

平成 18 年度 (第 37 回)
海外留学補助金による研究経過・成果報告書

受賞者名: 細谷朋方

グロビン蛋白質は、血中において酸素運搬を担うヘモグロビンの主要構成因子である。鎌状赤血球症(Sickle Cell Disease)は、最初にその分子異常が同定された遺伝性貧血であり、 β グロビン蛋白質のアミノ酸変異により HbS ($\alpha_2\beta^s_2$)が産生される。米国内では 70,000 人以上の患者がおり、また毎年およそ 1,000 人の新生児がこの病気に罹患して生まれている。基礎的および臨床的研究から、胎児型のヘモグロビンである HbF ($\alpha_2\gamma_2$)が多いと症状が軽減されることが報告されている。受賞者の留学先である Dr. JD Engelらのグループでは、先に ϵ および γ グロビン遺伝子の抑制因子である DRED 複合体を発見した。鎌状赤血球症患者において、DRED 複合体の活性を抑制できれば、 γ グロビン遺伝子の発現を増加させ、HbF ($\alpha_2\gamma_2$)の産生量を増やせるため、鎌状赤血球症の症状を軽減できることになる。受賞者の留学先での研究目的は、DRED 複合体によるグロビン遺伝子の制御機構を解明することにより、鎌状赤血球症の治療に新たな方針を考えることである。

先に、Dr. JD Engelらのグループは、DRED 複合体の DNA 結合中心として転写因子 TR2/TR4 を単離し、TR2/TR4 欠損マウスにおいて実際に ϵ , γ , β h1 (ヒトにおける ϵ , γ にそれぞれ対応) 遺伝子の発現上昇がみられること、さらにヒトの β グロビン遺伝子座全域を含む YAC (Yeast Artificial Chromosome, 酵母人工染色体) トランスジーンを持つマウスと交配する事により、ヒト ϵ , γ グロビン遺伝子の発現上昇がみられることを報告している。また、オランダの Dr. F Grosveldらのグループとの共同研究により、TR2/TR4 と結合する転写コファクター候補を複数同定しており、DRED 複合体による抑制メカニズムの解明を行っている。受賞者は他の研究員らとともに、これら TR2/TR4 と結合する因子の中でどの分子が実際にグロビン遺伝子制御に関与しているかを解明している。受賞者は、複数の転写コファクター候補の中で転写抑制共役因子 TIF1 β に関する解析を中心に行った。Tif1 β 遺伝子欠損マウスが、他のグループにより作製・報告されていたため、共同研究として譲渡を受けた。Tif1 β 遺伝子完全欠損マウスは胎生致死であるため、Cre-loxP システムを用いて赤血球特異的欠損マウスを解析した。具体的には、Epor 遺伝子座に GFP-cre 遺伝子を挿入した Epor^{GFP-cre} knock-in マウスと Tif1 β ^{lox} マウスを交配することにより、赤血

