

平成21年 5月12日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790657
 研究課題名（和文）
 転写因子 GATA-2 による間葉系幹細胞から骨髄脂肪細胞への分化制御
 研究課題名（英文）
 Adipocyte differentiation of mesenchymal stem cells is regulated by transcriptional factor GATA2.
 研究代表者
 山本 譲司（YAMAMOTO JYOJI）
 東北大学・病院・助教
 研究者番号：10400376

研究成果の概要：転写因子 GATA-2 は造血幹細胞の維持に重要な転写因子である。今回、GATA-2 の間葉系細胞における機能を解析した結果、GATA-2 の発現抑制により骨髄間葉系細胞が脂肪細胞へ分化することが明らかとなった。これは、GATA-2 が骨髄間葉系細胞の未分化性の維持に働いていることを示すものであり、GATA-2 が間葉系幹細胞からストローマ細胞への分化制御の一翼を担う重要な転写因子であることを示唆している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：間葉系幹細胞・GATA-2

1. 研究開始当初の背景

間葉系幹細胞は、その可塑性から多方面で注目を浴びている細胞であるが、造血におけるその主要な役割は、骨髄における造血細胞以外のストローマ細胞の供給である。このストローマ細胞は多様な形質を持つ細胞からなり、接着分子や液性因子などのシグナルを介して造血細胞の分化増殖を制御している。現時点で、間葉系幹細胞からストローマ細胞への分化制御機構についての詳細は解明されていない。

2. 研究の目的

転写因子 GATA-2 は造血幹細胞の維持に重

要な転写因子であるが、間葉系幹細胞の維持においても重要な転写因子であることが示唆されている。本研究では骨髄におけるストローマ細胞の一つである脂肪細胞への分化に焦点を当て、GATA-2 による間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化制御機構と間葉系幹細胞における GATA-2 遺伝子の発現調節を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウス骨髄由来間葉系幹細胞における GATA-2 の発現異常による分化、造血支持能の変化。

マウス骨髄より in vitro において間葉系幹

細胞を誘導し、得られた間葉系幹細胞での GATA-2 の発現を siRNA 法により抑制し、脂肪細胞分化の変化を解析する。また、GATA-2 の過剰発現による脂肪細胞分化の変化や造血支持能の変化を解析する。

(2) GATA-2 変異マウスにおける骨髄脂肪細胞の分化能の解析

野生型及び GATA-2 ヘテロノックアウトマウスより骨髄脂肪細胞を得て、脂肪細胞特異的形質の相違を検討する。

(3) 間葉系幹細胞における GATA-2 遺伝子の発現調節解析

GATA-2 遺伝子の造血組織での発現に重要とされている転写開始点から約 3kb 上流の制御領域を中心に、間葉系幹細胞における GATA-2 の転写調節機構を解析する。

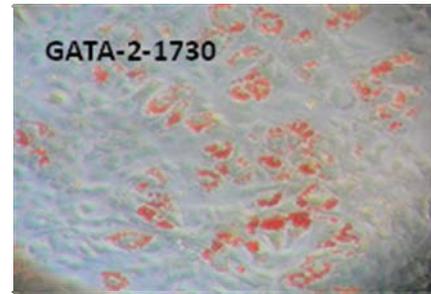
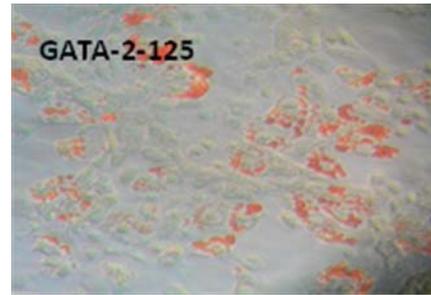
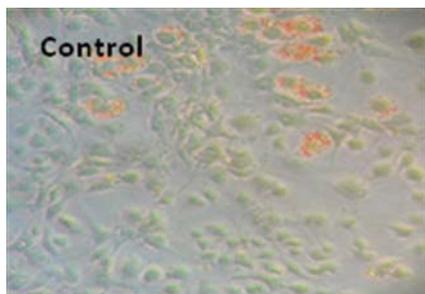
(4) 脂肪細胞特異的遺伝子の GATA-2 遺伝子による発現調節解析

