

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10137

研究課題名(和文) ABO抗原はいかにして血液型抗原になったか

研究課題名(英文) How the ABO antigens acquire the expression on the red blood cells?

研究代表者

副島 美貴子 (Soejima, Mikiko)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：80279140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ABO式血液型が赤血球膜表面に発現している動物は我々ヒトと類人猿だけであり、その他の哺乳類では発現していない。進化的に獲得したものと想像されるこの動物種に特徴的な発現メカニズムを解明する目的で、血球系でのABO式血液型抗原の発現に関わるFUT1遺伝子の転写制御に着目し、赤白血病細胞株を対象に、ヒトと類人猿に特徴的な配列の1つである3つあるプロモーターのうちの1つにあるAlu配列をターゲットとし遺伝子改変ツールCRISPR-Cas9によるノックアウトを試みたが、現在までにFUT1プロモーター内Alu配列ノックアウト細胞株は得られていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ABO式血液型は、人で最初に見いだされたメンデル遺伝形質であり、輸血医学や法医学の分野で重要な役割を果たしてきた最も代表的な血液型である。この血液型が血液(赤血球膜)に認められる動物が、実は自分たちヒトを含む一部の動物種に限られているという現象は非常に興味深く、そのメカニズムを解明することが出来れば、学術的にも社会的にも意義のある研究成果であると考えられる。しかしながら、今回用いた実験的なアプローチでは残念ながら解明することが出来なかった。

研究成果の概要(英文)：ABO antigens are histo-blood group antigens and these antigens are detected only on human and anthropoid apes, that is, ABO are not blood group antigens in other mammals. In this research project, to elucidate the mechanism of perhaps evolutionarily acquired some species-specific tissue distribution pattern, we focused on the transcriptional regulation of the FUT1 that regulated the expression of the H and therefore A and B antigens in erythroid lineage. We tried to knock out an Alu element, that is one of specific repetitive sequences to human and anthropoid apes of those erythrocytes carried no ABO antigens, resided in the second one of three FUT1 promoters by CRISPR-Cas9 system in the erythroleukemia cell lines. However, we can not any Alu element knock-out clones so far.

研究分野：法医遺伝学

キーワード：ABO式血液型 転写調節 FUT1 ゲノム編集 種間変異

1. 研究開始当初の背景

(1)組織抗原としての ABO 式血液型抗原

ABO (H) 抗原はヒトの赤血球膜表面に存在する、いわゆる「血液型抗原」として発見された後、唾液を含む多くの組織にも発現していることが示されたが、赤血球に存在するのは、ヒトとチンパンジー、ゴリラ等の類人猿だけである。興味深いことに、ABO 抗原は進化的にヒトに近い種ほど発現する組織が多く(表1)、進化の物差しで見ると赤血球での発現を獲得したのはかなり最近のことであると考えられ、血液型抗原というよりは組織抗原として取り扱われるべきという見解もある。

表1 ABO 抗原の組織発現の種間差

脊椎動物種(例)	粘膜	上皮	神経受容体	血管内皮	赤血球
両生類(カエル)	+	-	-	-	-
爬虫類(ヘビ)	+	-	-	-	-
サル以外の哺乳類(ネズミ)	+	+	+	-	-
新世界サル	+	+	+	-	-
旧世界ザル	+	+	+	+	-
ヒト・類人猿	+	+	+	+	+

糖鎖抗原である ABO 抗原は、いくつかの糖転移酵素が連続的に作用した産物である。A 抗原と B 抗原は O(H)抗原から作られるが、H 抗原は、我々ヒトでは、相同性は高いが基質特異性と組織発現が異なる H 酵素と Se 酵素という 2 つのフコース転移酵素の働きで合成される。H 酵素は赤血球と血管内皮、Se 酵素は唾液などの体液や外分泌上皮での発現を担っている。これらはそれぞれ FUT1 遺伝子と FUT2 遺伝子によりコードされている。

(2)FUT1 の転写調節機構について

我々は、FUT1 の転写制御機構に着目し、3 つの転写開始点を利用した選択的スプライシングで生じる多様な cDNA が、組織・発生段階特異的に発現し、各転写開始点の上流の領域には転写活性があり、赤血球系細胞では分化によって転写開始点が下流側に变化し、分化度に特異的な FUT1 の発現が独立した 3 つのプロモーターによって制御されていることを報告した¹。また、2 番目のプロモーター(プロモーター2、イントロン 1 にあたる)には、37 bp のミニサテライト、Alu 配列、Long Terminal Repeat (LTR)といういずれも繰り返し配列があり、転写開始点は LTR の中であつた²。我々は、種特異的な発現を理解するためにラットの FUT1 ホモログについて調べ、ラットでも細胞の分化度によって転写産物が異なること、ラットホモログのプロモーター領域はヒトの赤白血病細胞株では転写活性を示さないことを報告した³。

2. 研究の目的

本研究では、なぜ、他の哺乳類では発現していないのに、ヒトと類人猿だけで ABO 抗原が

Alu 配列ノックアウト細胞株は得られていない。

< 引用文献 >

1. Koda Y, Soejima M, Kimura H. Structure and expression of H-type GDP-L-fucose:beta-D-galactoside 2-alpha-L-fucosyltransferase gene (FUT1). Two transcription start sites and alternative splicing generate several forms of FUT1 mRNA. *J Biol Chem*. 1997 Mar 14;272(11):7501-5. doi: 10.1074/jbc.272.11.7501.
2. Koda Y, Soejima M, Kimura H. Changing transcription start sites in H-type alpha(1,2)fucosyltransferase gene (FUT1) during differentiation of the human erythroid lineage. *Eur J Biochem*. 1998 Sep 1;256(2):379-87. doi: 10.1046/j.1432-1327.1998.2560379.x.
3. Soejima M, Koda Y, Wang B, Kimura H. Functional analysis of the 5'-flanking region of FTA for expression of rat GDP-L-fucose:beta-D-galactoside 2-alpha-L-fucosyltransferase. *Eur J Biochem*. 1999 Nov;266(1):274-81. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00865.x.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 648
2. 論文標題 Detection of five common variants of ABO gene by a triplex probe-based fluorescence-melting-curve-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anal Biochem.	6. 最初と最後の頁 114668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2022.114668.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 530
2. 論文標題 Simultaneous genotyping of three major Se enzyme inactivating SNPs of FUT2 based on a triplex probe-based fluorescence melting-curve analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 50-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2022.03.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 117
2. 論文標題 Rapid genotyping of 508G>A (rs3745635) and 1067T>A (rs3894326) of FUT3 by a duplex Eprobe-mediated melting curve analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vox Sang.	6. 最初と最後の頁 741-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vox.13251.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 54
2. 論文標題 Real-time PCR-based detection of the Alu-mediated deletion of FUT2 (se(del2))	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leg Med (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 101986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.legalmed.2021.101986.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Rapid detection of phenotypes Bombay se(del) and nonsecretor rs200157007 SNP (302C>T) by real-time PCR-based methods	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94659-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 117
2. 論文標題 Estimation of Lewis-negative alleles by high-resolution melting analysis of three tag SNPs of FUT3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vox Sang.	6. 最初と最後の頁 282-287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vox.13168.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 Detection of the weak-secretor rs1047781 (385A>T) single nucleotide polymorphism using an unlabeled probe high-resolution melting-based method.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Electrophoresis.	6. 最初と最後の頁 1362-1365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/elps.202000386.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 517
2. 論文標題 Estimation of secretor status of ABO antigens by high-resolution melting analysis of rs601338 (428G > A).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 86-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2021.02.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Survey and characterization of nonfunctional alleles of FUT2 in a database.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82895-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Tanaka N, Oshima T, Kinoshita H, Koda Y.	4. 巻 318
2. 論文標題 Detection of helium in a fire victim: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Forensic Sci Int.	6. 最初と最後の頁 110613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.forsciint.2020.110613.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriyama T, Nakayama Y, Soejima M, Yokota Y, Ota K, Ito S, Kodama G, Nakamura N, Kurokawa Y, Yano J, Ueda U, Takamiya Y, Kaida Y, Hazama T, Shibata R, Koda Y, Fukami K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Effect of tolvaptan on renal involvement in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease according to different gene mutations.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 251-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01988-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 High-resolution melting analysis for detection of fusion allele of FUT2.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Electrophoresis.	6. 最初と最後の頁 315-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/elps.202000241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Haptoglobin polymorphisms in Latin American populations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 13780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70755-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Munkhtulga L, Furukawa K, Iwamoto S, Koda Y.	4. 巻 505
2. 論文標題 Serum haptoglobin correlates positively with cholesterol and triglyceride concentrations in an obese Mongolian population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 176-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.03.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 505
2. 論文標題 FUT2 polymorphism in Latin American populations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.02.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Koda Y.	4. 巻 59
2. 論文標題 Genetic variation of FUT2 in a Peruvian population: identification of a novel LTR-mediated deletion and characterization of 4 nonsynonymous single-nucleotide polymorphisms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transfusion.	6. 最初と最後の頁 2415-2421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/trf.15298.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 副島美貴子	4. 巻 82
2. 論文標題 分泌型遺伝子FUT2の分子進化 集団に特徴的な多型と自然選択	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 久留米医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 333-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soejima M, Teye K, Koda Y.	4. 巻 483
2. 論文標題 The haptoglobin promoter polymorphism rs5471 is the most definitive genetic determinant of serum haptoglobin level in a Ghanaian population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 303-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.05.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 副島美貴子, 神田芳郎
2. 発表標題 Eprobeを用いた融解曲線解析によるABO式血液型遺伝子型判定法
3. 学会等名 第71回日本法医学会学術九州地方集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mikiko Soejima, Yoshiro Koda
2. 発表標題 Characterization of nonfunctional alleles of FUT2 in a database
3. 学会等名 100th annual meeting of the German Society for Forensic Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 副島美貴子, 神田芳郎
2. 発表標題 ラテンアメリカにおけるハプトグロビンの遺伝子多型
3. 学会等名 第105次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田 芳郎, 副島 美貴子, 田中 直子, 大島 徹, 木下 博之
2. 発表標題 ヘリウムガスが検出された焼死体の1剖検例
3. 学会等名 第70回日本法医学会学術九州地方集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 副島美貴子, 大島 徹, 神田芳郎
2. 発表標題 ハプトグロビンの関連解析における肥満の影響
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 副島美貴子, 神田芳郎
2. 発表標題 Long terminal repeat を介した分泌型遺伝子FUT2の欠失
3. 学会等名 第103次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 副島美貴子, 神田芳郎
2. 発表標題 中米人における分泌型遺伝子FUT2の多型解析
3. 学会等名 第69回日本法医学会学術九州地方集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikiko Soejima, Yoshiro Koda
2. 発表標題 Genetic variation of FUT2 in a Peruvian population.
3. 学会等名 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mikiko Soejima, Yoshiro Koda
2. 発表標題 Absence of HP del, Complete deletion allele of the HP gene in Mexicans and Samoans implies relative recent emergence of this allele.
3. 学会等名 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 副島 美貴子, 神田 芳郎
2. 発表標題 ガーナ人におけるハプトグロビン濃度に影響する遺伝子多型
3. 学会等名 第68回日本法医学会学術九州地方集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

久留米大学医学部法医学講座ホームページ
<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/foren/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	神田 芳郎 (Koda Yoshiro) (90231307)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------