



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和3年7月30日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

炎症反応と病原細菌除去に必須の遺伝子を発見

～独自の炎症イメージング実験による成果～

【発表のポイント】

- 転写因子タンパク質 GATA2 のヘテロ変異^{注1} マウスがサイトカイン分泌異常による炎症反応の減弱と細菌排除能の低下を示すことを発見しました。
- 消化管穿孔モデルによる腹膜炎とそれに続く敗血症の炎症イメージングに成功しました。
- 本研究の成果はヒト GATA2 ハプロ不全^{注2} により生じる原発性免疫不全症の病態理解と治療法開発に役立つことが期待されます。

【概要】

東北医科薬科大学医学部の高井 淳（たかい じゅん）助教、島田 昂志（しまだ たかし）医学部6年、森口 尚（もりぐち たかし）教授（医化学教室）、同医学部の中村 正帆（なかむら ただほ）准教授（薬理学教室）の研究グループは、米国ミシガン大学との共同研究により、転写因子 GATA2 のヘテロ変異マウスが炎症反応減弱と細菌排除能低下を示すことを発見しました。本研究の成果は GATA2 ハプロ不全により生じるヒト原発性免疫不全症がサイトカインバランスの攪乱により生じることを示唆し、GATA2 やその制御下にあるサイトカインを標的とした治療法開発に役立つことが期待されます。本研究成果は令和3年7月30日付け（米国東部標準時(夏時間)：令和3年07月29日(木) 11:00）で国際専門誌 iScience 誌のオンライン版に掲載されました。本研究は、JSPS 科研費（18K15068, 19K07388, 18H05041）、武田科学振興財団の助成を受けて行われました。

【研究背景】

GATA2 は造血幹・前駆細胞およびマスト細胞等で高発現し、細胞の増殖、維持、分化に必須の転写因子です。近年ではヒト GATA2 のハプロ不全により原発性免疫不全症 (MonoMAC 症候群^{注3}、DCML 欠損症^{注4}) が発症し、細菌などの様々な病原微生物に感染しやすくなることが報告されていました。このことから、GATA2 は何らかの機序で感染防御に関与すると考えられますが、その機序は不明でした。そこで当研究室では、ヒト GATA2 ハプロ不全のモデルである GATA2 ヘテロ変異マウスを用いた研究を進めてきました。

【研究内容 (図1)】

今回我々は、炎症性サイトカイン^{注5}であるインターロイキン6の遺伝子座にルシフェラーゼレポーター^{注6}を挿入した遺伝子改変マウス (*hIL-6 Luc* または炎症モニタリングマウス) と GATA2 ヘテロ変異マウスを交配させ、炎症反応の *in vivo* イメージング^{注7}実験を行いました。その結果、細菌内毒素 (リポ多糖)^{注8}の投与により誘発した炎症に対して、GATA2 ヘテロ変異マウスでは野生型マウスと比較して炎症反応が減弱することを発見しました。また、このとき炎症性サイトカイン INF- γ 、IL-12p40、IL-17A が GATA2 ヘテロ変異マウスで低下することを見出しました。盲腸結紮穿刺^{注9}による多菌性腹膜炎モデルでは、GATA2 ヘテロ変異マウスにて腹腔内コロニー数が増加しており、細菌排除能が低下することが示されました。

