

氏名	百 田 龍 輔
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3534号
学位授与の日付	平成13年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Two genes, <i>COL4A3</i> and <i>COL4A4</i> coding for the human $\alpha 3$ (IV) and $\alpha 4$ (IV) collagen chains are arranged head-to-head on chromosome 2q36 ( $\alpha 3$ (IV)、 $\alpha 4$ (IV)コラーゲン鎖遺伝子はヒト染色体2q36上に二方向性に並ぶ)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 榎野 博史 教授 竹居 孝二

### 学位論文内容の要旨

腎臓糸球体、肺胞など濾過機能を担う組織の基底膜でのみ発現する $\alpha 4$ (IV)コラーゲン鎖のcDNA一次構造を決定するために5'RACE法を行ったところ、 $\alpha 4$ (IV)鎖をコードする遺伝子COL4A4には第1エキソンの異なる2種類の転写産物が存在する事がわかった。次にCOL4A4遺伝子上流域を含む3kbのゲノムDNA断片を単離し、RNaseプロテクション法と5'RACE法でCOL4A4上流域の遺伝子構造を解析した。ヒト染色体2q36において、COL4A4はCOL4A3とプロモーター領域を共有し、COL4A3と非常に近接して配置することがわかった。さらにCOL4A4の2種類の転写産物の発現様式について調べた結果、発現部位、量ともに異なり、COL4A4は上流側のハウスキーピング様低発現型と下流側の組織特異的高発現型の2種類のプロモーターを使い分けている事がわかった。この下流側プロモーターがCOL4A3、COL4A4の組織特異的発現の鍵を握るものであると考えられる。

### 論文審査結果の要旨

本研究は腎臓糸球体や肺胞など過機能を担う組織の基底膜でのみ発現する $\alpha 4$ (IV)コラーゲン鎖のcDNAとゲノムの構造及びその発現調節機構を解析したものである。ヒトの本遺伝子COL4A4には第1エキソンの異なる2種類の転写産物が存在することが判ったため、転写開始点付近のゲノミックDNA断片を分離し、COL4A4上流域の遺伝子構造を解析した。その結果、染色体2q26において、COL4A4はCOL4A3遺伝子とプロモーター領域を共有し、Head-to-headタイプに近接して存在することを確認した。また、COL4A4の二つの第1エキソンは各々上流側のハウスキーピング様低発現型と下流側の組織特異的高発現型の2種類のプロモーターに対応し、発現の部位や発現量を制御するためにこれらを使い分けていることが判った。この下流側のプロモーターがCOL4A3、COL4A4の組織特異的発現を支配していることが示唆された。

以上のように、本研究は種々の疾病に関係するIV型コラーゲンの構造と発現調節機構に関して重要な知見を得たもので、意義のある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。