



Title	Isolation and Mapping of Human Homologues of an Imprinted Mouse Gene U2af1-rs1.
Author(s)	北川, 和則
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40486">https://hdl.handle.net/11094/40486</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	きたがわ 北川 和則
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 7 4 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 12 月 4 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	Isolation and Mapping of Human Homologues of an Imprinted Mouse Gene <i>U2af1-rs1</i> . (マウスインプリンティング遺伝子 <i>U2af1-rs1</i> のヒトホモログの単離とマッピング)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門田 守人 (副査) 教 授 島田 和典 教 授 松原 謙一

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目的]

メンデルの法則によればゲノム上に存在する遺伝子の大部分は、父親から受け継いでも母親から受け継いでも等しく機能する。しかし近年遺伝子のうち 1%以下と推定されるが、いずれか一方の親のアレルのみが発現する遺伝子つまりインプリント遺伝子の存在が明らかとなり、またインプリンティング機構が関与する疾患が報告されている。ヒトの病気において遺伝子自体の異常ではなく、その発現異常が原因となっている点においてインプリンティングの概念は新しくかつ注目されている。しかしながらそのメカニズムについては不明で、現在研究されつつある。マウス *U2af1-rs1* 遺伝子は RLGS (restriction landmark genomic scanning) 法により単離されたインプリンティング遺伝子で、父親由来の遺伝子が発現しているのに対して母親由来の遺伝子は発現抑制を受け、いわゆる maternal imprinting の状態にある遺伝子である。しかしヒトホモログに関してはその遺伝子構造、インプリンティングの有無は不明である。今回私はヒト *U2AF1-RS1* 遺伝子の単離と一次構造について検討した。

### [方法ならびに成績]

1. ヒト脳 cDNA ライブラリーとヒトゲノムライブラリーをマウス *U2af1-rs1* cDNA をプローブにスクリーニングし、cDNA ライブラリーからは 2 種類の、ゲノムライブラリーからは 3 種類のクローンを単離した。ゲノムライブラリーからの 3 種類のクローンをプローブに用いて、Hybrids panel 及び Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) にて mapping を行った。3 種類のクローンは、5q22, Xp22, 19p13.2 にマップされ、その synteny より、各々ヒト *U2AF1-RS1*, *-RS2*, *-RS3* と名付けた。ゲノムの構造において *U2AF1-RS1* は intron less gene であった。
2. *U2AF1-RS1* と *-RS2* は脳で発現しており、cDNA ライブラリーから得られた 2 種類のクローンに対応しており、mRNA のサイズはともに 1.7 kbp であった。*U2AF1-RS1* と *-RS2* の cDNA の全長は、各々 1479 bp, 1488 bp であった。また open reading frame のサイズは、各々 1440 bp, 1449 bp で 479 amino acid と 482 amino acid の蛋白質に相当した。*U2AF1-RS1* と *-RS2* の両者のホモロジーはアミノ酸レベルで 92.1% と高く、ヒト・マウス間のホモロジー

ーはアミノ酸レベルで-RS1は72.4%、-RS2は75.1%であった。また splicing factor である U2AF small subunit とは、アミノ酸レベルで-RS1は32.6%、-RS2は34.0%とマウスと同様に有意なホモロジーを示した。

[総括]

- (1) ヒト脳 cDNA ライブラリーとヒトゲノムライブラリーをマウス *U2af1-rs1* cDNA をプローブにスクリーニングし、ヒト *U2AF1-RS1*、-RS2、-RS3 を単離し、各々は5q22, Xp22.1, 19p13.2にマップされた。
- (2) ヒト *U2AF1-RS1* 遺伝子は intron less gene であり、マウス *U2af1-rs1* 遺伝子の遺伝子構造を比較するとマウス *U2af1-rs1* 遺伝子でみられた繰り返し配列を含む CpG island の存在する約1.2 kb におよぶ5' 側非翻訳領域が、ヒト *U2AF1-RS1* 遺伝子では24 bp の5' 側非翻訳領域しか認めなかった。
- (3) 進化的に Human *U2AF1-RS* Gene family は、ヒト・マウス間の種が別れた後に3つに分離したと考える。

## 論文審査の結果の要旨

両親のいずれか一方の親のアレルのみが発現する遺伝子、つまりインプリント遺伝子の存在が明らかとなり、またインプリンティング現象が、人間の病態に関与し種々の遺伝性疾患や、Wilms 腫瘍・食道癌・肺癌などにおけるインプリンティング現象の変化や Loss of imprinting が指摘されている。つまり遺伝子自体の異常ではなく遺伝子の発現調節が異常となっている点において、インプリンティングは新しい発病・発癌機構と考えられる。

本研究は、インプリンティング現象の分子機構の解明の為、現在までに同定されているマウスインプリント遺伝子 *U2af1-rs1* のヒトホモログの単離と遺伝子構造解析及びインプリンティングの有無について検討を行ったものである。ヒト *U2AF1-RS1*、-RS2、-RS3 遺伝子は5q22, Xp22.1, 19p13.2にマップされた。ヒト *U2AF1-RS1* 遺伝子はイントロンをもたない遺伝子で、検討し得た臓器全てにおいてインプリンティングされておらず、マウス *U2af1-rs1* 遺伝子との遺伝子構造の比較から、マウス *U2af1-rs1* 遺伝子の5' 側非翻訳領域でみられたアレル特異的メチル化を受ける CpG island の消失が、この遺伝子群のインプリンティング機構に関与している事が示唆された。

本研究はインプリンティング機構にゲノムのメチル化が関与している事を明らかにしたもので、学位の授与に値すると思われる。