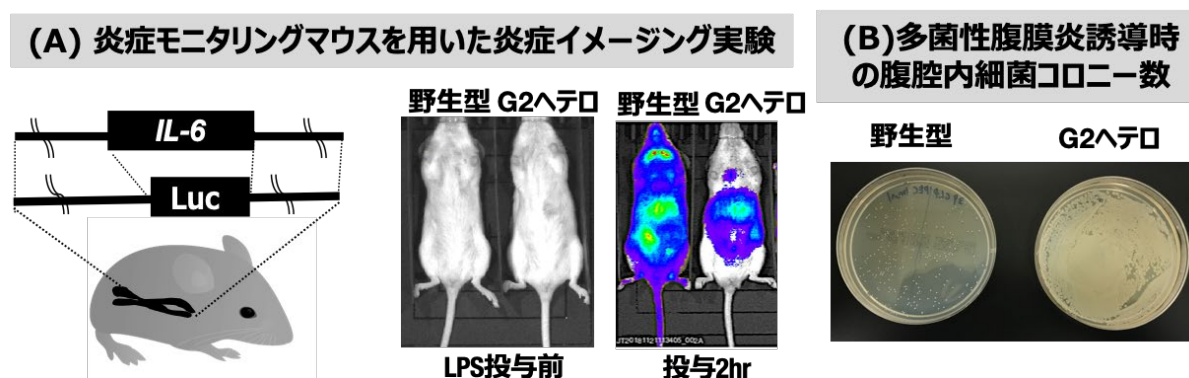


図1. 本研究結果の概要. (A)炎症性サイトカインIL-6の遺伝子座にルシフェラーゼを挿入した炎症反応モニタリングマウスを使用して、GATA2ヘテロ変異マウスの炎症イメージング実験を行った。その結果、LPS投与2時間後ではGATA2ヘテロ変異マウス (G2ヘテロ) の炎症シグナルが減弱した。(B)盲腸結紮穿刺により多菌性腹膜炎を誘導し、腹腔内細菌のコロニー数を観察した。GATA2ヘテロ変異マウスでは腹腔内細菌数が増加していた。

【今後の展望】

今回の研究では、GATA2 ヘテロ変異マウスでは炎症反応や細菌排除能が障害されていることを、独自の炎症モニタリングシステムを用いて発見しました。炎症反応は生体が病原微生物を排除する際に起こる反応であるため、炎症反応の低下が GATA2 ハプロ不全により生じる免疫不全症の病因となることが示唆されます。また、GATA2 ヘテロ変異マウスでは INF- γ 、IL-12p40、IL-17A などの産生が低下していたため、これらの炎症性サイトカインに着目した研究を行うことで、ヒト GATA2 ハプロ不全により生じる免疫不全症の病態解明や治療法開発につながることを期待されます。

【論文名】

Gata2 heterozygous mutant mice exhibit reduced inflammatory responses and impaired bacterial clearance

(GATA 2 ヘテロ変異マウスは炎症反応の減弱と細菌排除能の低下を示す)

掲載誌 : *iScience*

【著者名】

Jun Takai, Takashi Shimada, Tadaho Nakamura, James Douglas Engel and Takashi Moriguchi*

*責任著者

【用語説明】

- 注 1. ヘテロ変異; ヒトおよびマウスでは 1 つの遺伝子につき父親由来と母親由来の 2 つが存在し、その一方のみに遺伝子変異がある状態。
- 注 2. ハプロ不全; ヘテロ変異によるタンパク質の機能障害により優性の表現型が現れる現象。
- 注 3. MonoMAC 症候群; Monocytopenia and mycobacterial infection syndrome。単球をはじめとする複数の免疫細胞の減少と抗酸菌および様々な病原性微生物への易感染性を示す疾患。ヒト GATA2 のハプロ不全により生じる。
- 注 4. DCML 欠損症; dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency。樹状細胞、単球、B 細胞、NK 細胞の減少を特徴とする疾患。ヒト GATA2 のハプロ不全により生じる。

- 注 5. サイトカイン; 免疫細胞などから分泌され、周辺の細胞に対する様々な生理活性をもつ糖タンパク質。炎症を惹起するものは炎症性サイトカインと呼ばれることもある。
- 注 6. ルシフェラーゼ; 基質であるルシフェリンに作用することで光を発生（発光）させる酵素。本研究では生体の *in vivo* イメージング実験^{注7} と相性が良いホタルのルシフェラーゼを用いている。
- 注 7. *in vivo* イメージング; 蛍光や発光等を利用して特定のパラメーターを可視化し、非侵襲的に解析する手法。マウスなどの小動物では超高感度 CCD カメラを搭載した機器を用いて実験を行う。
- 注 8. リポ多糖; グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であり、脂質及び多糖から構成される（糖脂質）。リポ多糖は内毒素（エンドトキシン）であり、ヒトや動物など他の生物の細胞に作用すると、多彩な生物活性を発現する。炎症性サイトカインの分泌を促進する作用を持つ。
- 注 9. 盲腸結紮穿孔; 盲腸を結紮後に注射針で穿孔することで糞便由来の細菌による腹膜炎と全身性の炎症を誘導する。細菌排泄能の測定や敗血症のモデルとして用いられる。

<p>【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 医学部 医化学教室 教授 森口 尚 TEL: 022-290-8850 (福室) E-mail: moriguchi@tohoku-mpu.ac.jp</p>	<p>〈機関窓口〉 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当:金子(かねこ)、関根(せきね) TEL:022-727-0357(直通) FAX:022-727-2383</p>
--	---