

奨励賞受賞講演

A B O 式血液型の転写調節機構の解明と血液型亜型の解析

群馬大学大学院医学系研究科法医学 佐野 利恵

ABO 式血液型は個人識別に重要な指標として法医学、犯罪鑑識において利用されている。しかしながら、細胞特異的発現、コード領域に変異を伴わない亜型等の原因は、未だ解明されていない。これらを解明するため、ABO 式血液型遺伝子の転写調節機構を調べて来た。近年、転写調節領域を示唆する DNase I hypersensitive site (DHS) やクロマチン修飾がゲノムワイドに示されていた。今回我々は、DHS を基に検索を行い、ABO 式血液型遺伝子のエンハンサー領域を新規に見出した。これに基づき、赤血球表面上の B 抗原量に減少があり、分泌液中の B 抗原量に減少がない、血液型亜型 B_m 型の遺伝子解析を行い、新たな知見を得た。ABO 遺伝子の周辺約 35kb に存在する DHS 6 箇所の領域をプロモーター上流に組み込んだレポータープラスミドを作製した。赤白血病細胞 K562、胃がん細胞 KATO III、胚線維芽細胞 OUMS-36T-1 を用いてそれらの転写活性を調べた。B_m 及び AB_m 型 112 名及び通常 ABO 型 1005 名から DNA を採取し

PCR を用いた DNA 解析を行った。プロモーターアッセイにより ABO 遺伝子第 1 イントロン内に赤血球系細胞特異的転写活性化領域 (+5.8kb site) を見出した。この結果に基づき B_m 型及び AB_m 型 112 名について +5.8kb site 周辺を PCR 増幅し調べたところ、111 名において第 1 イントロン内の +5.8kb site を含む約 5.8kb が欠損していた。通常の血液型ではその欠損は認められず、その欠損は B^m 遺伝子特異的と推測された。一方、欠失が認められなかった B_m 型一個人において +5.8kb site 内の GATA 結合部位に一塩基置換を同定し、これにより転写因子 GATA は +5.8kb site への結合を阻害され、転写活性が完全に消失することを証明した。以上の結果より、+5.8kb site が赤血球系細胞において ABO 式血液型遺伝子の組織特異的エンハンサーとして機能し、その欠損や塩基置換によるエンハンサー活性消失、それに伴う転写産物減少に基づく抗原合成量の低下が B_m 型の原因であると考えられた。

脳梗塞後の機能代償における健常半球の役割

群馬大学大学院医学系研究科応用生理学 高鶴 裕介

高齢社会を迎え、脳梗塞後の機能回復をより良いものにすることが、患者の quality of life を向上させるのみならず、医療経済・社会の活性度にも大きく貢献する。筆者らはこれまで、脳梗塞後の機能代償における健常半球(脳梗塞により障害を受けていない半球)の役割について研究してきた。マウスの体性感覚野脳梗塞モデルにおいて、脳梗塞発症後 2-7 日の間は脳全体の活動性が亢進しており (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2009), この期間においてグリア細胞(アストロサイト)の機能亢進、およびそれに伴うグルタミン酸回収の増加が、その後の機能代償に重要であることがわかった (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2013)。機能代償に必要な神経回路の再編成は、

脳梗塞後 7 日目で特異的に起こっており (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2009; Takatsuru et al., Neurosci. Lett., 2011), 再編成された神経回路により、脳梗塞後 2-4 週間後では健常半球の脳が両側の体性感覚情報を処理できるようになることがわかった (Takatsuru et al., J. Neurosci., 2009)。本研究も含め、近年、脳梗塞からの機能回復においてグリア細胞が重要な役割をはたしている報告が増えている (Rossi et al., Nat. Neurosci., 2007; Carmichael, Stroke, 2010; Zhao and Rempe, Neurotherapeutics, 2010)。今後は、グリア細胞の働きを活性化することができる薬物の探索・開発に取り組んでいく予定である。