

学位授与番号	医博甲第1202号
学位授与年月日	平成8年3月25日
氏名	莫如然
学位論文題目	核因子-1 (NF1) 類似因子の補体C4遺伝子の転写活性における役割
論文審査委員	主査 教授 高橋守信 副査 教授 松島綱治 教授 山本健一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

補体第4成分(C4)は、補体系古典経路の活性化に必須の血清蛋白である。主要組織適合抗原複合体クラスⅢ遺伝子によってコードされ、多様な遺伝子調節をうけている。マウス近交系は多彩なC4遺伝子発現様式を示すため、C4遺伝子機構のモデルとして、マウスC4遺伝子の転写の分子機構の解析を行った。

マウスFM系統のC4遺伝子とSlp遺伝子は、95%以上の塩基相同性を示す高度に保存されたプロモーターを持つ。しかしC4遺伝子が強い転写活性を示すのに対して、Slp遺伝子はほとんど転写活性を示さない。HepG2細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(chloramphenicol acetyltransferase, CAT)アッセイの結果から、C4とSlp遺伝子の転写活性の違いは、転写開始点上流(-380)と転写開始点の間の領域によって規定されている事が示されている。本研究はこの領域を更に限定するために、C4遺伝子とSlp遺伝子のプロモーター5'欠失や中間欠失を行い、転写活性の違いは、主に-109と-73の間で決定されている事を明らかにした。更に、C4遺伝子の-107から-94までにある、核因子-1(nuclear factor 1, NF1)の結合のコンセンサス配列を見出し、ゲルシフト法とメチレーション阻害実験により、この配列にHepG2核因子が特異的に結合することを見出した。Slpプロモーターはこのコンセンサス配列中、1塩基置換を持ち、NF1類似因子と結合しなかった。試験管内変異法(in vitro mutagenesis)で、C4プロモーターの対応する配列中の1ヶ所をSlp型に置き換えると、CATアッセイで調べた転写活性はSlpと同レベルまでに低下した。他方、Slpプロモーターの対応する配列中の1ヶ所をC4型に置き換えると、転写活性はC4遺伝子のレベルにまで上昇した。これらの結果から、C4遺伝子とSlp遺伝子のプロモーター転写活性の差は、NF1類似因子との結合の有無によって規定されていると結論された。

この研究は、分子レベルで補体C4遺伝子の転写調節機構の一つを明らかにしたものであり、免疫の分子遺伝機構の理解をすすめたすぐれた研究と評価された。