



東北大学

報道機関各位



2016年6月15日

東北大学大学院医学系研究科

## 免疫細胞である樹状細胞の分化メカニズムの解明

### - 転写因子 GATA2 は樹状細胞の分化を制御する -

#### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科 血液免疫病学分野の張替 秀郎（はりがえ ひでお）教授らのグループは、免疫細胞の1つである樹状細胞（dendritic cell: DC）について、細胞分化する際に転写因子 GATA2 が重要な役割を担っている可能性を明らかにしました。樹状細胞は T リンパ球を活性化する役割を持ち、薬剤によって GATA2 の欠損を誘導したマウスでは、脾臓における樹状細胞の数が顕著に減少していました。本研究によって、GATA2 異常に伴う難治性の免疫不全症の病態解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2016年6月3日 Blood 誌（電子版）掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金及び血液分子治療学寄附講座寄附金（中外製薬株式会社）の支援を受けて行われました。

#### 【研究のポイント】

- 樹状細胞は T リンパ球に抗原を提示することで活性化する役割を果たしているが、樹状細胞分化の分子メカニズムに関しては十分解明されていない。
- 薬剤によって *Gata2* の欠損を誘導した遺伝子欠損マウスでは樹状細胞数の著減が認められた。
- 樹状細胞の前駆細胞における *Gata2* ノックアウトにより、骨髄球系遺伝子群の発現低下と T 細胞系遺伝子群の発現上昇を認められた
- 本研究によって GATA2 異常に伴う難治性の免疫不全症の病態解明に貢献することが期待される

#### 【研究内容】

転写因子 GATA2 は造血幹細胞の機能維持及び分化に重要な役割を果たしております。近年、GATA2 遺伝子の生まれつきの異常により、骨髄異形成症候群や急性白血病の発症に至る難治性の免疫不全症が起こることが報告されました。この免疫不全症の病態の中心は、樹状細胞（dendritic cell: DC）の減少・欠損であります。DC は、病原体に対する自然免疫<sup>注1</sup>を司るとともに、強力な抗原提示細胞<sup>注2</sup>として獲得免疫<sup>注1</sup>を誘導します。一方で自己抗原<sup>注3</sup>に対して免疫寛容<sup>注3</sup>を誘導する存在として、生体

内の免疫系のバランス調節において中心的な役割を果たしています。しかし、DCの分化や機能を調節する分子学的なメカニズムに関してはまだ十分解明されていません。

張替教授の研究チームは、転写因子 GATA2 の DC 分化への影響を調べるため、薬剤で誘導した *Gata2* ノックアウトマウス（条件付き *Gata2* ノックアウト）及び *Gata2* ヘテロ不全マウスを用いて、DC 分化における GATA2 の意義について検討する実験を行いました。条件付き *Gata2* ノックアウトにおいては、骨髄前駆細胞はほぼ消失し、脾臓における DC 割合は著明に低下しました。さらに、DC の分化に関与する各骨髄前駆細胞を分取し、GATA2 をノックアウトしながら DC への分化誘導を行う培養系を確立して遺伝子発現について検討した結果、骨髄球系前駆細胞で転写が促進される遺伝子群の低下とリンパ球、特に T リンパ球系の前駆細胞で転写が促進される遺伝子群の上昇が確認されました。以上の結果より、GATA2 が DC の分化において重要な役割を果たしている可能性が示唆されました。これらの知見は、GATA2 の血球分化や成熟血球における役割に関して新たな洞察を与えるものであると考えられ、GATA2 異常に伴う難治性の免疫不全症の病態解明につながることで期待されます。

