

令和4年8月23日

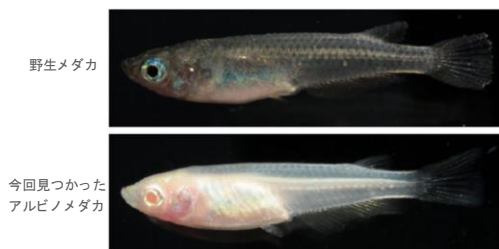
メダカでヒトのアルビノの遺伝子を発見

<研究概要>

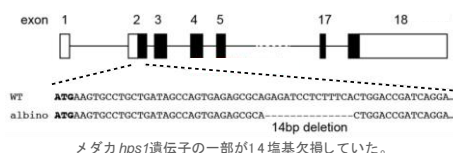
ヒトのアルビノは白子症とも言われ、難病に指定されています。からだの色素が生まれつき不足している状態で、頻度は17,000人に1人と言われています。特に皮膚や目には色素が多くあるため、それらが不足することで皮膚癌や視力障害などの疾患に晒されます。さらに、血液が固まりにくくなる症状が伴うものをヘルマンスキー・パドラック症候群といいます。今回、宇都宮大学を中心とした研究グループは、ヘルマンスキー・パドラック症候群の原因遺伝子の1つ *hps1* をメダカから見つけ出しました。*hps1* 遺伝子に変異を持ったメダカの体色は白く、さらに血液が固まりにくいことも実験で明らかとなり、*hps1* は色素と血液においてメダカにも人にも同様の働きをする遺伝子であることが分かりました。この研究から、*hps1* は遺伝子の進化を考える上でも必要な遺伝子になり得ると考えられます。また、治療法の見つからないヘルマンスキー・パドラック症候群の研究において、メダカが有用なモデル動物になるのではないかと期待されています。

本研究成果は、8月9日、国際学術誌「G3: Genes, Genomes, Genetics」に掲載されました（オンライン版）。

(1) 野生メダカ集団からアルビノメダカを発見した。



(2) そのアルビノメダカの原因遺伝子を特定した。

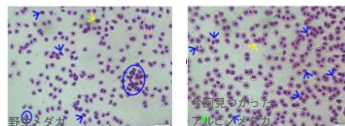


(3) 特定した遺伝子 *hps1* はヒトにも存在していた。

メダカ *hps1* 遺伝子と同じ遺伝子がヒトにもあり、ヒトの *HPS1* 遺伝子欠損は、ヘルマンスキー・パドラック症候群の原因遺伝子として知られている。ヘルマンスキー・パドラック症候群：体の色素が生まれつき不足している状態で、頻度は17,000人に1人。特に皮膚や目には色素が多くあるため、それらが不足することで皮膚癌や視力障害などの疾患に晒される。加えて、血液が固まりにくくなる症状が伴う。

(4) 体の色素不足に加えて、血液凝固作用の低下など、共通な症状があった。

メダカの場合も *hps1* 遺伝子の欠損により、色素の不足に加えて血液が固まりにくくなっていた。



(5) ヒトとメダカとの間で同じ遺伝子が同様の機能を持っていたことから、まだ治療法の見つからないヘルマンスキー・パドラック症候群の研究において、メダカが有用なモデル動物になることが期待できる。

図1 研究の概要

<研究の背景>

宇都宮大学のメダカ研究グループは、ナショナルバイオリソースプロジェクト (注 1) の拠点としてメダカの種を保存するために全国各地から採集してきたメダカを地域集団ごとに飼育・維持しています。メダカは4種類の色素を持ちヒメダカのような赤っぽいものやシロメダカのように白っぽいものなど多様な体色を作り出していますが、野生メダカの体色は黒です。しかし野生メダカを継代する中で、黒色色素を持たないアルビノメダカが見つかりましたので (図 2)、その遺伝的要因の特定と詳細な表現型解析を試みることにしました。

