



# 第34回NM-GCOEセミナー

## 田邊 修 先生

(ミシガン大学医学部・研究助教授)

2010.7.9

医学部 5 号館

7Fリフレッシュ

コーナー

### ～転写因子によるグロブンスイッチングの制御機構～

赤血球中に存在し、酸素運搬をおこなうヘモグロビンは2つの $\alpha$ 様サブユニットと2つの $\beta$ 様サブユニットからなり、それぞれのサブユニットをコードする遺伝子の発現は個体の発生段階に応じて変化していきます。ヒトの $\beta$ グロビン遺伝子座には複数の $\beta$ 様グロビン遺伝子 ( $\epsilon$ ,  $G\gamma$ ,  $A\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ ) が存在します。このうち $\epsilon$  遺伝子は妊娠初期胚の卵黄嚢、二つの $\gamma$  遺伝子は妊娠中・後期の胎児の肝臓、 $\delta$  および $\beta$  遺伝子は出生後の骨髄において産生される赤血球中で、時期特異的に転写されます。さらにこれらの 5' 上流には LCR (Locus Control Region 遺伝子座制御領域) と呼ばれる配列が存在し、これらすべての遺伝子の発現を制御することが知られています。

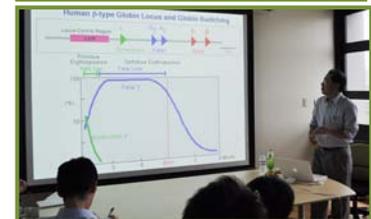
田邊先生は $\epsilon$  および $\gamma$  遺伝子の5'上流に存在するDR (direct repeat) 配列に着目し、この配列がこれらの遺伝子のサイレンシングに必要なことを示しました。さらに、DR 配列に結合するDRED (direct repeat erythroid definitive) 複合体を精製し、転写因子TR2 およびTR4 を同定しました。実際に、DR 配列に変異を入れたときや、TR2 およびTR4 両方の遺伝子をノックアウトしたときに、 $\epsilon$  遺伝子および $\gamma$  遺伝子の脱抑制が見られました。また、DNA 結合能をなくしたTR4 をマウスに遺伝子導入すると、肝臓では $\epsilon$  遺伝子および $\gamma$  遺伝子の発現が上昇しましたが、卵黄嚢では $\epsilon$  遺伝子の発現のみが上昇し、 $\gamma$  遺伝子の発現は抑制されたままでした。これらより、TR4 が時期特異性にも関わっていることが示唆されました。そして、さらにグロビン遺伝子発現のメカニズムを探るために、ピオチンタグ融合TR2 およびTR4 を作成して複合体を精製し、質量分析をおこないました。この結果、グロビン遺伝子発現において、TR2 およびTR4 と共に中心的な役割を果たす構成因子を同定しました。

今回のセミナーでは、核内受容体であるTR2/TR4 が胚および胎児期のグロビン遺伝子発現を制御していることがわかりました。また、最近の臨床研究によると、胎児ヘモグロビン量の多い鎌状赤血球症患者は生存率が高いことがわかっており、 $\gamma$  遺伝子の重要性が示唆されます。これらより、グロビン遺伝子発現機構の解明という基礎研究の成果が、鎌状赤血球症の治療の新たな手がかりとなる可能性があります。TR2 およびTR4 は赤血球系細胞以外にも重要であることがノックアウトマウスの解析から示されており、様々な病態にも関わるのが予想されます。田邊先生のお話を聞いて、改めて基礎研究の重要性を再認識しました。

解良 洋平 (生物化学分野・大学院生)



講師: 田邊修先生



### 大学院生の感想



DRED 複合体発見のきっかけとなった胎児型グロビン遺伝子プロモーター変異から、TR2/TR4 のChIP-Sequencing や複合体精製といった最新の結果までの一連の流れをわかりやすく説明して頂きました。これからの臨床応用へ向けた発展が非常に楽しみです。



タンパク質複合体、遺伝子改変マウス、ChIP-seq などの実験を通して、TR2/TR4 というタンパク質の分子メカニズムや生理的意義を深く掘り下げていて、すごいと感じました。また、TR2/TR4 が鎌状赤血球症やサラセミアの治療のターゲットになる点も非常に興味深いと感じました。



グロブンスイッチの最新の知見をわかりやすく講義いただきました。今後の治療ターゲットに生かせる将来性やオーファン核内受容体が発生分化に関わる可能性が示唆され、興味深い話でした。

