

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15068

研究課題名（和文）GATA2-ヒスタミン経路の破綻は原発性免疫不全症候群の原因になり得るか？

研究課題名（英文）Analysis of the GATA2-histamine pathway and primary immunodeficiency disease.

研究代表者

高井 淳 (Takai, Jun)

東北医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：90813890

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、造血発生の鍵因子である転写因子GATA2に焦点をあて、GATA2がヒスタミン産生に関わる機序（、さらにその疾患との関係の解明を目指すことを目的とし、主に以下の2つの研究を実施した。ヒスタミン産生細胞モニタリングマウスを用いたGATA2-ヒスタミン経路の解明、およびGATA2がGATA2関連疾患において果たす役割の解明  
上記研究を実施する過程で、ヒスタミン産生細胞モニタリングマウスの樹立に成功し、その成果を論文に報告した。また、GATA2がヒスタミン合成酵素遺伝子座に直接結合すること、さらにGATA2はヒスタミンと関連する種々のサイトカインを制御することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GATA2関連疾患であるMonoMAC症候群は2011年に初めて報告された疾患であるが、未だ有効な治療法は確立されていない。本研究の成果を基に、GATA2-ヒスタミン経路が感染免疫応答に関与する詳細な分子機序が解明されれば、monoMAC症候群に有効な治療法開発にも応用することができる。また、GATA2-ヒスタミン経路を特異的に阻害することができれば、新規メカニズムのアレルギー性疾患治療薬の開発にもつながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on the transcription factor GATA2, a critical factor in hematopoietic development, and aimed to elucidate the mechanism by which GATA2 is involved in histamine production and its relationship with GATA2-related diseases. Thus, we performed the following analysis; 1) elucidation of the GATA2-histamine pathway using histamine-producing cell monitoring mice and 2) elucidation of the role of GATA2 in GATA2-related diseases. In the process of conducting the above research, we succeeded in establishing histamine-producing cell monitoring mice and published experimental results in Scientific reports. In addition, we also found that GATA2 directly binds to the locus of the histamine synthase gene and that GATA2 regulates various cytokines associated with histamine.

研究分野：医化学

キーワード：GATA2 ヒスタミン 炎症 インビロイメーjing

### 1. 研究開始当初の背景

**GATA2**は上皮系細胞および造血系細胞でエピゲノム制御を介した遺伝子発現制御を担う転写因子である。申請者らの研究チームおよび他の研究グループらの解析結果から、**GATA2**はヒスタミン産生を制御することが示唆されていたが、詳細なメカニズムは不明であった。一方、樹状細胞および単球減少、病原微生物に対する易感染性を特徴とする先天性免疫不全症の **monoMAC** 症候群の原因遺伝子が **GATA2** であることが **2011** 年に報告された。ヒスタミンは感染防御に関わることが報告されている。そこで、本研究では **GATA2** はヒスタミン産生を介して感染免疫応答を活性化し、病原微生物感染に防御的に機能すると考え、研究を提案し、進めることとした。

### 2. 研究の目的

本研究は以下の2つの目的から構成される。

目的(1): ヒスタミン産生細胞モニタリングマウス (**HDC-GFP**) を用いた **GATA2**-ヒスタミン経路の解明

目的(2): **GATA2**-ヒスタミン経路が **GATA2** 関連疾患において果たす役割の解明

### 3. 研究の方法

#### (1) ヒスタミン産生細胞モニタリングマウスの樹立

**HDC-GFP** マウスの **GFP** 発現が内在性の **Hdc** 遺伝子発現と一致するかどうか、インビボイメージングシステム、フローサイトメトリー、リアルタイム **RT-PCR**、免疫組織染色により検討する。

#### (2) **GATA2**-ヒスタミン経路が **GATA2** 関連疾患において果たす役割の解明

**HDC-GFP** マウスを **GATA2** 関連疾患のモデルマウスである **GATA2** ヘテロ変異マウスと交配させ、野生型と比較した際の **GFP** 発現に変化があるかどうか観察する。さらに、クロマチン免疫沈降などを用いて、**GATA2** がヒスタミン合成酵素を直接制御するかどうか検討する。

