

Title	ヒト膵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	
Issue Date	
oaire:version	
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 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【39】

氏名・(本籍)	こ	ばやし	とし	あき
	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	ヒト膵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〕

膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) は、哺乳類の膵腺房細胞より膵液中に分泌される Kazal 型のトリプシンインヒビターで、その生理作用は膵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膵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、膵全摘後でも血中 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 が膵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 7.5 Kb 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 らの報告した膵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 7.5 Kb 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

ヒト膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) は膵管でのトリプシンの活性を阻害することにより膵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、膵および膵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てがかりを与えるものであり、学位に値すると思われる。