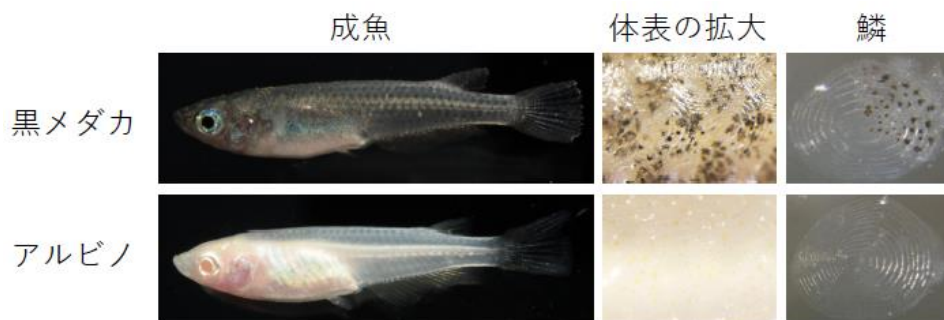


図 2 アルビノメダカにおける黒色色素の形成異常

<研究方法>

南日本メダカ (*Oryzias latipes*) 由来のアルビノメダカを遺伝的に異なる北日本メダカ (*Oryzias sakaizumii*) と掛け合わせ、連鎖マーカーを用いてアルビノ責任遺伝子の位置する染色体内のゲノム領域を絞り込み、次世代シーケンサーを用いて変異を特定しました。また、実体顕微鏡下での色素異常の表現型解析を行うとともに、血液塗抹標本のギムザ染色による栓球凝集能の解析、血液凝固による血餅形成能の解析を行い、RNA-seq 解析によるアルビノ個体で発現の変化した遺伝子の特定を試みました。

<研究成果>

アルビノメダカの連鎖解析の結果、その責任遺伝子は 15 番染色体の 380,000 塩基対の領域にあることが分かりました。さらに次世代シーケンサーによるゲノム配列決定により、*hps1* (*Hermansky-Pudlak Syndrome 1*) 遺伝子内に 14 塩基の欠失変異が見つかりました。ヒトで色素欠失に加えて血液が固まりにくい症状を示すヘルマンズキー・パドラック症候群ではこの遺伝子に変異を持つ患者さんが多く見られます。アルビノメダカで詳細に表現型を解析したところ、眼および体表の黒色色素胞の形成異常が見られ、さらに血液中の栓球 (注 2) の凝固異常と血餅 (注 3) の形成異常が確認されました (図 3)。このことから、メダカ *hps1* の機能はヒトと同様にメラニン産性や血液凝固に重要な役割を示すことが明らかになりました。