### 4. 研究成果

**2018** 年度は **Hdc-GFP** マウスの **GFP** 発現パターンの解析を行った。具体的には、**Hdc-GFP** マウスの **GFP** 発現が内在性の **Hdc** 遺伝子発現と一致するかどうか、インビボイメージングシステム、フローサイトメトリー、リアルタイム **RT-PCR**、免疫組織染色により検討した。また、**LPS** 投与時に **GFP** 発現細胞が肺や末梢血細胞で増加するかどうか検討した。その結果、代表的なヒスタミン産生細胞であるマスト細胞、胃、脳で **GFP** 発現を認めた。骨髄では **Gr1+Mac1+** の細胞と **FceR+** の細胞が **GFP** を発現していた。また、**LPS** 刺激に応答して、肺の **CD45** 陽性細胞で **GFP** 強陽性の画分が増加していた。

**2019** 年度は、昨年度に発見した、**Hdc - GFP** マウスの肺の **CD45** 陽性細胞で **GFP** 強陽性画分をさらに詳細に突き止めるべく、様々な血液細胞マーカーでフローサイトメトリー解析を行った。その結果、肺の **GFP** 陽性細胞は **Ly6G** 陽性の好中球であることが明らかとなった。このデータと昨年までのデータをまとめ、研究成果を日本生化学会で口頭発表し、さらに論文に投稿した (**Takai et al. Sci Rep 2019**)。

この **Hdc - GFP** マウスを **GATA2** ヘテロマウスと交配させ、**GFP** 陽性細胞の変化を観察した結果、**IVIS** 観察下では **GATA2** ヘテロマウスの **GFP** 陽性細胞が野生型マウスと比較して減弱していた。このことから、**GATA2** がヒスタミン産生に関与することが示唆された。また、感染免疫応答に対するモデルとして、盲腸結紮穿刺モデルを習得した。

**2019** 年度の結果では、**IVIS** 観察下では **GATA2** ヘテロマウスの **GFP** 陽性細胞が野生型マウスと比較して減弱していた。この結果から、**GATA2** がヒスタミン産生に関与することが示唆されていた。そこで **2020** 度は、**IVIS** に加えてフローサイトメトリーで血液細胞の **GFP** 蛍光を詳細に観察した。その結果、フローサイトメトリーでは、**GATA2** ヘテロマウスによる **GFP** 蛍光は野生型と比較して同程度であった。一方、ヒスタミンに関連するいくつかのサイトカインは野生型マウスと比較して **GATA2** ヘテロマウスで減少していた。また、**2019** 年度に習得した感染免疫応答に対するモデルである盲腸結紮穿刺モデルを用いて、**GATA2** ヘテロマウスの解析を行った。その結果、**GATA2** ヘテロマウスでは腹腔内コロニー数が増加することが確認された。この