脂肪細胞特異的遺伝子の転写調節領域に存在する GATA 配列に GATA-2 が結合し得るかどうか、EMSA, CHIP アッセイにて解析する。

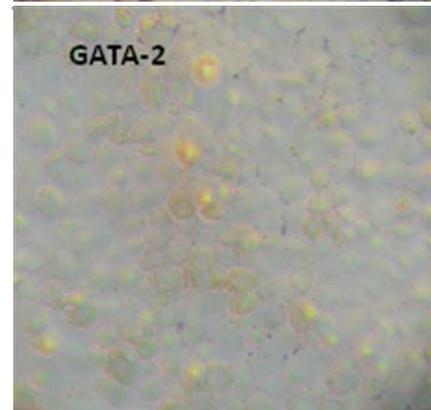
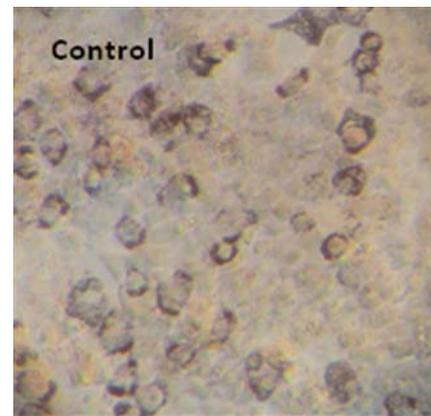
4. 研究成果

マウス骨髄からの primary culture による骨髄間葉系幹細胞の誘導条件の確立が極めて困難であるため、方法 a) の実験についてはマウス骨髄脂肪前駆細胞株 (TBR343) を用いて解析を行った。その結果、siRNA を用いて TBR343 細胞に GATA-2 の発現を抑制したところ、脂肪滴形成や脂肪細胞特異的遺伝子の発現が増強が認められ、GATA-2 の発現抑制が、脂肪細胞への分化を促進することが明らかとなった (図1)。

一方、GATA-2 発現ベクター導入により GATA-2 の発現を亢進させたところ、逆に脂肪細胞への分化が抑制された (図2)。これらの結果は、GATA-2 が骨髄間葉系細胞において未分化性の維持に機能していることを示唆している。また、方法 (3), (4) については間葉系幹細胞の GATA-2 遺伝子の発現制御を解析するために、細胞導入用の GATA-2 遺伝子プロモーターのコンストラクトを作成中である。



(図1)



(図2)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

① Ohguchi H, Sugawara T, Ishikawa I, Okuda M, Tomiya Y, Yamamoto J, 他 5 名

A retrospective analysis of bortezomib therapy for Japanese patients with relapsed

or refractory multiple myeloma: beta2-microglobulin associated with time to progression.

Int J Hematol. 2009 Apr;89(3):342-347. 査読有

② Yamada MF, Miyamura K, Fujiwara T, Kohata K, Okitsu Y, Ohguchi H, Yamamoto J, 他 5 名

Myeloablative cord blood transplantation for adults with hematological malignancies using tacrolimus and short-term methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis: single-institution analysis.

Transplant Proc. 40:3637-3642,2008 査読有

③ Fujiwara T, Ishizawa K, Kohata K, Yamamoto J, 他 4 名

Aggressive B-cell lymphoma with dual surface immunoglobulin light-chain expression.

Intern Med. 2007;46(17):1458-1461. 査読有

④ Yokoyama H, Yamada MF, Ishizawa K, Yamamoto J, 他 5 名

Successful treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma with unrelated cord blood transplantation.

Tohoku J Exp Med. 2007 Apr;211(4):395-399. 査読有

[学会発表] (計 2 1 件)

1. 三浦由希子、木幡桂、山本譲司、石澤賢一、亀岡淳一、一迫玲、張替秀郎

宮城県における悪性リンパ腫の調査研究

(日本臨床腫瘍学会 名古屋 2009. 3. 19)

2. 中寫真治、市川聡、鈴木真紀子、沖津庸子、木幡桂、福原規子、大西康、山本譲司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎、一迫玲

診断に難渋し、bortezomib が奏効した形質細胞性白血病の一例

(日本血液学会東北地方会 仙台 2009. 2. 22)

3. 中寫真治、市川聡、鈴木真紀子、沖津庸子、木幡桂、福原規子、大西康、山本譲司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎、一迫玲

診断に難渋し、bortezomib が奏効した形質細胞性白血病の一例

(日本血液学会東北地方会 仙台 2009. 2. 22)

4. 市川聡、木幡桂、沖津庸子、大西康、山本譲司、山田実名美、鈴木宗三、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎

S 状結腸癌に合併した後天性血友病の 1 例

(日本内科学会東北地方会例会 仙台 2009. 2. 21)

5. 鈴木真紀子、大西康、市川聡、中寫真治、

高橋太郎、沖津庸子、木幡桂、山本譲司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎
Reduced-intensity Conditioning を用いて拒絶方向 HLA 血清学的二座不一致ドナーから末梢血幹細胞移植を施行した骨髓異形成症候群の一例

(日本造血幹細胞移植学会総会 札幌 2009. 2. 5)

6. 市川聡、中寫真治、鈴木真紀子、高橋太郎、井上あい、沖津庸子、木幡桂、藤原享子、福原規子、大西康、山本譲司、山田実名美、石澤賢一、佐々木治、遠宮靖雄、原崎頼子、奥田光崇、亀岡淳一、張替秀郎

東北大学グループで施行した寛解期 Philadelphia 染色体陽性急性リンパ性白血病に対する同種臍帯血移植成績—非血縁者間同種骨髓移植との比較

(日本造血幹細胞移植学会総会 札幌 2009. 2. 5)