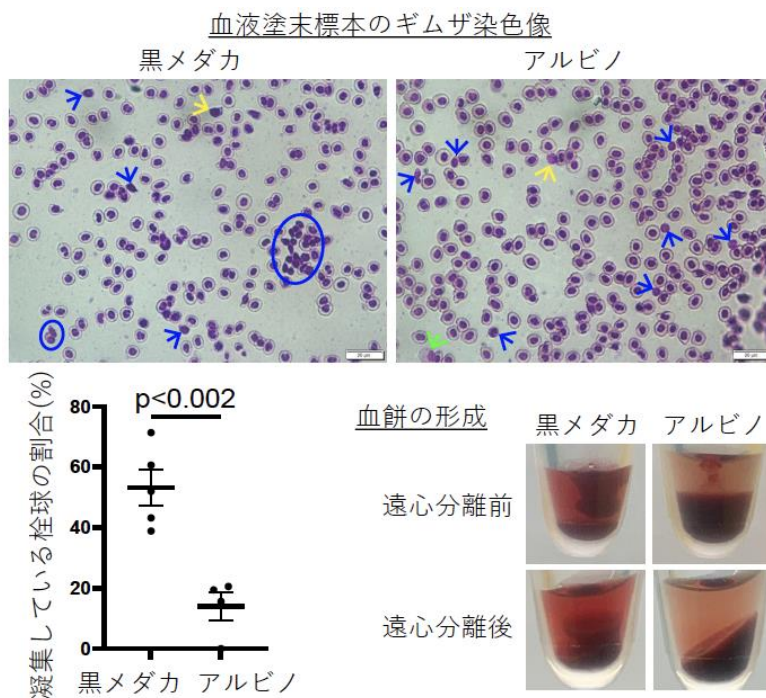


図3 アルビノメダカにおける栓球の凝集能低下と血餅の形成異常
上図青色の丸は凝集した栓球を、青色の矢印は凝集していない栓球を示す。

<波及効果、今後の予定>

本研究では、メダカ *hps1* の機能を明らかにし、ヘルマンスキー・パドラック症候群のメダカモデルを確立することができました。遺伝子操作やバイオイメージングなどに適するメダカの利点を用いた解析により、治療法の見つからないヘルマンスキー・パドラック症候群の研究において、メダカが有用なモデル動物になるのではないかと期待されています。

研究プロジェクトについて

本研究は国立研究開発法人科学技術振興機構協定事業グローバルサイエンスキャンパス「宇都宮大学科学人材育成プログラム (iP-U)」(注4) の支援を受けて実施しました。

<用語説明>

注1 ナショナルバイオリソースプロジェクト

文部科学省のプロジェクトとしてメダカを含めたバイオリソース (研究材料としての動物・植物・微生物等) の収集・保存・提供等を行う。URL : <https://nbrp.jp/>

注2 栓球

魚などにおける血小板に相当する細胞で、核を持ち血液凝固に関わる。

注3 血餅

血液成分が凝固した塊でかさぶたのようなもの。

注 4 iP-U (incubation program for innovative students at Utsunomiya University)

将来グローバルに活躍しうる傑出した科学技術人材を育成することを目的とした国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) のグローバル・サイエンス・キャンパス事業に採択された宇都宮大学の高校生等育成事業。本研究の成果には iP-U に参加した高校生が貢献した。

<論文情報>

論文名: Evolutionarily conserved role of *hps1* in melanin production and blood coagulation in medaka fish (メダカ *hps1* 遺伝子はメラニン産性と血液凝固において進化的に保存された役割を果たす)

著者: Norimasa Iwanami, Yuka Ozaki, Hiyori Sakaguchi, Yuko Watanabe, Qi Meng, Kyoka Matsumoto, Tomohiro Suzuki, Kiyotaka Hitomi, Masaru Matsuda

掲載誌: G3: Genes, Genomes, Genetics

URL: <https://doi.org/10.1093/g3journal/jkac204>

<英文概要>

Hermansky-Pudlak syndrome is an autosomal recessive disease characterized by albinism, visual impairment, and blood platelet dysfunction. One of the genes responsible for Hermansky-Pudlak syndrome, *hps1*, regulates organelle biogenesis and thus plays important roles in melanin production, blood clotting, and the other organelle-related functions in humans and mice. However, the function of *hps1* in other species remains poorly understood. In this study, we discovered albino medaka fish during the maintenance of a wild-derived population and identified *hps1* as the responsible gene using positional cloning. In addition to the specific absence of melanophore pigmentation, the *hps1* mutant showed reduced blood coagulation, suggesting that *hps1* is involved in clotting caused by both mammalian platelets and fish thrombocytes. Together, the findings of our study demonstrate that *hps1* has an evolutionarily conserved role in melanin production and blood coagulation. In addition, our study presents a useful vertebrate model for understanding the molecular mechanisms of Hermansky-Pudlak syndrome.

<本件に関する問合せ>

(研究内容について)

国立大学法人 宇都宮大学 バイオサイエンス教育研究センター 松田 勝/岩波礼将
TEL:028-649-5527 FAX:028-649-8651 E-mail: matsuda@cc.utsunomiya-u.ac.jp

(報道対応)

国立大学法人 宇都宮大学 広報室(広報係)

TEL:028-649-5201 FAX:028-649-5026 E-mail: kkouhou@miya.jm.utsunomiya-u.ac.jp