

医研163

論文要旨

論文題目

Gasdermin (Gsdm) Localizing to Mouse Chromosome 11
is Predominantly Expressed in Upper Gastrointestinal
Tract but Significantly Suppressed in Human Gastric
Cancer Cells

(マウス11番染色体上にある遺伝子 Gasdermin は上部消化管
で顕著に発現するがヒト胃癌細胞ではその発現が抑制される)

氏名 佐伯宣久 印

論文要旨

(1)

<	目	的	>	近	年	の	分	子	生	物	学	的	手	法	を	用	い	た	研
究	に	よ	り	、	細	胞	の	増	殖	や	分	化	に	関	わ	る	遺	伝	子
の	量	的	あ	る	い	は	質	的	変	化	が	細	胞	の	癌	化	を	も	た
ら	す	と	い	う	こ	と	が	明	ら	か	に	な	っ	て	い	る	。	ヒ	ト
胃	癌	の	約	1	0	%	に	お	い	て	proto-oncogene	で							
あ	る	ERBB2	遺	伝	子	の	過	剰	発	現	を	伴	う	遺	伝	子			
増	幅	が	あ	る	と	い	う	報	告	が	あ	り	、	そ	の	よ	う	な	胃
癌	の	ほ	と	ん	ど	に	お	い	て	染	色	体	上	そ	の	近	傍	に	位
置	す	る	CAB1	遺	伝	子	が	共	に	増	幅	し	過	剰	発	現	し		
て	い	る	こ	と	を	示	唆	す	る	研	究	も	あ	る	。	両	遺	伝	子
を	含	む	領	域	は	、	1	7	番	染	色	体	上	に	あ	る	こ	と	か
ら	17q12	amplicon	と	名	付	け	ら	れ	て	お	り	、	こ						
れ	に	syntenic	な	領	域	は	マ	ウ	ス	で	も	よ	く	保	存				
さ	れ	て	い	る	。	我	々	は	こ	の	領	域	の	近	傍	に	あ	る	マ
ウ	ス	新	規	遺	伝	子	を	ク	ロ	ー	ニ	ン	グ	し	癌	細	胞	で	の
遺	伝	子	増	幅	及	び	発	現	を	調	べ	た	。						
<	方	法	>	我	々	が	解	析	し	て	い	た	皮	膚	に	異	常	を	持
つ	変	異	マ	ウ	ス	の	原	因	遺	伝	子	が	17q12	amplicon					
に	syntenic	な	領	域	の	近	傍	に	あ	っ	た	こ	と	か	ら				
我	々	は	そ	の	領	域	に	相	当	す	る	マ	ウ	ス	BAC	clone			

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

論文要旨

(2)




と皮膚	cDNA	ライブラリー	を用いて	cDNA
selection	を行い	新規遺伝子	を得た。	ノーザ
ンプロット	解析で	ヒト及び	マウスの	正常の発
現部位	を調べ	さらに	癌細胞由来の	cell line
での発現	を調べ	た。	ヒト癌細胞	での遺伝子増
幅の有無	については	サザン	プロット法	を用い
て調べ	た。	また	GFP融合タンパク	を用いて
遺伝子産物	の細胞内	局在も	調べた。	
<結果>	得られた	マウス	新規遺伝子	は皮膚及
び食道・	胃で発現	するもの	であったので	
Gasdermin	(Gsdm)	と名付け	た。	ESTを検索し
たところ	この遺伝子	に相同性の	高いヒト	EST
clone	があり、	その塩基	配列をもとに	PCR
法により	cDNA	部分断片	を単離し	それをプロ
ーブとして	ヒト各種	組織につ	いてノー	ザンブ
ロット	解析を行	ったところ	胃で顕著	に発現が
みられ、	ヒトの	ホモログ	であるこ	とが確認さ
れた。	また	染色体上	の位置及	び発現部
胃癌細胞	で遺伝子	増幅や過	剰発現が	あると推
測された	のでそれ	を調べた	ところ	ERBB-2

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

遺伝子の増幅が確認されている胃癌組織から抽出した DNA について 8 検体のうち 2 検体で Gsdm の増幅がみられ、また胃癌由来の cell line 14 種についてノーザンブロット解析では Gsdm の発現は全くみられなかった。GFP との融合タンパクは細胞質に局在した。〈考察〉哺乳動物において消化管で発現がみられる遺伝子は多数知られているが、このように食道及び胃に限局して発現し小腸以下で発現がみられない遺伝子の報告はなく、我々はこの遺伝子の発現調節領域が上部消化管疾患の遺伝子治療に有用であると考えている。胃癌細胞での発現の抑制は、胃上皮細胞の癌化にともなう二次的なものである可能性もあるが、今回解析した 14 の cell line 全てで抑制がみられることから細胞癌化の原因あるいはそれを促進するものである可能性もある。現在 Giasdermin の機能はまだ不明であるが、GFP 融合タンパクが細胞質に局在することから細胞質で機能すると推測される。

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	佐伯 宣久
		平成 12年 6 月 28日		
論文審査委員	主査教授		武藤 長 39	
	副査教授		田中 龍夫	
	副査教授		陣野 吉廣	
(論文題目)				
Gasdermin (Gsdm) Localizing to Mouse Chromosome 11 is Predominantly Expressed in Upper Gastrointestinal Tract but Significantly Suppressed in Human Gastric Cancer Cells				
(論文審査結果の要旨)				
上記の論文について慎重に審査を行い、次のような結果を得た。				
1. 研究の背景と目的				
近年の研究により細胞の増殖や分化に関わる遺伝子の量的あるいは質的変化が細胞の癌化をもたらすということが明らかになっている。ヒト胃癌の約10%において proto-oncogene である ERBB-2 遺伝子の過剰発現を伴う遺伝子増幅があるという報告があり、そのような胃癌のほとんどにおいて染色体上その近傍に位置する CABI 遺伝子が共に増幅し過剰発現していることを示唆する研究もある。両遺伝子を含む領域はマウスでもよく保存されている。本研究はこの領域の近傍にあるマウス新規遺伝子をクローニングしその正常な発現部位を調べ、ヒトホモログについて癌細胞での遺伝子増幅及び発現を調べている。				
2. 研究内容				
マウス BAC clone と皮膚 cDNA ライブラリーを用いた cDNA selection により得られた新規遺伝子 Gasdermin は、ノーザンブロット解析の結果、皮膚及び食道・胃で発現するものであった。この遺伝子のヒトホモログも cDNA 部分断片として単離されており、サザンブロット法でヒト癌細胞での遺伝子増幅の有無を調べたところいくつかの胃癌組織において遺伝子増幅が確認された。また胃癌由来の cell line 14種についてのノーザンブロット解析では Gasdermin の発現は全くみられなかった。				

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 3 *印は記入しないこと。

3. 研究成果の意義と学術的水準

哺乳動物において消化管で発現がみられる遺伝子は多数知られているが、この遺伝子のように食道及び胃に限局して発現する遺伝子の報告はなく、将来的にはこの遺伝子の発現調節領域が上部消化管疾患の遺伝子治療に応用できると考えられる。胃癌細胞での発現の抑制が今回解析した14の cell line 全てで見られることから、この遺伝子が細胞癌化に抑制的に機能している可能性があり、今後この遺伝子の研究から得られる知見は、発癌の分子機構の解明ばかりでなく、その治療についても重要なものとなると考えられ、本研究は国際的に高い水準にあるといえる。

以上の結果から本論文は学位授与に十分値するものと判断した。