

学 位 論 文 要 約

博士論文題目樹状細胞の分化と機能における転写因子 GATA2 の役割.....

.....東北大学大学院医学系研究科.....専攻

.....内科学講座.....血液免疫病学分野

氏名小野寺 晃一.....

樹状細胞(dendritic cell: DC)は、病原体に対する自然免疫を司るとともに強力な抗原提示細胞として獲得免疫を誘導する。一方で自己抗原に対して免疫寛容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る。この DC の免疫系における重要性にもかかわらず、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十分解明されていない。

MonoMAC 症候群は転写因子 *GATA2* のヘテロ異常により発症する疾患であり、単球の減少、*Mycobacterium avium complex* (MAC)菌をはじめとする細胞内寄生菌に対する易感染性、*myelodysplastic syndrome* (MDS)/*acute myeloid leukemia* (AML)の発症を特徴とする。MonoMAC 症候群では、単球の減少のみならず、B 細胞やNK 細胞、そして DC も減少する。一方で、マクロファージや顆粒球、T 細胞等は比較的保たれており、選択的な血球の減少が認められる。これらの臨床像を鑑みると、*GATA2* は DC の分化や機能に関与している可能性が示唆される。そこで、本研究では DC の分化・機能における *GATA2* の役割を明らかにすることにした。

はじめに、*Gata2*ヘテロ不全マウスにおける骨髓前駆細胞や定常状態における脾臓の DC 割合の解析を試みた。MonoMAC 症候群は *Gata2* のヘテロ不全に起因する疾患であるが、同マウスの解析では骨髓前駆細胞や脾臓の DC 割合には有意な変化は認められなかった。次に、タモキシフェン投与により *Gata2* がノックアウトされる *Gata2*条件付きノックアウトマウスを作製し、*in vivo* における *Gata2* ノックアウトの影響を解析した。その結果、骨髓前駆細胞はほぼ消失し、脾臓における DC の割合は、conventional DC (cDC), plasmacytoid DC (pDC)共に著明に低下した。しかしながら、*GATA2* が造血幹細胞の増殖や生存を維持していることを考慮すると、*in vivo* での *Gata2* ノックアウトによる前駆細胞や DC の減少が、造血幹細胞の枯渇によるものか、*Gata2* が DC の分化を制御していることによるものか、あるいはその両者が明らかになることは不可能であった。そのため、DC の分化に関与する骨髓前駆細胞を分取し、*Gata2* をノックアウトしながら DC への分化誘導を行う *in vitro* 培養系を確立した。その結果、lineage⁻Sca-1⁺c-kit⁺ 細胞(LSK), common myeloid progenitor (CMP)そして common dendritic cell progenitor (CDP)における *Gata2* ノックアウトにより DC への分化割合が減少し、*GATA2* は造血幹細胞から CMP, そして CDP に至る骨髓球系の分化経路において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

GATA2 により調節を受ける遺伝子を同定するために施行したマイクロアレイ解析では、*Gata2* ノックアウトにより骨髓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 細胞系の前駆細胞で転写が促進される遺伝子群の上昇を認めた。

さらに成熟 DC の機能発現における *GATA2* の役割を明らかにするために CD11c 発現細胞にて *Gata2* がノックアウトされる条件付きノックアウトマウス を作製し、成熟 DC の形質を解析したところ、成熟や生存、免疫賦活能、生存等の DC の基本的な機能に関して *Gata2* ノックアウトによる影響は認められなかった。しかし、IL-6 の産生に関しては、*Gata2* ノックアウト群で産生の低下が認められ、サイトカイン産生に関して何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

以上の結果より、*GATA2* が DC の分化と機能発現において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。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る。