

Title	A three-base-deletion polymorphism in the upstream non-coding region of human interleukin 7 (IL-7) gene could enhance levels IL-7 expression
Author(s)	宋, 海瀚
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47537
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、 大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	宋 海 瀚
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 0 9 4 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学 位 論 文 名	A three-base-deletion polymorphism in the upstream non-coding region of human interleukin 7 (IL-7) gene could enhance levels of IL-7 expression. (ヒトインターロイキン7 遺伝子上流の非翻訳領域の三塩基欠失多型が遺伝子発現におよぼす影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 塩 田 達 雄 (副査) 教 授 生 田 和 良 教 授 松 浦 善 治

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

The purpose is to know the mechanisms responsible for the variations of plasma IL-7 and rate of CD4⁺ T cell restoration in HIV-1 infected patients. In this study, we searched for genetic polymorphisms that might affect levels of IL-7 gene expression.

[方法ならびに成績]

We used 1658-bp PCR-amplified fragments of the IL-7 gene containing 1470-bp of the upstream non-coding region obtained from 151 Japanese and 234 Thai subjects. We found two novel human genetic polymorphisms in the upstream non-coding region of the IL-7 gene. The luciferase reporter assay demonstrated that one of those polymorphisms could increase the gene expression of IL-7. We speculate that this polymorphism, an ATC deletion just upstream of an out-of-frame ATG in the upstream non-coding region of the IL-7 gene, reduces the efficiency of translation from the upstream, out-of-frame ATG, resulting in increased translation efficiency from the authentic ATG of IL-7.

[総括]

We have identified a polymorphism in the upstream non-coding region of the IL-7 gene that could up-regulate gene expression. Although the frequency of this allele is very low, it would be interesting to analyze this polymorphism in HIV-1-infected individuals with different rates of immune reconstitution after treatment with a highly active anti-retroviral therapy.

論文審査の結果の要旨

本論文はヒトインターロイキン7 (IL-7) 遺伝子多型に関する研究である。IL-7 は T 細胞および B 細胞の分化や増殖に必要なサイトカインのひとつである。HIV 感染者において、血中の IL-7 濃度が上昇することが知られている。抗レトウイルス療法に成功し、ウイルスの増殖を抑制することができた感染者では、血中の IL-7 濃度が低下することも報告されている。一方で HIV-1 感染者によって、血中の IL-7 濃度と CD4 細胞数の回復速度がかなり違うことも分かっている。しかし、この現象のメカニズムはまだ分かっていない。そこで本研究は、日本人 151 名とタイ人 234 名で、IL-7 遺伝子上流非翻訳領域約 1500 塩基の領域内の塩基多型を調べた。その結果、翻訳開始部位から上流に数えて 485 番目の A が G になる 1 塩基多型と 29-27 番目の ATC3 塩基が欠失する多型の二つの多型を見出した。この上流領域の下流に Luciferase 遺伝子を結合することにより、ATC3 塩基を欠く多型は IL-7 の発現を上昇させることが明らかになった。この欠失は翻訳開始点よりも上流の ATG に近接し、欠失によりその ATG から翻訳効率が低下して、下流の本来の IL-7 の翻訳開始 ATG コドンからの翻訳効率が上昇することが明らかになった。この結果は IL-7 発現調節メカニズムを解明する上で大きな意味があり、学位に値するものと認める。