



Title	Regulation of Classical HLA Class I Genes in Human Choriocarcinoma Cells by Nuclear Proteins Binding to MHC Class I Regulatory Elements
Author(s)	脇本, 昭憲
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40356">https://hdl.handle.net/11094/40356</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	わき 脇	もと 本	あき 昭	のり 憲
博士の専攻分野の名称	博	士	(医 学)	
学 位 記 番 号	第	1 2 6 1 9	号	
学位 授 与 年 月 日	平成 8 年 5 月 9 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	Regulation of Classical HLA Class I Genes in Human Choriocarcinoma Cells by Nuclear Proteins Binding to MHC Class I Regulatory Elements (ヒト絨毛由来細胞における HLA クラス I 遺伝子の核蛋白による発現調節)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡田伸太郎 (副査) 教 授 濱岡 利之 教 授 辻本 賀英			

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】妊娠現象は父親方の組織適合抗原をもつ胎児が母体の免疫監視機構を免れて発育・分化する現象と考えることができる。母体と接する胎盤絨毛においては、主要組織適合抗原のうち HLA クラス II 抗原の発現は認めないが、HLA クラス I 抗原は発現しており、しかも絨毛細胞の分化に伴って抗原性を著しく変化させることによって免疫学的妊娠維持機構に関与している。したがって絨毛細胞における HLA クラス I 抗原の発現性の解析は免疫学的妊娠維持機構の解明のみならず、HLA クラス I 抗原の発現調節の興味あるモデルを提供すると考えられる。本研究ではクラス I 遺伝子の発現に関与する絨毛細胞由来細胞株の核内転写因子について解析を試みた。

【方法ならびに成績】妊娠性絨毛癌細胞株(GCH1, NUC1, JAR), 非妊娠性絨毛癌細胞株(SCH), 妊娠初期絨毛(妊娠 8 週)の HLA クラス I 抗原の mRNA の発現を逆転写酵素および polymerase chain reaction (RT-PCR) を用いて検討した。その結果、細胞株 SCH, NUC1, 妊娠絨毛に HLA クラス I 抗原の発現を同定し得たが、細胞株 GCH1, JAR には HLA クラス I 抗原の発現を認めなかった。これは著者らがすでに同定した絨毛細胞株の HLA クラス I 抗原の蛋白の発現と一致しており、HLA クラス I 抗原の発現は転写段階で調節されていると考えられる。さらに mRNA から増幅された RT-PCR 断片 (418 bp) を制限酵素 PvuII による切断によって解析すると、細胞株 SCH, NUC1 には classical HLA クラス I 抗原(HLA-A, B, C)が、妊娠絨毛には non classical HLA クラス I 抗原(HLA-G)が発現していた。また NUC1 をインターフェロンガンマ(IFN- $\gamma$ ) 1000 IU/ml を用いて 24 時間刺激すると、HLA クラス I mRNA の発現が増強された。以上のように絨毛由来細胞株における HLA クラス I 抗原の発現レベルには多様性が認められ、且つ転写の段階で発現が調節されていることから、HLA クラス I の転写調節解析のモデルとして絨毛由来細胞株の有用性に着目した。HLA-A2 の遺伝子転写開始点の上流域には転写調節領域が存在し、マウスの主要組織適合抗原系(MHC) クラス I プロモーターと相同性を保つ領域が存在する。絨毛由来細胞株より Dignam らの方法に準じて核蛋白を抽出し、HLA-A2 遺伝子上流域と結合する蛋白の存在をゲル移動度シフト法によって解析を行った。その結果、HLA-A2 遺伝子上流域、-190 から -202 の領域のパリンドロームモチーフ “TGGGGATTCCCCA” を含む断片と結合する核蛋白が、HLA クラス I を発現する細胞株 SCH, NUC1 に同定され、発現を認めない細胞株

GCH1, JAR には同定されなかった。また IFN- $\gamma$  处理によって細胞株 NUC1において、この領域に結合する核蛋白の発現量の増加が観察され、この核蛋白が HLA クラス I 転写調節にとって重要な役割をもつと結論できた。

【総括】 HLA クラス I 抗原の発現量の異なる一連の絨毛由来細胞株をモデルとして、HLA クラス I 抗原遺伝子上流域に存在するクラス I 転写調節領域を同定し、その部位に結合する核蛋白の存在を明らかにした。

### 論文審査の結果の要旨

妊娠現象は父親方の組織適合抗原をもつ胎児・胎盤が母体の免疫監視機構を免れて発育・分化する現象と考えることができる。そのため母児の接点である絨毛は他の組織と異なり主要組織適合抗原の特異な発現様式を示す。したがって免疫学的妊娠維持機構を解明するためには絨毛細胞における HLA クラス I の発現の解析が重要である。絨毛由来細胞株を絨毛細胞のモデルとして HLA クラス I の発現を解析したところ、HLA クラス I の発現はその Heavy chain 遺伝子の転写の段階で制御されており、転写は HLA クラス I 遺伝子プロモーター領域の region I を特異的に認識する NF-kB ファミリー蛋白が制御に関与することが判明した。この現象は胎児・胎盤が母体の免疫担当細胞の攻撃から免れる機構の一つと考えられる。

よって本研究は学位に値すると考える。