

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07388

研究課題名(和文) マスト細胞と好酸球除去による新規喘息治療法の開発

研究課題名(英文) Selective ablation of mast cells and eosinophils by GATA factor inhibition for asthma therapy

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：GATA2はマスト細胞、好酸球や血管内皮細胞の分化・維持に必須の転写因子である。我々はGATA2が多くのサイトカイン・ケモカイン遺伝子群の発現を正に制御することを明らかにした。GATA2ヘテロ欠損マウスでは細菌感染によるサイトカイン誘導は減弱するが、細菌除去能が障害されていた。GATA2阻害剤を用いた解析では、細菌内毒素刺激による炎症性サイトカイン産生が抑制されることがわかった。したがってGATA2はサイトカイン産生を支持し感染防御に寄与する機能があることがわかった。GATA2阻害剤は抗炎症剤として期待が持てると思われるが、GATA2阻害による易感染性の誘導に注意する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転写因子GATA2はヒト遺伝性免疫不全症の原因遺伝子として知られていた。我々の解析からGATA2は炎症性サイトカイン産生誘導の鍵遺伝子であることが明らかとなり、GATA2欠損マウスではこれらサイトカイン産生が抑制されることにより、易感染性に陥ることがわかった。一方、GATA2欠損マウスでは炎症刺激への反応が減弱しているため、サイトカインストームを起こしにくい特徴もあった。さらに既存のGATA2阻害剤は炎症性サイトカイン産生を抑制する機能があることがわかった。これらの結果から、易感染性の併発に注意しつつGATA2阻害剤を用いれば、抗炎症剤としての期待が持てると思われた。

研究成果の概要(英文)：GATA2 plays a crucial role in maintenance of multiple types of inflammatory cells. We demonstrated that GATA2 positively regulates numerous cytokine and chemokine expression. GATA2 heterozygous deficient mice exhibited an attenuated inflammatory response upon infectious stimulus, whereas the mice showed diminished clearance of pathogenic bacteria. GATA2 inhibitory drug suppressed inflammatory response upon bacterial endotoxin stimulus. Given these, the GATA2 inhibitor would serve as a hopeful anti-inflammatory drug candidate, while we need to pay careful attention to possible immune suppressive effects.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：GATA2 炎症性サイトカイン 免疫不全症 感染症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

GATA2 はマスト細胞、好酸球、腎尿細管細胞および血管内皮細胞等で高発現し、細胞の増殖維持・分化に必須の転写因子である。我々や他のグループの報告から、GATA2 は炎症惹起に関わる一方で、ヒト GATA2 のヘテロ欠損例は原発性免疫不全症を引き起こし、様々な弱毒病原微生物に対する易感染性を示すことがわかった。これらのことから、GATA2 は炎症惹起と生体の感染防御過程で重要な機能を持つ因子だと考えられるが、GATA2 が炎症環境で制御する下流標的遺伝子や詳細な分子機序は明らかではない。

2. 研究の目的

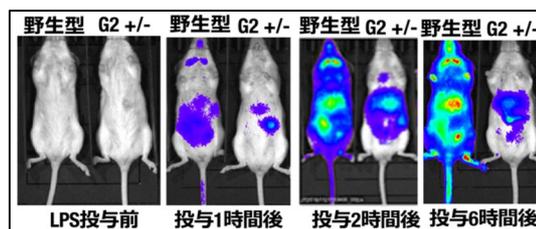
我々のこれまでの研究から、GATA2 は腎尿細管で炎症関連遺伝子を制御することが明らかとなった。他の細胞種での GATA2 の炎症誘導能は未解析である。炎症反応は生体が病原微生物を排除する際に起こる生体反応である。GATA2 が炎症反応および病原微生物に対する免疫防御反応においてどのような役割を担うのかを解明し、さらに炎症・アレルギー疾患に対する治療法開発の分子基盤確立を目指す、以下の研究を進めた。

