決定した。さらに蛍光活性化セルソーターを用いてPSTI遺伝子が、第5染色体上に位置することを明らかにした。また、肺および肺以外の臓器で産生されるPSTIは単一の遺伝子による産物であることを示した。

以上の知見は、今後PSTIの発現調節機構を研究する上で重要ながかりを与えるものであり、学位に値すると思われる。