



Title	A14-Mb Physical map of the region at chromosome 11q13 harboring the MEN1 locus and the tumor amplicon region.
Author(s)	谷上, 信
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38440
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 ご参照 ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	谷上 信
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 1 0 5 2 1 号
学位授与年月日	平成 5 年 2 月 5 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	A14-Mb Physical map of the region at chromosome 11q13 harboring the MEN1 locus and the tumor amplicon region. (多内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 遺伝子座と腫瘍増幅領域を含む第11染色体 q13の14メガベースの物理地図)
論文審査委員	(主査) 教授 小野 啓郎 (副査) 教授 越智 隆弘 教授 高井新一郎

論文内容の要旨

【目的】

第11染色体長腕 q13は、多内分泌腫瘍症1型の原因遺伝子座があり、同時に種々の癌でDNAの増幅が報告されている。また、この領域のDNA増幅と癌の予後との関連も示唆されているが、増幅と関連する遺伝子の発現は確認されていない。この領域には癌の予後に関連する未知の遺伝子が存在・発現していると考えられ、これらの遺伝子を単離・解明するために、この領域の物理地図の作成を目的とした。

【方法並びに成績】

正常の核型を示す細胞株 GM0131 からアガロースプラグ内で高分子DNAを抽出し、5種類の制限酵素 MluI, NotI, NruI, Sall, SfiI で処理し、パルス・フィールド電気泳動法で分離後、11q13に存在するクローンとサザン・ハイブリダイゼーション法を行った。プローブとして、第11染色体 q13にマップされた54個のコスミド・クローンを用いた。順次ハイブリダイゼーションを行い、クローン間でのバンドの一致より、同一断片上にあるクローンを決定した。このようにして各クローン間の、各酵素でのゲノム上のつながりを調べ、物理地図を作製した。マップに6箇所のギャップが存在し、7つの領域に分断されているが、11q13の9割、14メガベースをカバーする物理地図を完成した。

多内分泌腫瘍症1型 (MEN1) の原因遺伝子座は Skeletal muscle glycogen phosphorylase (PYGM) 座位と連鎖することが知られているが、この PYGM 座位と近い距離にあるクローンとして、1.1メガベース以下の距離に、cCI11-4, cCI11-247, cCI11-254, cCI11-363, cCI11-364, cCI11-367の6クローンが同定でき、動原体より PYGM→cCI11-4→cCI11-364→cCI11-247→cCI11-363→cCI11-254→cCI11-367と並んでいた。

又、腫瘍増幅領域にある既知のクローン、int-2, hst-1, bcl-1, HBI-1, HBI-59と物理的にリンクするクローンとして、cCI11-44, cCI11-234, cCI11-283, cCI11-454, cCI11-505, cCI11-524 が得られ、動原体より cCI11-44→HBI-59→cCI11-505→bcl-1→cCI11-524→cCI11-234, cCI11-283→HBI-1→cCI11-454→hst-1→int-2の順に並んでいた。又、物理的につながらないが、cCI11-356, cCI11-453の2つのクローンが int-2の遠位側にあり、一部の癌組織で増幅していた。

【総括】

従来の分子生物学的手法とは異なり、ランダムな DNA の断片を基に原因遺伝子を同定し、未知のタンパク質の性質、病態を解明するというリバース・ジェネティクスの出発点となるのが、DNAの断片、すなわち DNA マーカーである。遺伝子の単離のためにはこれらマーカーの位置関係を明確にすることが必須である。作製した物理地図により MEN1 座位の近傍、約 14 メガベースがカバーされ、RFLP を利用したディリジョン・マップの作製、酵母人工染色体(YAC)の単離、又、腫瘍増幅領域の解析等に活用が期待される。

論文審査の結果の要旨

第 11 染色体長腕 q13 は、多内分泌腫瘍症 1 型の原因遺伝子座があり、同時に種々の癌で DNA の増幅が報告されている。更に、この領域の DNA 増幅と癌の予後との関連も示唆されており、癌の予後に関与する重要な遺伝子が存在・発現していると考えられる。これらの遺伝子を単離・解明するために、11q13 領域の物理地図の作成を行なった。

地図には 6 箇所のギャップが存在し、7 つの領域に分断されているが、11q13 の 9 割、14 メガベースをカバーする物理地図を完成した。この物理地図により、MEN1 遺伝子近傍に 7 クローン、腫瘍増幅領域に 11 クローンが物理的に連結するクローンとして得られた。これを利用して、RFLP による染色体欠失地図の作製、酵母人工染色体の単離、或は、腫瘍増幅領域の解析等に活用が期待される。

本論文より得られた知見は、多内分泌腫瘍症 1 型や腫瘍増幅領域を解析する上において重要なものであり、博士論文としてふさわしいものであると考える。