

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2006～2009
 課題番号：18590634
 研究課題名 (和文) 補体 C1s/C1r/C1r-LP の発現調節機構と遺伝子多様性の分子基盤の解明
 研究課題名 (英文) Study on molecular basis of expression and structure of complement component C1s/C1r/C1r-LP gene.
 研究代表者
 中川 真由美 (NAKAGAWA MAYUMI)
 鳥取大学・医学部・助教
 研究者番号：00243410

研究分野：医歯薬学
 科研費の分科・細目：社会医学・法医学
 キーワード：補体、遺伝子多型、遺伝子多様性

1. 研究計画の概要

補体成分である C1s、C1r および C1r-like protein (C1r-LP) は、それぞれの遺伝子がヒトでは 12 番染色体上に隣接して位置し、機能面、発生面で関連が深いとされている。本研究は、これら 3 つの遺伝子の多様性の分子基盤やハプロタイプについて、ヒトおよび他の霊長類を対象に解析を行い、3 つの遺伝子の分子進化とその相互関係について知見を得る。また、ハプロタイプ解析から、新たな法医学分野における個人マーカーの確立を目指している。C1R 遺伝子の発現調節のメカニズムはいまだ明らかにされていない。本研究ではその発現領域の同定も目的とする。以下に具体的な解析の手順を示す。

(1) C1S/C1R/C1r-LP 遺伝子多様性の解析

- ① ヒト補体 C1S/C1R/C1r-LP 遺伝子多様性の分子基盤を解明し、ハプロタイプを決定する。
- ② 非ヒト霊長類のサンプルを入手し、DNA を抽出して、各遺伝子のエクソン・イントロンの塩基配列を決定する。
- ③ ヒトと非ヒト霊長類の各遺伝子の塩基配列から、それぞれの遺伝子の分子進化について知見を得る。

(2) ヒト補体 C1R 遺伝子の発現調節領域の同定

- ① 既に報告されているヒト補体 C1S 遺伝子のプロモーター領域を参考にしながら、

C1R 遺伝子のプロモーター領域の同定を行う。

2. 研究の進捗状況

ヒト補体 C1R 遺伝子は、1986 年に cDNA が報告されて以来、数多くの研究がなされているにも関わらず、詳しい遺伝子構造は明らかになっていなかった。われわれは C1R 遺伝子のエクソン・イントロン構造とその遺伝子多様性について解析を行い、2003 年に *Annals of Human Genetics* において報告した。その後、機能的にも構造的にも関連が深いとされ、近接して 12 番染色体上に存在するヒト補体 C1S/C1R 遺伝子について日本人とドイツ人を対象に多様性の分子基盤の解明を進めてきた。データベースで非ヒト霊長類 C1s/C1r/C1r-LP 遺伝子の mRNA について検索すると、報告例は極めて少なくチンパンジーなどに限られている。非ヒト霊長類の各遺伝子のコーディングエクソン領域、イントロン領域の塩基配列を決定することは非常に意義あるものとする。以上をふまえて本研究を行い、次に示す成果を得ている。

- (1) ヒト C1S 遺伝子および C1R 遺伝子の多様性の分子基盤を解明し、ハプロタイプを決定した。
- (2) 非ヒト霊長類 C1S 遺伝子のコーディングエクソン領域の塩基配列を決定した。
- (3) 同サンプルの C1R 遺伝子のコーディングエクソン領域の塩基配列を決定した。

- (4) 現在、イントロン領域の塩基配列についても解析を進めている。

さらに、得られた C1R 遺伝子の塩基配列、アミノ酸配列について分子進化的解析を行い、その特徴についての知見を得た。現在 C1S 遺伝子についても同様の解析を行い、C1S 遺伝子の分子進化的特徴や、C1R 遺伝子との相互関係などに知見を得ようとしている。

3. 現在までの達成度

- ③ やや遅れている。

(理由) 当初予定していたより多くの非ヒト霊長類の DNA サンプルが入手できた。そのため解析に時間を要し、予定より遅れているが、より充実度の高い結果が得られると考えている。

4. 今後の研究の推進方策

(1) C1S/C1R/C1r-LP 遺伝子多様性の解析

- ① 20 年度に引き続き、非ヒト霊長類サンプルについて、C1S、C1R、C1r-LP 遺伝子の各エクソン、イントロンのシークエンス解析を行い、塩基配列の決定と変異部位の検出を行う。
- ② 得られた結果をもとに、解析ソフトを用いて、3つの遺伝子の個々のまた総合的な遺伝子進化について知見を得る。

(2) C1R 遺伝子の発現調節領域の同定

- ① C1S 遺伝子のプロモーター領域を参考にして、C1R 遺伝子のプロモーター領域を同定する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 中川真由美、湯浅勲、梅津和夫、齋藤成也、霊長類の C1R 遺伝子について、DNA 多型、17 巻、165-168、2009、査読無

[学会発表] (計 1 件)

- ① 中川真由美、霊長類の C1R 遺伝子について、日本 DNA 多型学会第 17 回学術集会、2008 年 11 月 21 日、東京都千代田区日本大学会館