

報道関係者 各位

2023年1月30日
国立大学法人 東京農工大学

ウマ HRG 遺伝子多型の発見 サラブレッドにおける血漿糖タンパク質 HRG の多様性

国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門の田中あかね教授と同大学グローバルイノベーション研究院の向亮特任助教らのグループは、日本中央競馬会、社台スタリオンステーション、Equine Veterinary Medical Center、Jeju National University の獣医師グループらとともにサラブレッド種のウマ 1,700 頭の検体から、血液凝固や免疫細胞の機能調節に関係する血漿糖タンパク質 histidine-rich glycoprotein(HRG) 遺伝子の解析を行い、野生型と 2 種類の欠失型の配列の組み合わせからなる 5 つの遺伝子型を同定しました。この遺伝子多型はウマ以外の動物では見つかっておらず、今後、この遺伝子型の違いによる影響を調べることで、なぜウマ HRG の遺伝子多型が多様化したのかという謎を解明するとともに、HRG の機能解明への貢献が期待されます。

本研究成果は、Scientific Reports (1月6日付) に掲載されました。

論文タイトル : Unique insertion/deletion polymorphisms within histidine-rich region of histidine-rich glycoprotein in Thoroughbred horses

URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-023-27374-0>

現状 : Histidine-rich glycoprotein (HRG) は名前の通りヒスチジンを多く含み、肝臓で合成される血漿糖タンパク質です。HRG は相互作用分子の解析から、免疫応答や血液凝固、血管新生など関与するとされています。また、HRG は全身性炎症反応症候群 (SIRS) や敗血症の病態形成に関わることが報告されており、それらの疾患のバイオマーカーや新規治療法への応用が期待されています。ウマにおいても外傷や感染症などから敗血症、エンドトキセミア、SIRS といった致死率の高い重篤な疾患が起りますが、これらに対する効果的な治療法開発には至っていません。本研究では、HRG を用いたウマ SIRS の診断および治療法の開発を最終的な目的として、ウマ HRG 遺伝子の多検体解析を実施しました。

研究体制 : 以下の国内外研究グループおよび共同研究者により研究を遂行しました。

- 1) 田中あかね教授ら東京農工大学大学院の研究グループ(実験の立案実施を含め研究を主導)
 - 2) 村中雅則栗東トレーニングセンター診療科長、浦山俊太郎獣医師ら日本中央競馬会の研究グループ(ウマ血液サンプルの提供)
 - 3) 登石裕子獣医師ら社台スタリオンステーションの研究グループ(ウマ血液サンプルの提供)
 - 4) 及川正明獣医師らカタール国 Equine Veterinary Medical Center (EVMC) の研究グループ(研究遂行のアドバイザー)
 - 5) Taekyun Shin 教授ら Jeju National University の研究グループ(研究遂行のアドバイザー)
- なお、本研究は、競走馬生産育成研究助成事業(日本競走馬協会)、および科学研究費助成事業(日本学術振興会)などの助成を受けて実施しています。

研究成果 : 本研究チームではこれまでに、ウマ HRG にはヒスチジン残基を多く含む histidine-rich region (HRR) ドメイン内に欠失が存在することを見出していました。そこで研究チームはまず、サラブレッドの血液からゲノム DNA を抽出し、HRR の配列を PCR によって調べました。すると、野生型(insertion, I)の配列に加えて 2 種類の欠失型が存在し、これら 3 種類の配列の組み合わせによ

