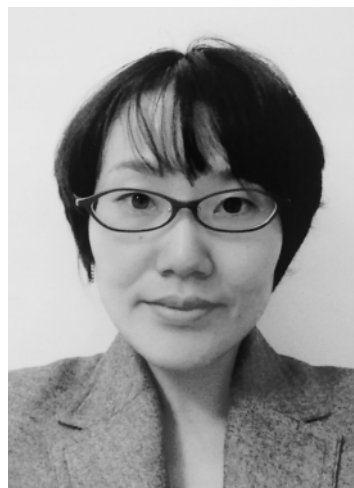


ABO 式血液型の転写調節機構の解明と血液型亜型の解析

佐野 利 恵¹

はじめに

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、*ABO* 遺伝子周辺にいくつかのエンハンサー候補が示唆されていた。今回我々は、DHS を基に検索を行い、*ABO* 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。



ポータープラスミドを作製した (図 1)。赤白血病細胞 K562、胃癌細胞 KATOIII、胚線維芽細胞 OUMS-36 T-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 式血液型 1005 名から DNA を採取し PCR を用いた DNA 解析を行った。

対象と方法

ABO 遺伝子の周辺約 35kb に存在する DHS 6 箇所の領域を PCR 増幅若しくはゲノム DNA クローン HG-1 から準備し、それらをプロモーター上流に組み込んだレ

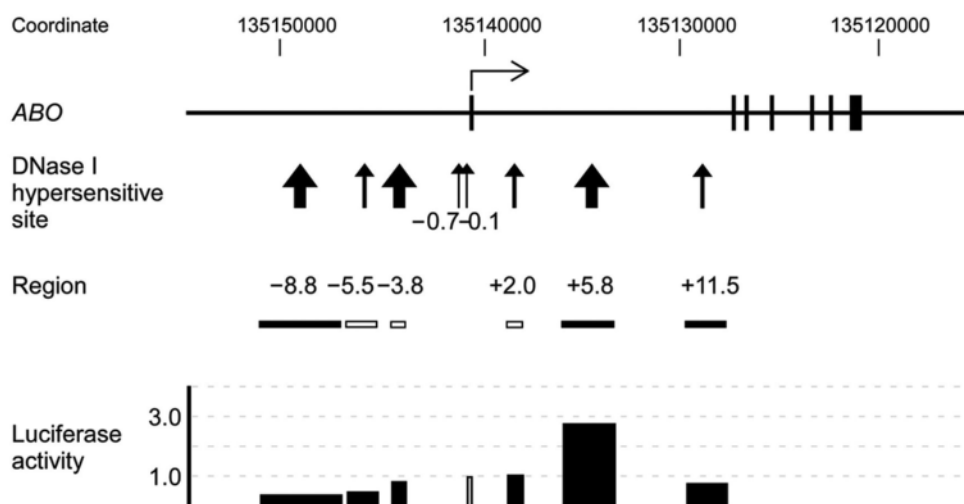


図 1 *ABO* 遺伝子周辺の DHS および各領域を組み込んだレポータープラスミドの活性。+5.8kb site に高いプロモーター活性化作用を認める。

¹ 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科法医学
平成25年11月27日 受付

論文別刷請求先 〒 371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科法医学 佐野利恵

結 果

プロモーターアッセイにより ABO 遺伝子第 1 イントロン内に転写活性化領域 (+5.8kb site) を見出した (図 1)¹. その活性は赤血球系細胞特異的であった. 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 (図 2). 通常の血液型 1005 名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.¹ 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 内の転写因子 GATA 認識配列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.² さらに, B_mと同様の性状をもつ A_m型では +5.8kb site 内に 23bp の欠失があり, 転写因子 Runx の結合が生じず転写活性が低下することを明らかにした.³

結 語

+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転写制御において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型をはじめとするいくつかの亜型の原因であると考えられた.

謝 辞

このたび, 平成 25 年度北関東医学会奨励賞を頂き, これまでの研究に対しご指導賜りました群馬大学大学院医学系研究科法医学分野小湊慶彦教授をはじめ, 教室員の方々に深謝いたします.

文 献

1. Sano R, Nakajima T, Takahashi K, Kubo R, Kominato Y, Tsukada J, Takeshita H, Yasuda T, Ito K, Maruhashi T, Yokohama A, Isa K, Ogasawara K, Uchikawa M. Expression of ABO blood-group genes is dependent upon an erythroid cell-specific regulatory element that is deleted in persons with the B_m phenotype. *Blood* 2012; 119: 5301-10.
2. Nakajima T, Sano R, Takahashi Y, Kubo R, Takahashi K, Kominato Y, Tsukada J, Takeshita H, Yasuda T, Uchikawa M, Isa K, Ogasawara K. Mutation of the GATA site in the erythroid cell-specific regulatory element of the ABO gene in a B_m subgroup individual. *Transfusion* 2013; 53: 2917-27.
3. Takahashi Y, Isa K, Sano R, Nakajima T, Kubo R, Takahashi K, Kominato Y, Tsuneyama H, Ogasawara K, Uchikawa M. Deletion of the RUNX1 binding site in the erythroid cell-specific regulatory element of the ABO gene in two individuals with the A_m phenotype. *Vox Sang* (in press).

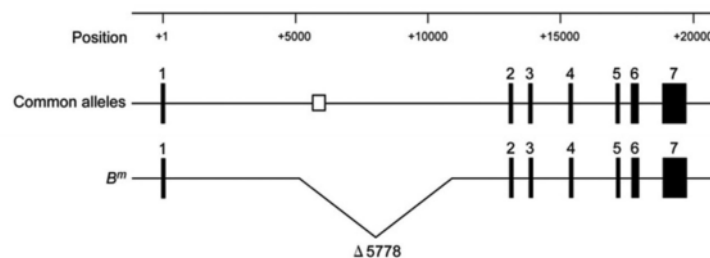


図 2 B^m遺伝子と通常の ABO 遺伝子の比較. B^m遺伝子では第 1 イントロン内に +5.8kb site (open box で示す) を含む約 5.8kb 長の欠失が存在する