ように、**GATA2** ヘテロマウスで盲腸結紮穿孔モデルを用いることで、**GATA2**-ヒスタミン経路の破綻および原発性免疫不全症候群の解析を実施できると考えられる。  
上記の一連の結果は現在論文に投稿中である (**Takai et al. *iScience* 2021**)。  
また、**GATA2** がヒスタミン合成酵素遺伝子座に直接結合すること、さらに **GATA2** はヒスタミンと関連する種々のサイトカインを制御することを明らかにした。こちらについては、**GATA2** の **RNA-seq** など現在解析しており、分子機序等について解析していきたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Moriguchi Takashi, Takai Jun	4. 巻 25
2. 論文標題 Histamine and histidine decarboxylase: Immunomodulatory functions and regulatory mechanisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 443 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 森口 尚、高井 淳	4. 巻 92
2. 論文標題 敗血症性肺傷害時の肺に集積するヒスタミン産生能を持つ好中球の役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 268 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920268	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriguchi Takashi, Takai Jun	4. 巻 25
2. 論文標題 Histamine and histidine decarboxylase: Immunomodulatory functions and regulatory mechanisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 443 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takai J, Ohtsu H, Sato A, Uemura S, Fujimura T, Yamamoto M and Moriguchi T.	4. 巻 2019
2. 論文標題 Lipopolysaccharide-induced expansion of histidine decarboxylase- expressing Ly6G+ myeloid cells identified by exploiting histidine decarboxylase BAC-GFP transgenic mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 15603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598- 019-51716-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 高井淳, 森口尚.	4. 巻 2
2. 論文標題 転写因子 GATA2 と免疫不全症.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 38-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高井淳, 森口尚.	4. 巻 10
2. 論文標題 原発性免疫不全症とヒト GATA2 遺伝子変異.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bio Clinica.	6. 最初と最後の頁 66-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jun Takai, Takashi Shimada, Tadaho Nakamura, James Douglas Engel and Takashi Moriguchi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Gata2 heterozygous mutant mice exhibit reduced inflammatory responses and impaired bacterial clearance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高井淳.
2. 発表標題 GATA2 provoke inflammation and infectious immunity via direct regulation of inflammatory cytokine genes
3. 学会等名 新学術領域研究「予防を科学する炎症細胞社会学」第1回国際シンポジウム。(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井淳.
2. 発表標題 リポ多糖刺激に应答して増加するヒスタミン合成酵素陽性好中球の同定
3. 学会等名 新学術領域研究予防を科学する炎症細胞社会学・2019年若手ワークショップ第1回班会議.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井淳、島田昂志、大津浩、山本雅之、上村聡志、森口尚.
2. 発表標題 ヒスタミン合成酵素レポーターマウスの樹立とリポ多糖刺激に应答して増加するヒスタミン合成酵素陽性好中球の同定
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第85回例会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田昂志、高井淳、上村聡志、山本雅之、森口尚.
2. 発表標題 GATA2ヘテロ欠損マウスの炎症反応イメージング
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第85回例会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井淳, 島田昂志, 上村聡志、山本雅之、森口尚.
2. 発表標題 In vivo imaging of inflammatory status in GATA2 heterozygous mice
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井淳、森口尚、大津浩、山本雅之.
2. 発表標題 ヒスタミン産生細胞レポーターマウスを用いたアレルギー・炎症反応のイメージング
3. 学会等名 新学術領域研究 予防を科学する炎症細胞社会学 第1回班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井淳、森口尚、大津浩、山本雅之.
2. 発表標題 ヒスタミン産生細胞レポーターマウスを用いたアレルギー・炎症反応のイメージング
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井淳、森口尚、大津浩、山本雅之.
2. 発表標題 ヒスタジジン脱炭酸酵素レポーターマウスを用いたアレルギー・炎症反応のイメージングの試み
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井淳、島田昂志、森口尚、大津浩、山本雅之.
2. 発表標題 Histidine decarboxylase transgenic BAC DNA directs histamine producing cell-specific inducible gene expression BAC DNA directs histamine producing cell-specific inducible gene expre
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第84回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井淳、島田昂志、森口尚、大津浩、山本雅之.
2. 発表標題 ヒスチジン脱炭酸酵素レポーターマウスを用いたアレルギー・炎症反応のイメージングの試み
3. 学会等名 In vivoイメージングフォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井淳、島田昂志、森口尚、大津浩、山本雅之.
2. 発表標題 ヒスチジン脱炭酸酵素レポーターマウスを用いたヒスタミン産生細胞のイメージングの試み
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高井淳, 上村聡志, 森口尚.
2. 発表標題 LPS刺激に応答して増加するヒスタミン産生好中球の同定と解析
3. 学会等名 第 93 回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高井淳、島田昂志、上村聡志、森口尚.
2. 発表標題 GATA2 promotes inflammation and confers bacterial clearance via enhancing inflammation-associated genes
3. 学会等名 第 43 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

【プレスリリース】敗血症モデルマウスでヒスタミン産生好中球が増加することを発見  
<https://www.tohoku-mpu.ac.jp/university/news-university/21243/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------