3. 研究の方法

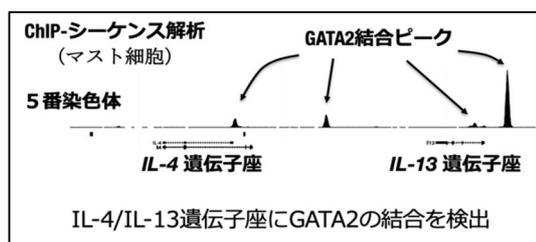
Gata2 ヘテロ欠損マウスと炎症モニターマウスである *hIL-6Luc* マウス(炎症性サイトカインであるヒト *IL-6* 遺伝子座にルシフェラーゼレポーター遺伝子をつないだトランスジェニックマウス)を交配させた。得られたマウスに細菌内毒素であるリポ多糖(LPS)投与および多菌性腹膜炎を誘導する盲腸結紮穿孔(CLP)を行い、炎症反応の変化をインビボイメージングシステム、サイトカインのマルチプレックス解析等で検討した。GATA2 が高発現するマスト細胞株に対して LPS を処理して ChIP-シーケンス解析を行い、炎症刺激時に GATA2 がどのような遺伝子を制御するか解析した。また GATA2 欠損マウスよりマスト細胞を樹立し、どのような遺伝子の発現が影響を受けるか RNA シーケンスによる網羅的解析を行った。我々が同定した GATA2 選択的阻害剤(ミキサントロン)を用いて GATA2 機能を阻害した場合に、GATA2 制御下にある遺伝子群の発現レベルがどのように影響を受けるか検討した。

4. 研究成果

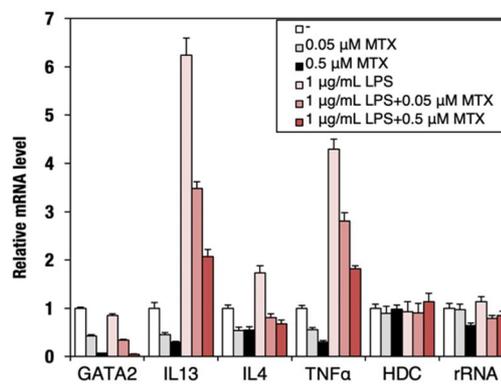
野生型と比較して *Gata2* ヘテロ欠損マウスでは炎症反応が抑制されていた(右図)。また CLP 誘導時の腹腔内細菌コロニー数は顕著に増大していた。したがって GATA2 は敗血症モデルにおいて炎症惹起と細菌感染防御を支持する機能を持ち、*Gata2* ヘテロ欠損マウスでは感染防御能が障害されることがわかった。



マスト細胞株である MEDMC-BRC6 細胞を用いた GATA2 の ChIP-シーケンス解析では、GATA2 が様々な炎症関連遺伝子群の制御領域に結合することが示された(右図)。GATA2 欠損マスト細胞の RNA シーケンス解析では、これら炎症関連遺伝子群の発現レベルが減弱することがわかった。これらの結果から GATA2 は複数の炎症関連遺伝子群の発現を正に制御することにより、感染時の炎症惹起を支持する可能性が示唆された。



ミキサントロンにて GATA2 機能を阻害した場合に、GATA2 制御下にある炎症関連遺伝子群の発現レベルが顕著に減弱した(右図)。これらのデータから、GATA2 は炎症性サイトカイン等の炎症関連因子群を誘導することで炎症惹起を支持すると考えられた。ミキサントロンは抗がん剤としてすでに承認を受け実臨床で用いられている薬剤である。我々の結果から、ミキサントロンは抗炎症薬として有用である可能性があり、副作用を見極めながらドラッグ・リポジショニングにより適応拡大を検討する余地があると考えられた。



ミキサントロンは用量依存的に炎症性サイトカイン発現を抑制する

近代社会にあっても感染症は、我々の生活を脅かす大きな脅威となっている。そして炎症過剰亢進とサイトカインストームが、コロナウイルス肺炎重篤化の主な原因であることはよく知られた事実である。また自己免疫疾患を中心とする慢性炎症性疾患の罹患率も上昇している。我々の解析から GATA2 阻害剤に抗炎症薬としての効果があることが示された。動物実験の結果から遺伝的 GATA2 欠損は免疫不全に陥ることがわかった。したがって感染症の併発に留意しながら GATA2 阻害剤を抗炎症薬として用いることで、各種炎症疾患の症状軽減に寄与することも可能と考えている。



したがって感染症の併発に留意しながら GATA2 阻害剤を抗炎症薬として用いることで、各種炎症疾患の症状軽減に寄与することも可能と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Uemura Satoshi, Moriguchi Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Pleiotropic roles of N-glycans for enzyme activities and stabilities of MIPC synthases, Csh1 and Sur1/Csg1, in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 -
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 Watanabe Asaka Tomomi, Hayashi Moyuru, Uemura Satoshi, Takai Jun, Suzuki Akane, Moriguchi Takashi, Kawai Yoshiko	4. 巻 26
2. 論文標題 GATA2 participates in the recanalization of lymphatic vessels after surgical lymph node extirpation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 474 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12852	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 -
1. 著者名 Takai Jun, Shimada Takashi, Nakamura Tadahito, Engel James Douglas, Moriguchi Takashi	4. 巻 24
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 102836 ~ 102836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102836	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
1. 著者名 Satoh Hironori, Arai Yasuhito, Furukawa Eisaku, Moriguchi Takashi, Hama Natuko, Urushidate Tomoko, Totoki Yasushi, Kato Mamoru, Ohe Yuichiro, Yamamoto Masayuki, Shibata Tatsuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Genomic landscape of chemical-induced lung tumors under Nrf2 different expression levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgac041	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 -

1. 著者名 Moriguchi Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Development and Carcinogenesis: Roles of GATA Factors in the Sympathoadrenal and Urogenital Systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 299 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9030299	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 -

1. 著者名 Watanabe Asaka Tomomi, Hayashi Moyuru, Engel James Douglas, Kawai Yoshiko, Moriguchi Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 GATA2 functions in adrenal chromaffin cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 607-614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12795	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

1. 著者名 Takai Jun, Ohtsu Hiroshi, Sato Atsushi, Uemura Satoshi, Fujimura Tsutomu, Yamamoto Masayuki, Moriguchi Takashi	4. 巻 9
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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino Tomofumi, Terunuma Tsumoru, Takai Jun, Uemura Satoshi, Nakamura Yasuhiro, Hamada Michito, Takahashi Satoru, Yamamoto Masayuki, Engel James Douglas, Moriguchi Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Spiral ganglion cell degeneration induced deafness as a consequence of reduced GATA factor activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 534 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12705	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

1. 著者名 Moriguchi Takashi、Takai Jun	4. 巻 0
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 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高井 淳, 貝山弘将, 城田祐子, 森口尚	4. 巻 5
2. 論文標題 転写因子 GATA2 の遺伝子変異に伴う免疫不全症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 642-647
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 森口 尚、高井 淳	4. 巻 92
2. 論文標題 敗血症性肺障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) なし	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 -

1. 著者名 高井 淳、森口 尚	4. 巻 35
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 69-72
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 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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高井淳, 大森慎也, 大根田絹子, 上村聡志, 森口尚.
2. 発表標題 転写因子GATA2は炎症関連遺伝子を制御する
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第88回例会・シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高井淳, 森口尚
2. 発表標題 HDC レポーターマウスの樹立と炎症刺激に应答して増加するヒスタミン産生好中球の解析
3. 学会等名 第 23 回日本ヒスタミン学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高井淳, 大森慎也, 大根田絹子, 上村聡志, 山本雅之, 森口尚.
2. 発表標題 炎症制御因子としての GATA2
3. 学会等名 第 94 回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高井淳, 島田昂志, 中村正帆, James Douglas Engel, 森口尚
2. 発表標題 写因子 GATA2 のヘテロ変異マウスは炎症反応 と細菌排泄能の低下を示す
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第 87 回例会・シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高井淳, 上村聡志, 森口尚
2. 発表標題 LPS刺激に应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 森口尚
2. 発表標題 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
3. 学会等名 新学術領域 予防を科学する炎症細胞社会学 班会議. (招待講演)
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 2. ヒスタミン合成酵素レポーターマウスの樹立とトリボ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モニターリング
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 浅香智美、河合佳子、森口尚
2. 発表標題 副腎髄質交感神経系でのGATA2機能解析
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、島田昂志、大津浩、山本雅之、上村聡志、森口尚
2. 発表標題 GATA2 provokes inflammation and infectious immunity via direct regulation of inflammatory cytokine genes
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 鈴木 紅音、浅香 智美、林 もゆる、高井 淳、上村 聡志、森口 尚、河合 佳子
2. 発表標題 リンパ節切除後の再疎通現象におけるGata2遺伝子の及ぼす影響について
3. 学会等名 第51回 東北生理談話会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北医科薬科大学医学部医化学教室
<https://www.dmbc-tmpu.com>

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
研究協力者	高井 淳 (Takai Jun) (80760587)		
研究協力者	上村 聡志 (Uemura Satoshi) (10399975)		

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			
米国	University of Michigan			