

2022年4月26日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

悪貨は良貨を駆逐する 転写因子 GATA2 変異が免疫細胞減少症を引き起こす

【発表のポイント】

- 遺伝性免疫不全疾患家系で見つかった GATA2 遺伝子変異を導入したマウスを作製し、免疫細胞減少症を再現できた。
- GATA2 転写因子は単体で機能する場合と二量体^{注1}を形成して機能する場合がある。
- 二量体を形成して働く場合、異常 GATA2 による正常 GATA2 転写因子の機能阻害が疾患発症に関与していた。

【研究概要】

遺伝子の働きを制御するタンパク質である転写因子と病気との関連については、病気の早期発見や新しい治療法の開発、予防などへ繋がることから、急速に研究が進んでいます。東北大学大学院医学系研究科の清水律子教授らのグループ（分子血液学分野）は、白血球や赤血球などの血球産生を制御するために不可欠な転写因子 GATA2 の遺伝子変異とヒト免疫不全疾患との関連に注目し、遺伝性免疫不全疾患家系より見つかった GATA2 遺伝子変異をマウスに導入し、ヒト疾患と同様の免疫細胞産生異常を引き起こす疾患モデルマウスの樹立に成功しました。さらに、GATA2 転写因子が単量体として DNA に結合して標的遺伝子の発現を制御する以外にも、二量体を形成して転写因子としての機能を発揮するところを見いだしました。特に、GATA2 変異体が正常 GATA2 と二量体を形成することで転写因子の機能を阻害し、本疾患の病態を引き起こしているところを見いだしました。この成果は、GATA2 遺伝子変異が疾患を引き起こすことを実証する重要な知見であり、GATA2 の機能異常が原因となる血液疾患の発症メカニズム解明、GATA2 が制御する免疫細胞分化制御のメカニズムの解明につながることを期待されます。

本研究結果は、2022年4月19日（現地時間、日本時間4月20日）英国科学雑誌「Communications Biology」（オンライン版）に掲載されました。

【研究内容】

造血幹細胞^{注2}から赤血球や白血球が産生される過程には多くの遺伝子が働いており、それら遺伝子の機能異常は様々な疾患を引き起こします。転写因子^{注3}GATA2（ガタツー）は、主に造血幹細胞の産生と維持、単球や顆粒球を始めとする種々の免疫細胞の産生に関わる多くの遺伝子の発現を調節していることが知られています。近年、免疫不全症状と白血病への進展を特徴とする DCML 欠損症^{注4}患者において、遺伝性の GATA2 遺伝子変異が相次いで報告され、疾患発症との関連が示唆されてきました。しかしながら、ヒトのこの疾患に対応するモデル動物が樹立されておらず、GATA2 転写因子機能異常がどのように病態を引き起こすのかについての研究が困難でした。

遺伝性免疫不全疾患（DCML 欠損症）は、3 番染色体上の一対の GATA2 遺伝子のうち片側の GATA2 遺伝子に変異があることにより発症する疾患です。本研究では、ゲノム編集^{注5}技術を用いて片側 GATA2 遺伝子に変異を導入したマウスを樹立し、本マウスがヒト疾患と同様の免疫細胞産生異常を引き起こすこと、加齢に伴い症状が重篤化することを見出しました。また、GATA2 転写因子が DNA 上の GATA 結合配列^{注6}の並び方を選択し、GATA 結合配列が 1 つしかない領域では 1 つの GATA2 が結合するが、GATA 結合配列が直列に存在している領域では 2 つの GATA2 が複合体を形成して結合すること、さらに、異常 GATA2 が存在していても、GATA 結合配列が 1 つしかない領域への正常 GATA2 の DNA 結合能は変化しないが、GATA 結合配列が直列に存在している領域では、異常 GATA2 の存在が正常 GATA2 転写因子の DNA 結合を阻害することを見出しました。そのため、異常 GATA2 と正常 GATA2 の両者を持つモデルマウスでは、GATA2 によって制御される遺伝子の中でも、GATA 結合配列が直列に並んで存在している領域を有する遺伝子において、その発現が変化しやすいことを見出しました。これらの結果は、異常 GATA2 が正常 GATA2 の一部の機能を障害し、その結果 GATA2 によって制御されている遺伝子の発現バランスを攪乱することが、DCML 欠損症の病態形成に関与している可能性を示しています。

このモデルマウスは、GATA2 の機能異常が関与する血液疾患の発症メカニズム解明、さらに GATA2 が制御する免疫細胞産生制御のメカニズム解明に貢献できると期待されます。

支援：本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金、文部科学省 科学研究費補助金、日本医療研究開発機構（AMED） 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、日本医療研究開発機構（AMED） 次世代がん医療創生研究事業の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注 1. 二量体：2つの分子が会合して1つの機能単位となったもの。
- 注 2. 造血幹細胞：多種多様な血球系細胞を生み出すことができる幹細胞。大人では主に骨髄に存在する。
- 注 3. 転写因子：DNA に結合して多数の遺伝子の発現を誘導または抑制するタンパク質。
- 注 4. DCML 欠損症：樹状細胞、単球、B リンパ球、NK 細胞を中心とした免疫細胞減少を特徴とする免疫不全疾患。感染症に罹りやすいこと、加齢に伴い白血病へ進展する場合があることから、予後は悪い。
- 注 5. ゲノム編集：ゲノム DNA 中の任意の部位の塩基配列を、狙った通り正確に変化させる技術。余分な配列の挿入やゲノム領域の欠失を防ぐことができ、遺伝子変異による影響を正確に解析することができる。
- 注 6. GATA 結合配列：GATA 転写因子が認識して結合する、(T または A)GATA(A または G)の 6 塩基からなる配列。GATA 因子は遺伝子内部または近傍に存在するひとつまたは複数の GATA 配列に結合することで、その遺伝子の発現を制御する。

