

氏名	あいのや けいこ 相野谷 慶子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	UG4 エンハンサーに誘導される GATA2 と BMP4 の発現は <i>Gata2</i> 低発現マウスの尿路異常を改善させる
論文審査委員	主査 教授 山本 雅之 教授 呉 繁夫 教授 仁尾 正記

## 論文内容要旨

【研究背景】転写因子 GATA2 は器官形成期にウォルフ管や総排泄腔周囲の間質に発現しており、泌尿生殖器の形成に重要な機能を有する。実際に *Gata2* 低発現変異マウス (以下 *Gata2*<sup>fl/fl</sup> マウス) では、胎生期の異所性尿管芽に起因するヒトの先天性尿路疾患に類似した尿管の拡張が認められる。さらに *Gata2* 遺伝子の尿路特異的な遺伝子発現制御領域 (エンハンサー) は、これまでに UG2 と UG4 の二つが同定されており、それぞれが尿路原基の異なる領域に遺伝子発現を誘導することが報告されている。

【目的】マウス *Gata2* 遺伝子の泌尿器特異的なエンハンサーにおいて、適切な尿路形成に最も重要な領域を解明し、GATA2 の空間的発現の重要性を証明する。

【方法】1、出生後の *Gata2*<sup>fl/fl</sup> マウス尿管を詳細に解析した。2、*Gata2* 遺伝子の泌尿器特異的な UG2、UG4 エンハンサーを用いたトランスジェニックマウスの作成 (Tg<sup>UG2-GATA2/LacZ</sup> 以下 Tg<sup>UG2-G2</sup>、Tg<sup>UG4-GATA2/LacZ</sup> 以下 Tg<sup>UG4-G2</sup>、Tg<sup>UG4-BMP4/LacZ</sup> 以下 Tg<sup>UG4-BMP4</sup>) と、*Gata2*<sup>fl/fl</sup> マウスに対する遺伝子相補的レスキューを行った。レスキューの効果の判定には、出生後の尿管拡張の頻度と 11.0 日胚における尿管芽の発生位置を評価した。3、*Gata2*<sup>fl/fl</sup> マウスの尿路原基における BMP4 の発現を、BMP4-BAC-LacZ レポーターマウスを用い (*Gata2*<sup>fl/fl</sup>::Tg<sup>BMP4-BAC-LacZ</sup>)、11.5 日胚の胎仔 X-gal 染色により評価した。

【結果】*Gata2*<sup>fl/fl</sup> マウスでは、尿管芽の異所性発生に起因する異所性尿管開口 (主に尿道への開口) が存在し、それに伴う二次性の尿管拡張が認められた。遺伝子相補的レスキューでは、UG4 に誘導される GATA2 トランスジーン発現が、*Gata2*<sup>fl/fl</sup> マウスにみられる尿管芽の発生位置を正常化させた。尿管拡張の頻度も *Gata2*<sup>fl/fl</sup> マウス 44.4% (56/126 尿管) に対し、*Gata2*<sup>fl/fl</sup>::Tg<sup>UG4-G2</sup> マウス 18.6% (13/70 尿管、P<0.01) と改善が認められた。しかし UG2 に

よる GATA2 トランスジーン誘導では、*Gata2*<sup>flG2/UG2::Tg</sup>UG2-G2 マウス 44.2% (38/86 尿管) と回復は認められなかった。

また *Gata2*<sup>flG2/UG4</sup> マウス胎仔の尿路原基における BMP4-BAC-LacZ レポーター遺伝子の発現は抑制されていた。さらに UG4 に誘導される BMP4 トランスジーン発現は、*Gata2*<sup>flG2/UG4</sup> マウスの尿管拡張を軽度に改善させた (*Gata2*<sup>flG2/UG4</sup> マウス 46.2% (24/52 尿管)、*Gata2*<sup>flG2/UG4::Tg</sup>UG4-BMP4 マウス 28.1% (18/64 尿管)、 $P < 0.05$ )。

【考察・結論】 *Gata2* の尿路特異的な UG4 エンハンサーに誘導される、ウォルフ管周囲間質の GATA2 の発現は同部位の BMP4 の発現を活性化しており、適切な膀胱尿管接合部の形成に必須であることが明らかになった。さらに BMP4 は尿路原基において GATA2 に直接の制御を受けており、尿路の形成における GATA2 の主要な下流因子であることが証明された。