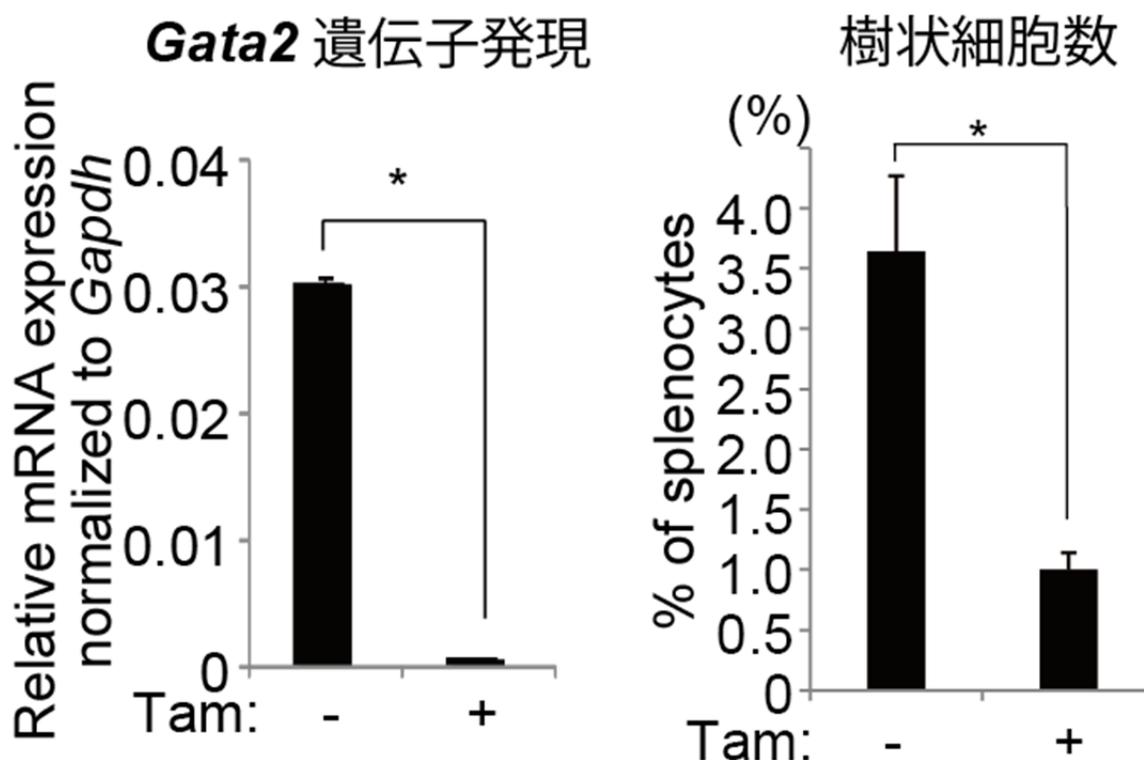
本研究は、文部省科学研究費補助金及び血液分子治療学寄附講座への寄附金（中外製薬株式会社）によってサポートされました。

#### 【用語説明】

注 1. 自然免疫・獲得免疫：自然免疫とは免疫応答の初期に働く免疫系で、マクロファージや顆粒球、補体系などからなる。獲得免疫は T リンパ球や B リンパ球からなり、最近やウイルスの感染によって抗原に晒されることで後天的に獲得される免疫系。

注 2. 抗原提示細胞：体内に侵入した細菌やウイルス感染細胞などの抗原を取り込んだ後に、近くのリンパ節へ移動し、T リンパ球に抗原の情報を伝達する役目を果たす免疫細胞。

注 3. 自己抗原・免疫寛容：自己抗原とは、自分の細胞に存在するタンパク質などの抗原のこと。免疫寛容とは T リンパ球や抗体が自己抗原を誤って攻撃しないよう防止するためのメカニズムのこと。



(左)条件付きGata2ノックアウトマウスの骨髄細胞におけるGata2発現量の解析。  
 タモキシフェン(Tam)投与により、Gata2遺伝子の発現量が低下している。  
 (右)Gata2ノックアウトマウスの脾臓における樹状細胞数は有意に減少している。

**【論文題目】**

English Title: GATA2 regulates dendritic cell differentiation

Authors: Koichi Onodera, Tohru Fujiwara, Yasushi Onishi, Ari Itoh-Nakadai, Yoko Okitsu, Noriko Fukuhara, Kenichi Ishizawa, Ritsuko Shimizu, Masayuki Yamamoto, Hideo Harigae

「転写因子 GATA2 は樹状細胞の分化を制御する」

著者名：小野寺晃一、藤原亨、大西康、伊藤亜里、沖津庸子、福原規子、石澤賢一、清水律子、山本雅之、張替秀郎

掲載誌名 Blood

**【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血液免疫病学分野

教授 張替 秀郎 (はりがえ ひでお)

電話番号：022-717-7165

Eメール：harigae@med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp