

令和元年6月18日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05147

研究課題名(和文)尿細管細胞機能変換を介した腎内炎症環境制御機構の解明

研究課題名(英文)Proinflammatory role of renal collecting duct cells in kidney disease

研究代表者

森口 尚(MORIGUCHI, Takashi)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：10447253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性疾患の病態形成には、炎症性サイトカイン遺伝子群の産生制御機構が深く関わる。我々は、転写因子GATA2がマスト細胞や、その他の骨髄系炎症細胞、腎尿細管などの様々な細胞で炎症性サイトカイン遺伝子群の発現を正に制御し、炎症性疾患への感受性を規定することを明らかにした。さらに新規に同定したGATA因子阻害剤であるミトキサントロンには、炎症性サイトカインレベルを減少させ、腎臓病誘導に対する予防効果および治療効果があることを見出した。これらの結果から、薬剤的なGATA因子抑制が組織内での炎症性サイトカイン誘導を抑制し、臓器障害を軽減する治療標的となると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性疾患やアレルギー疾患の患者数は増加傾向にあり、多角的な治療戦略の開発が期待されている。既存の治療薬として副腎皮質ステロイドなどの副作用を伴う薬剤や、薬価の高い生物学的製剤などがあげられるが、これらに替わる新薬の開発や、既存薬の再開発は重要な課題である。我々がGATA因子阻害剤として見出したミトキサントロンは、抗腫瘍薬として用いられてきた既存薬である。従ってヒトへの使用は可能であり、医療経済的にも問題は少ない。我々が示してきたようにミトキサントロンが顕著な抗炎症効果をみせることから、その適応を拡大し、新規作用機序による抗炎症薬、抗アレルギー薬として用いることも可能になると考えている。

研究成果の概要(英文)：Epigenetic regulation of inflammatory cytokine gene loci plays fundamental roles for etiological basis of inflammatory diseases. We found that zinc finger transcription factor GATA2 activates expression of a series of inflammatory cytokine genes in a variety of inflammatory cells and renal tubules, and promotes progression of inflammatory and allergic diseases. Our newly identified GATA inhibitor, mitoxantrone, specifically diminishes the activity of GATA factors and thereby reduces inflammatory cytokine production and protects tissues from inflammatory insults. Therefore, we propose that GATA2 can be considered a therapeutic target for inflammatory and allergic diseases.

研究分野：病態医化学

キーワード：GATA因子 炎症性サイトカイン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

炎症性疾患の病態形成には、炎症性サイトカイン遺伝子群の産生制御機構が深く関わる。我々は、マスト細胞や骨髄球系炎症細胞、腎尿細管細胞などの細胞に高発現する転写因子 GATA2 に着目し、GATA2 が炎症性サイトカイン遺伝子群の発現を正に制御し、炎症性疾患への感受性を規定する可能性があると考えた。

### 2. 研究の目的

炎症環境での GATA2 転写因子の機能に着目し、炎症惹起の際の GATA2 転写因子の活性制御機構を明らかにする。さらに、炎症環境下で活性化した GATA2 転写因子が炎症性サイトカイン遺伝子の発現制御を介して、炎症性疾患の病態を調節することを証明する。

### 3. 研究の方法

- (1) 骨髄球系炎症細胞や腎尿細管細胞特異的な GATA2 欠損マウスを作出し、それぞれの細胞系列が関わる組織内炎症環境形成過程での GATA2 の機能を明らかにする。
- (2) 各種炎症細胞での GATA2 の標的遺伝子を網羅的に明らかにし、GATA2 による組織内炎症環境形成のメカニズム解明を目指す。
- (3) GATA2 阻害剤による炎症性疾患治療の分子基盤を確立する。

### 4. 研究成果

本研究を通して、転写因子 GATA2 がマスト細胞やその他の骨髄球系炎症細胞、腎尿細管などの様々な細胞で炎症性サイトカイン遺伝子群の発現を正に制御し、炎症性疾患への感受性を規定することを明らかにした。さらに新規に同定した GATA 因子阻害剤であるミトキサントロンには、炎症性サイトカインレベルを減少させ、腎臓病誘導に対する予防効果および治療効果があることを見出した。これらの結果から、薬剤的な GATA 因子抑制が組織内での炎症性サイトカイン誘導を抑制し、臓器障害を軽減する治療標的となると考えられた。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Hoshino T, Terunuma T, Takai J, Uemura S, Nakamura Y, Hamada M, Takahashi S, Yamamoto M, Engel JD, **Moriguchi T\***. Spiral ganglion cell degeneration-induced deafness as a consequence of reduced GATA factor activity. *Genes Cells*. 2019 May 29. doi: 10.1111/gtc.12705. \*corresponding author 査読有り
- ② **Moriguchi T\***, Hoshino T, Rao A, Yu L, Takai J, Uemura S, Ise K, Nakamura Y, Lim KC, Shimizu R, Yamamoto M, Engel JD. A Gata3 3' distal otic vesicle enhancer directs inner ear-specific Gata3 expression. *Mol Cell Biol*. 2018 Aug 20. pii: MCB.00302-18. doi: 10.1128/MCB.00302-18. \*corresponding author 査読有り
- ③ Yu L, **Moriguchi T\***, Kaneko H, Hayashi M, Hasegawa A, Nezu M, Saya H, Yamamoto M, Shimizu R. Reducing inflammatory cytokine production from renal collecting duct cells by inhibiting GATA2 ameliorates acute kidney injury. *Mol Cell Biol*. 2017 Oct 27; 37(22) pii: MCB.00211-17. doi: 10.1128/MCB.00211-17. \*corresponding author 査読有り
- ④ Yu L, Takai J, Otsuki A, Katsuoka F, Suzuki M, Katayama S, Nezu M, Engel JD, **Moriguchi T**, Yamamoto M. Derepression of the DNA methylation machinery of Gata1 gene triggers the differentiation cue for erythropoiesis. *Mol Cell Biol*. 2017 Mar 31; 37(8). pii: MCB.00592-16. doi: 10.1128/MCB.00592-16. Print 2017 Apr 15. 査読有り
- ⑤ **Moriguchi T\***, Yu L, Otsuki A, Ainoya K, Yamamoto M, Engel JD. Gata3 hypomorphic mutant mice rescued with a YAC transgene suffer a glomerular mesangial cell defect. *Mol Cell Biol*. 2016 Aug 12;36(17):2272-81. doi: 10.1128/MCB.00173-16. \*corresponding author 査読有り
- ⑥ Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, Tanaka N, **Moriguchi T**, Motohashi H, Nakayama K, Yamamoto M. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun*. 2016 May 23; 7:11624. doi: 10.1038/ncomms11624. 査読有り
- ⑦ Miyai M, Hamada M, **Moriguchi T**, Takahashi S and Kataoka K. Transcription Factor MafB Coordinates Epidermal Keratinocyte Differentiation. *J Invest Dermatol*. 2016 May 18. pii: S0022-202X(16)31249-0. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.088. 査読有り
- ⑧ Satoh H, **Moriguchi T\***, Saigusa D, Baird L, Yu L, Ebina M, Shibata T and Yamamoto M. NRF2

prevents cancer initiation by intensifying host defense systems, while accelerating cancer cell growth in chemical-induced lung carcinogenesis. *Cancer Research*. \*corresponding author 2016 May 15;76(10):3088-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1584. 査読有り

〔学会発表〕（計 15 件）

- ① 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（ポスター発表）. 第 41 回日本分子生物学会年会. 2018 年 11 月 28-29 日. パシフィコ横浜. 高井淳、島田昂志、森口尚、大津浩、山本雅之.
- ② 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（ポスター発表）. 高井淳、島田昂志、森口尚、大津浩、山本雅之. In vivo イメージングフォーラム 2018. The Grand Hall (品川). 2018 年 10 月 19 日.
- ③ 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（ポスター発表）. 高井淳、島田昂志、森口尚、大津浩、山本雅之. 第 91 回日本生化学会大会. 国立京都国際会館. 2018 年 9 月 24-26 日.
- ④ 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（ポスター発表）. 高井淳、森口尚、大津浩、山本雅之. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会. 幕張メッセ. 2018 年 6 月 21-24 日.
- ⑤ Histidine decarboxylase transgenic BAC DNA directs histamine producing cell-specific inducible gene expression（ポスター発表） 高井淳、森口尚、大津浩、山本雅之. 日本生化学会東北支部第 84 回例会・シンポジウム. 岩手医科大学矢巾キャンパス. 2018 年 5 月 19 日.
- ⑥ GATA2 によるサイトカイン産生亢進を介した炎症促進メカニズム. 森口 尚. 新学術領域予防を科学する炎症細胞社会学 班会議. 富山国際センター. 2018 年 5 月 14 日.
- ⑦ 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（ポスター発表）高井淳、森口尚、大津浩、山本雅之. 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. 富山. 2018 年 5 月 14 日
- ⑧ 副腎髄質交感神経系での Zn フィンガー型転写因子 GATA2 の生理機能（ポスター発表）浅香智美, 河合佳子, 森口尚 第 41 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 2018 年 11 月 18 日
- ⑨ A Gata3 3' distal otic vesicle enhancer directs inner ear-specific Gata3 expression. 森口尚, 山本雅之, エンゲル ジェームスダグラス, 第 41 回 日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜. 横浜, 2018 年 11 月 30 日（ポスター発表）
- ⑩ 腎集合管細胞での転写因子 GATA2 機能阻害による急性腎障害抑制効果. 森口 尚. 第 91 回日本生化学会年会, 国立京都国際会館, 2018 年 9 月 24 日（口頭・ポスター発表）.
- ⑪ 転写因子 GATA3 の内耳特異的エンハンサー. 森口 尚. 第 84 回日本生化学会東北支部会. 2018 年 5 月 19 日. 盛岡. 岩手医科大学講堂.（ポスター発表）.
- ⑫ Gata3 Hypomorphic Mutant Mice Rescued with a Yeast Artificial Chromosome Transgene Suffer a Glomerular Mesangial Cell Defect. 森口尚, 山本雅之, エンゲル ジェームスダグラス, 第 39 回 日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜. 横浜, 2016 年 11 月 30 日（ポスター発表, 1LBA-053）
- ⑬ 抗酸化ストレス転写因子 Nrf2 過剰発現マウスの著明な肺発癌抑制能を誘導する機構. 佐藤大希, 森口 尚, 六反 啓文, 海老名 雅人, 柴田 龍弘, 山本 雅之. 第 75 回 日本癌学会学術総会. 分子生物学会年会, パシフィコ横浜. 横浜, 2016 年 10 月 7 日（ポスター発表, P-2018）
- ⑭ 転写因子 GATA3 低発現マウスはメサンギウム増殖性糸球体腎炎を呈する. 森口尚, 于磊, 大槻晃史, 山本雅之. エンゲル ジェームスダグラス, 第 89 回生化学会大会, 仙台国際センター・東北大学川内北キャンパス, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日（ポスター発表, 3P-218）
- ⑮ 腎集合管細胞での転写因子 GATA2 欠失により得られる急性腎障害予防効果のメカニズム解明. 于磊, 森口 尚, 清水律子, 山本雅之. 日本生化学会東北支部 第 82 回例会, 弘前大学医学部基礎大講堂, 弘前, 2016 年 5 月 21-22 日

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔プレスリリース〕

2018年9月11日「遺伝性感音難聴が発生する仕組みを発見-感音難聴原因遺伝子の内耳特異的発現制御メカニズムの解明」 東北医科薬科大学

2017年9月14日「腎組織の炎症を抑制することによる新規腎臓病治療薬の開発」東北大学医学系研究科、メディカル・メガバンク機構、AMED、日経バイオテック

2017年2月7日「赤血球分化開始の分子機構を解明-赤血球分化誘導因子の脱抑制が鍵-」東北大学医学系研究科、メディカル・メガバンク機構、日経バイオテック

〔その他〕

ホームページ等

「医化学教室ホームページ」<https://www.dmbc-tmpu.com/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。