て 5 種類の遺伝子型が存在することがわかりました (図 1 左)。さらに、この欠失型の遺伝子配列を調べたところ、HRR ドメイン内に 45 bp (欠失型 1: deletion 1, D1) および 90 bp (欠失型 2: deletion 2, D2) の欠失が見つかりました。そこで、この 5 つの遺伝子多型の分布を調べるためにサラブレッド 1,700 頭の血液サンプルを使用して遺伝子型判定を行いました。その結果、野生型と欠失型 1 のヘテロ接合 (ID1) が約半数を占めており、次いで野生型および欠失型のホモ接合 (II, D1D1) が約 20%、欠失型 2 のヘテロ接合 (ID2, D1D2) はそれぞれ約 4% 含まれていました (表 1)。加えて、遺伝子多型が血中タンパク質の表現型を反映しているかを調べるために、各遺伝子型の血漿を使用し、ウマ HRG タンパク質を検出したところ、それぞれの遺伝子型に対応した大きさのタンパク質が検出され、ウマ HRG 遺伝子型がタンパク質の表現型に反映していることがわかりました (図 1 右)。HRG は生体内で様々な役割を持つタンパク質です。今回発見された欠失は HRG の活性にとって重要な HRR ドメインに含まれているため、ウマ HRG 遺伝子多型は、競走馬として活躍するサラブレッド種の運動能力や繁殖効率、感染症への感受性に関与する可能性があります。

今後の展開：ウマはヒトによって家畜化され、品種改良によって世界中で様々な品種が生み出されました。家畜化やそれに伴う品種改良とウマ HRG 遺伝子多型は関与している可能性があります。この関係を調べるためには現存する複数の品種を使用して研究を行う必要があります。しかし、国内で飼育されているウマの多くはサラブレッド種であり、本研究のすべてのサンプルがサラブレッド種のものであります。そこで現在、EVMC や Jeju National University との共同研究によって、様々な品種のウマ HRG 遺伝子解析を実施中です。さらに今後、野生型と欠失型ウマ HRG の機能比較、遺伝子型とレース成績・病歴の関係性を調べることによって、ウマ HRG 遺伝子多型の生物学的意義の解明を目指します。

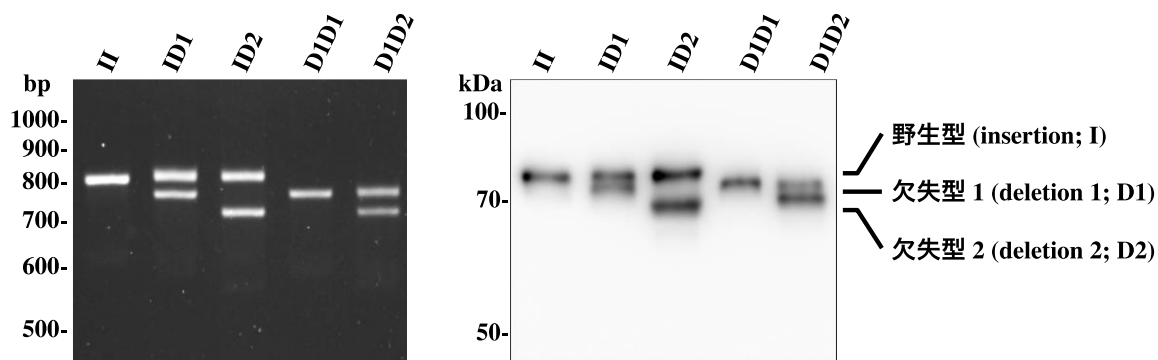


図 1：PCR を用いた遺伝子解析 (左図) および 遺伝子産物 (タンパク質) 解析 (右図) によるウマ HRG の検出結果

ウマ HRG 遺伝子型	性別						合計 (n=1700)	
	牡馬 (n=936)		牝馬 (n=686)		去勢馬 (n=78)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
II	211	22.5	163	23.8	24	30.8	398	23.4
ID1	438	46.8	314	45.8	33	42.3	785	46.2
ID2	34	3.6	25	3.6	3	3.8	62	3.6
D1D1	214	22.9	161	23.5	17	21.8	392	23.1
D1D2	39	4.2	23	3.4	1	1.3	63	3.7
D2D2	0	0	0	0	0	0	0	0

表 1：ウマ HRG 遺伝子多型の分布

◆研究に関する問い合わせ◆

東京農工大学大学院農学研究院
動物生命科学部門 教授
田中 あかね (たなか あかね)
TEL：042-367-5925
E-mail：akane@cc.tuat.ac.jp