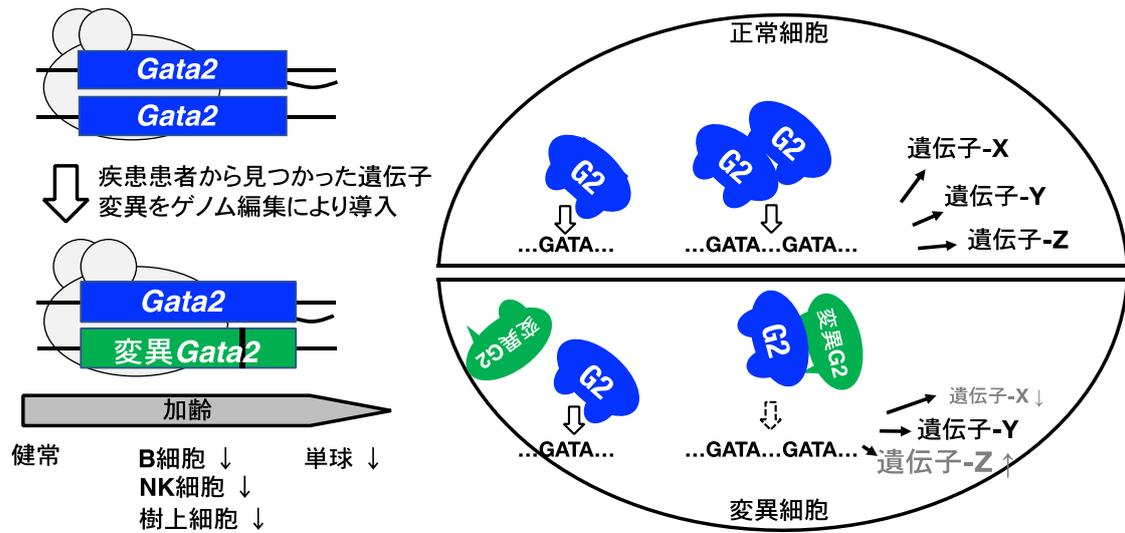


図 1. GATA2 遺伝子変異による遺伝子発現制御異常に起因する造血障害
 GATA2 遺伝子変異導入マウスは加齢依存性の免疫細胞減少を呈することがわかった。変異 GATA2 による、GATA 結合配列が直列に並んで存在している領域での正常 GATA2 の機能阻害が、病態形成に関与していることが示唆された。

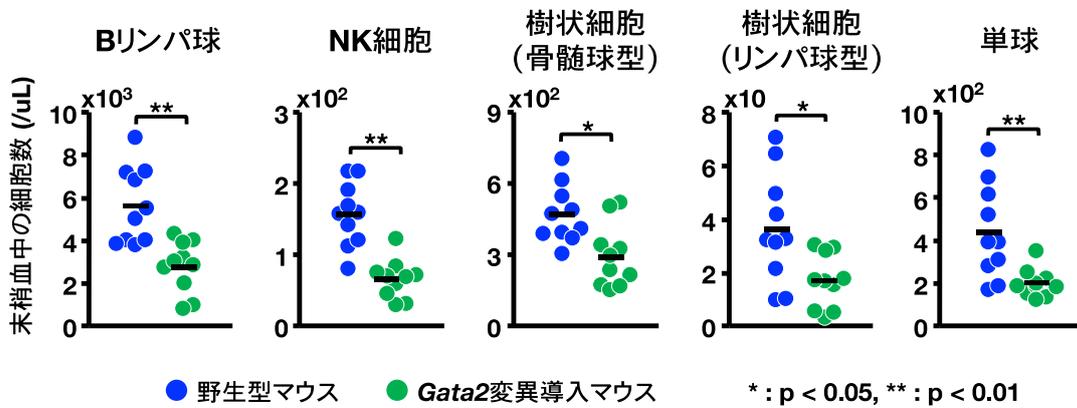


図 2. GATA2 遺伝子変異導入マウス末梢血における免疫細胞減少
 ヒト DCML 欠損症と同様の、末梢血中 B リンパ球、NK 細胞、樹状細胞 (骨髄球型、リンパ球型)、単球の減少が認められた。

【論文題目】

Title: Heterozygous variants in GATA2 contribute to DCML deficiency in mice by disrupting tandem protein binding

Authors: Atsushi Hasegawa, Yuki Hayasaka, Masanobu Morita, Yuta Takenaka, Yuna Hosaka, Ikuo Hirano, Masayuki Yamamoto, Ritsuko Shimizu

日本語タイトル: 「DNA への二量体結合異常を引き起こす GATA2 ヘテロ接合変異は DCML 欠損症の発症に関与する」

著者名: 長谷川敦史、守田匡伸、早坂優城、竹中佑太、保坂優奈、平野育生、山本雅之、清水律子

掲載誌名 : Communications Biology

DOI: 10.1038/s42003-022-03316-w

【本学研究者情報】

本学代表者所属・職・氏名: 医学研究科・教授・清水律子

研究者データベース

・研究室ウェブサイト <http://www.exphem.med.tohoku.ac.jp/toppage.html>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科分子血液学分野

教授 清水 律子(しみず りつこ)

電話番号: 022-717-3522

Eメール: rshimizu@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-8032

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp