

Title	cDNA塩基配列から推定されるヒト癌胎児性抗原 (CEA) の一次構造
Author(s)	及川, 信三
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36685
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[27]

氏名・(本籍)	及 川 信 三
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8263 号
学位授与の日付	昭和63年6月9日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	cDNA塩基配列から推定されるヒト癌胎児性抗原(CEA)の一次構造
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞 (副査) 教授 濱岡 利之 教授 谷口 直之

論文内容の要旨

(目 的)

CEAはヒト消化器癌と胎児消化器に共通して見いだされた分子量約18万の糖蛋白質で、代表的な腫瘍マーカーとして広く臨床に応用されている。一方、抗CEA抗体と交差反応するCEA関連抗原が微量ながら正常組織、糞便中などにあいついで見出され、CEAの癌特異性に疑問がもたれるようになった。しかし、CEA分子上の一部が癌特異的である可能性も否定できず、CEAおよびCEA関連抗原の構造解析が待望されてきたが、複雑な構造を有することからその一次構造はほとんど不明であった。そこで本研究ではCEAの全一次構造を明らかにし、CEA関連抗原との構造の差を見出すこと、さらにCEAの生理作用を解明することを目的として、CEAおよびCEA関連抗原遺伝子のクローニングと解析を行った。

(方法ならびに成績)

ヒト大腸癌組織のmRNAと発現ベクター λ gt11を用いてcDNAライブラリーを作製した。スクリーニングはDAKO社の抗CEA抗体を用いて行い、1個の陽性クローンを得た。このクローン(λ Kr40)の塩基配列を調べたところ、N末端部分が欠失していることが判明したので、さらに同じ患者の正常大腸組織よりcDNAライブラリーを作製し、 λ Kr40をプローブに用いてスクリーニングを行い、2個の陽性クローン(PCEA55-2, PCEA80-11)を得た。これらのcDNAの塩基配列を解析しCEAの一次構造を決定した。その結果、次のことが判明した。

①CEAは、30残基以上のシグナルペプチド(後に34残基と判明)をもつ前駆体として生合成された後、プロセスされ668個のアミノ酸からなるCEAが生成すると考えられる。②N末端24個のアミノ酸配列

は、既知のCEAのN末端と完全に一致した。③CEAは5つのドメイン構造を持つ。N末端側から108残基のNドメイン、それぞれ178残基の繰り返しドメインI、II、III、そして26残基の疎水性残基よりなり、細胞質膜に結合すると思われるMドメインである。④おのおの繰り返しドメインはさらに92残基のA、および86残基のBサブドメインに分かれる。各サブドメイン内に存在する2個のシステイン残基でジスルフィド結合をつくり、CEA全体で6つのループを形成していると推察される。⑤各A間、B間では平均78%および64%、AB間では平均20%の相同性が見られる。⑥Nおよび各サブドメインは免疫グロブリンのV_Lドメインと一次、二次構造が類似し、CEAはいわゆるIg supergene familyの一員であると考えられる。⑦286~295番目のアミノ酸は正常成人糞便中に見い出された normal fecal antigen-1 (NFA-1)のN末端と一致し、NFA-1はCEAから由来することが強く示唆される。⑧N-glycosylationの可能なアスパラギン残基は28個存在し、CEAの高い糖含量(50~60%)を裏づける。

続いて、CEA cDNAをプローブにしてヒト遺伝子ライブラリーをスクリーニングし、CEA関連抗原の1つであるNCA (non-specific cross-reacting antigen) 遺伝子の一部をクローニングし、次のことが判明した。⑨このクローンは、シグナルペプチドとNドメインを含み、シグナルペプチドの間とNドメインの後にイントロンが挿入されていた。⑩アミノ酸レベルのCEAとのホモロジーはシグナルペプチドが77%、Nドメインが89%で、特にNドメインの相同性が極めて高かった。

最後にノーザンおよびサザンプロット法により mRNA、染色体DNAの解析を行い、以下のことが明らかになった。⑪CEA cDNA反応性 mRNAは、majorな3.5kbと minorな4.2kb、2.9kb、1.6kbの4種類存在し、それらは大腸癌組織のみならず正常組織でも検出された。⑫CEA関連遺伝子は複数個(少なくとも8個)存在し、CEAファミリーを形成していることが示唆される。

[総括ならびに考按]

本研究は分子生物学的手法を用いて、これまで不明であったCEAの基本構造を解明し、いくつかの興味深い事実を明らかにした。CEA関連遺伝子は、遠い祖先の遺伝子(免疫グロブリン遺伝子の祖先)から進化の過程で遺伝子重複や遺伝子変換を繰り返して多様化し、今日のCEAファミリーを形成したと推察される。また、CEAは mRNAの段階では大腸癌組織のみならず正常組織でもかなりの発現が認められ、実際本研究でも両組織から cDNAクローンを得ており、両者の間で構造上の変化が認められない。正常組織ではほとんどCEAが検出されないという免疫化学的な結果と合わせて考えると、CEAの発現は転写後の段階で調節されていることが強く示唆されるが、今後さらに詳細な検討を要するところである。

論文の審査結果の要旨

本研究は、分子生物学的手法を用いて、これまで不明であったCEAの蛋白質の一次構造を世界に先駆けて解明し、いくつかの興味深い事実を明らかにしたものである。中でも、CEAとその関連抗原と

の構造上の異同は今後のCEA assayに新たな展開をもたらすであろうし、また、CEAの生物学的意義を解明する手がかりを得たことは重要である。学位に値する論文として高く評価したい。