

□文献紹介□

欧州人の典型的なブロンド髪がゲノム上の1塩基で制御されている1例

ヒトにおいてわかりやすい多様性のある表現型の1つに毛髪色がある。近年、全ゲノム相関解析 (genome-wide association studies: GWAS) にて色素制御に関する複数の候補領域が明らかにされたが、塩基変異の同定までには至っていなかった。

KITLG 遺伝子は生物の発生および細胞分化に必須であり、ヒトのみならず、マウスや魚の着色遺伝形質の制御に関わることが知られ、毛包では色素細胞の遊走や増殖を促す。マウスのオルソログ遺伝子である *Kitl* の発現量が低い系統では体毛の色素欠損、マスト細胞および造血系の異常を起こす。さらにヒトでは *KITLG* の上流にある SNP (rs12821256) が欧州、特に北欧人において置換頻度が高く、ブロンド髪色形質の決定に有意に関連することが判明していた。

著者らは上記の知見から、毛包における *KITLG* 遺伝子上流のエンハンサー領域である rs12821256 を含む約 17kbp のゲノム領域について哺乳動物間における塩基配列の相同性比較を行い、配列保存性の高い領域ごとに区分してレポーター遺伝子連結したトランスジェニックマウスを作製したところ、rs12821256 近傍領域を含む個体において毛包特異的にレポーター遺伝子の発現活性が上昇した。さらに rs12821256 を含む 11bp を欠失させたトランスジェニックマウスを作製したところ、毛包でのレポーター遺伝子の発現が

減少し、体色調節に強く関わることを示唆された。

この 11bp からなる微小領域は転写因子 LEF 結合モチーフに酷似した配列を含み、rs12821256 の塩基置換が入ることでモチーフ配列に変化が生じる。培養角化細胞を用いたプロモーター活性解析により、ブロンド髪特有の塩基置換が起こると LEF の結合性および転写活性が低下することが示された。

さらに上記エンハンサーを含むゲノム DNA 領域を抽出し、*KITLG* のマウスオルソログ遺伝子 *Kitl* をその下流に挿入した遺伝子改変マウスを作製した結果、ブロンド髪由来のエンハンサーを持つ個体では茶色髪由来のものに比べ *Kitl* 遺伝子の発現が低下し、体毛の色素沈着量が有意に減少した。

本稿は遺伝子から遠く離れた位置にあるエンハンサー領域の SNP が、毛包における遺伝子発現量および毛髪の色素量を変化させることを個体レベルで示した例として興味深い報告である。

Guenther CA, et al: A molecular basis for classic blond hair color in Europeans. *Nat Genet* 46: 748-752, 2014

(慶應義塾大学 藤田 春美)