7. 大西康、鈴木真紀子、市川聡、中寫真治、高橋太郎、沖津庸子、木幡桂、山本譲司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎
自家末梢血幹細胞移植後再燃ホジキンリンパ腫に対して Reduced intensity conditioning を用いて非血縁者間臍帯血移植を施行した一例

(日本造血幹細胞移植学会総会 札幌 2009. 2. 5)

8. 山本譲司、石澤賢一、五十嵐和彦、一迫玲、張替秀郎

濾胞性リンパ腫における転写抑制因子 BACH2 の発現

(日本癌学会 名古屋 2008. 10. 28)

9. 中寫真治、市川聡、鈴木真紀子、高橋太郎、沖津庸子、大西康、山本譲司、藤原実名美、石澤賢一、高川真徳、亀岡淳一、張替秀郎

APL 治療後に発症した monosomy 7 を有する治療関連 MDS の 2 例

(日本血液学会総会 京都 2008. 10. 10)

10. 高橋太郎、沖津庸子、大西康、鈴木真紀子、山本譲司、山田実名美、馬淵洋、松崎有未、亀岡淳一、張替秀郎

同種末梢血幹細胞移植施行 7 年後にドナー由来の再生不良性貧血を発症した 1 例

(日本血液学会総会 京都 2008. 10. 10)

11. 小倉美知則、石澤賢一、飛内賢正、伊藤国明、森島泰雄、安藤潔、山本譲司、渡辺隆、内田俊樹、中田匡信、林正樹、堀田知光
再発・難治性 indolent B-NHL に対する経口フルダラビンとリツキシマブ併用の多施設共同臨床第 II 相試験

(日本血液学会総会 京都 2008. 10. 10)

12. 市川聡、中寫真治、鈴木真紀子、高橋太郎、沖津庸子、木幡桂、大西康、山本譲司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎、一迫玲

腎移植後に発症したリンパ増殖性疾患 (PTLD) の3例

(日本血液学会東北地方会 秋田 2008.9.20)

13. 山本讓司、市川聡、白井剛志、中篤真治、鈴木真紀子、高橋太郎、田島結実、井上あい、三浦由紀子、沖津庸子、木幡桂、藤原亨、福原規子、大西康、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎

東北大学病院における慢性期 CML に対する imatinib の治療成績

(日本遺伝子診療学会大会 仙台 2008.8.2)

14. 鈴木真紀子、高橋太郎、大西康、山本讓司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎、木内嘉孝、下瀬川徹

クローン病の経過中に急性骨髄性白血病を発症した一例

(日本内科学会東北地方会 仙台 2008.6.21)

15. 山本讓司、山田実名美、鈴木真紀子、井上あい、大口裕人、藤原亨、阿部正理、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎

GVHD予防に tacrolimus 及び短期 MTX を用いた骨髄破壊的臍帯血移植後の慢性 GVHD

(日本造血細胞移植学会総会 大阪 2008.2.29)

16. 高橋太郎、井根省二、鈴木真紀子、井上あい、大口裕人、藤原亨、阿部正理、大西康、福原規子、山本讓司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎

歩行時息切れを契機に診断された多発性筋炎を伴う慢性GVHDの1例

(日本造血細胞移植学会総会 大阪 2008.2.29)

17. 鈴木真紀子、井上あい、高橋太郎、大口裕人、阿部正理、山本讓司、山田実名美、石澤賢一、亀岡淳一、張替秀郎

著名な肺浸潤を認めたATLリンパ腫型の一例
(日本血液学会東北地方会 仙台 2008.2.18)

18. 阿部正理、鈴木真紀子、大口裕人、山本讓司、山田実名美、亀岡淳一、張替秀郎

維持透析中に発症したAML-M0の1例

(日本内科学会東北地方会 仙台 2008.2.18)

19. 木幡桂、太田一成、藤原亨、山本讓司、山田実名美、佐藤和重、関口悟、石澤賢一、張替秀郎、亀岡淳一

生体肝移植後に重症自己免疫症溶血性貧血

(AIHA)を発令した1例

(日本血液学会総会 横浜 2007.10.12)

20. 山田実名美、山本讓司、鈴木真紀子、井上あい、沖津庸子、高橋太郎、阿部正理、木幡桂、石澤賢一、張替秀郎、藤原一男、亀岡淳一

白血病中枢神経再発治療後に非血縁者間同種骨髄移植を施行し進行性の白室脳症を呈した一例

(日本血液学会総会 横浜 2007.10.12)

21. 沖津庸子、高橋伸一郎、峯岸直子、亀岡淳一、山本雅之、張替秀郎

GATA-2 による間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化制御 (日本血液学会総会、横浜 2007.10.12)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 讓司 (YAMAMOTO JYOJI)

東北大学・病院・助教

研究者番号：10400376

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()