

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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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。

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, SalI, 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。