転写因子GATA2と免疫不全症

GATA2 and Immunodeficiency disease

東北医科薬科大学 医学部 医化学教室
Division of Medical Biochemistry
Tohoku Medical and Pharmaceutical University

高井 淳（たかい じゅん）・森口 尚（もりぐち たかし）
Jun Takai　Takashi Moriguchi

高井 淳
2004年 東北大学 保健学科 検査技術科学専攻
'08年 東北大学 医学系研究科 医科学専攻修士課程
'10年 東北大学 医学系研究科 医科学専攻博士課程
'14年 グラクソ・スミスクライン開発本部メディカルアフェアーズ部門
'17年 東北医科薬科大学 医学部 医化学教室 助教

Key words GATA2，免疫不全症，炎症

Abstract

転写因子GATA2は造血系の発生・維持に必須の転写因子だが，近年は単球や樹状細胞の欠損を伴う免疫不全症の原因遺伝子としても注目されている。しかし，GATA2の機能異常により免疫不全を招く分子メカニズムについては不明な点が多い。我々はGATA2が炎症性サイトカインやケモカインの遺伝子発現を増加させることで，炎症を促進させることを見出した。この結果から，GATA2機能異常に伴う免疫不全の根底には，サイトカイン・ケモカインの発現低下に起因する病原微生物防御機構の破綻があると考え研究を進めている。

◆◆◆

はじめに

原発性免疫不全症は，遺伝的な要因により免疫細胞が正常に機能しないことで感染症を繰り返す疾患である。従来はT細胞系およびB細胞系に異常がある疾患や抗体不全を呈する疾患などが知られていたが，近年では樹状細胞や単球の欠損を特徴とするDendritic Cell, Monocyte, B and NK Lymphoid deficiency（DCML欠損症）や，Monocytopenia and Mycobacterial infection（MonoMAC）症候群が報告され，メディアに取り上げられるなど知名度も向上し，論文数も年々増加している。そこで本総説ではDCML欠損症とMonoMAC症候群，さらにこれらの原因遺伝子である*GATA2*を中心に我々の研究結果を踏まえ概説したい。

1. GATA2関連免疫不全症；DCML欠損症とMonoMAC症候群

原発性免疫不全症は遺伝的な要因により免疫系細胞の機能が低下する疾患である。近年では140以上の遺伝子異常が同定され，200以上の病型が知られるなど非常に多岐にわたっている[1]。原発性免疫不全症の発生頻度は出生10万あたり2～3人とされており，2012年5月に公表された原発性免疫不全症候群に関する調査研究よると，本邦では抗体不全を呈する疾患が40％と最も多い[1]。一方で単球や樹状細胞の欠損を伴う免疫不全疾患や，その原因遺伝子についての報告は限られていた。

2010年に，単球減少（Monocytopenia）と抗酸菌（Maycobacterium Avium Complex：MAC）に対する易感染性を示す新規免疫不全症として，MonoMAC症候群が報告された。続いて2011年には，樹状細胞（Dendritic Cell：DC），単球（Monocyte），B細胞とNK細胞（B and

PROOF

NK Lymphoid cell）の欠損を特徴とするDCML欠損症が報告された[2) 3)]。これらの疾患には症状の多様性はあるものの，いずれの患者も感染症を繰り返す免疫不全症であり，骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病を発症しやすい点に共通性があった。そこで，原因遺伝子を探索した結果，両疾患ともGATA2と呼ばれる転写因子の遺伝子に生殖細胞系列変異があることが報告された[4) 5)]。さらに，2011年には原発性リンパ浮腫，感音性難聴，免疫異常，骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病を併発するEmberger症候群においてもGATA2の生殖細胞系列変異が発見された[6)]。本邦でも2012年にリンパ浮腫，重症水痘帯状疱疹，サルモネラ感染，呼吸器感染症を併発したMonoMAC症候群の患者にGATA2の変異があることが報告されている[7)]。本総説では，GATA2の生殖細胞系列変異により免疫不全を示すMonoMAC症候群，DCML欠損症などを総称してGATA2関連免疫不全症と定義し，さらに次項でGATA2について解説する。

2. 転写因子GATA2

GATA2は染色体DNA上のGATA配列に結合するGATA転写因子群の1つで，初期造血発生，特に造血幹細胞および造血前駆細胞の増殖と維持に関与することが知られている[8)]。

図1はGATA2による標的遺伝子制御機構と，ヒト*GATA2*遺伝子座および転写制御領域の模式図である。マウスとヒト*GATA2*遺伝子はともにIS（specific）とIG（global）の2つの第一エクソンを有し，ISは血液細胞と神経細胞特異的に転写され，IGは様々な組織でグローバルに転写される[9)]。ISの転写開始点上流－77kb，転写開始点近傍（－3.9kb，－2.8kb，－1.8kb），転写開始点下流+9.5kbには転写制御領域が存在し，*GATA2*遺伝子の発現に寄与している[10)]。また，GATA2は2つのZincフィンガードメインを有しており，C末端側はCフィンガー，N末端側はNフィンガーと呼ばれている。これら2つのフィンガー構造は他のGATA因子間でも高度に保存されている。Cフィンガーは DNA上のGATA配列への結合に必須で，NフィンガーはDNAへの結合安定化と転写共役因子との相互作用に寄与している[11)]。

興味深いことにGATA2関連免疫不全症でみられるGATA2の生殖細胞系列変異は，2つのZincフィンガードメインに集中している[12)]。とくにCフィンガーで発見された生殖細胞系列変異では，*in vitro*の実験によりGATA2のDNA結合能が低下することが示されている[13)]。また，GATA2の生殖細胞系列変異は片側のアリルのみに見つかっている。したがって，GATA2関連免疫不全症はGATA2のハプロ不

PROOF

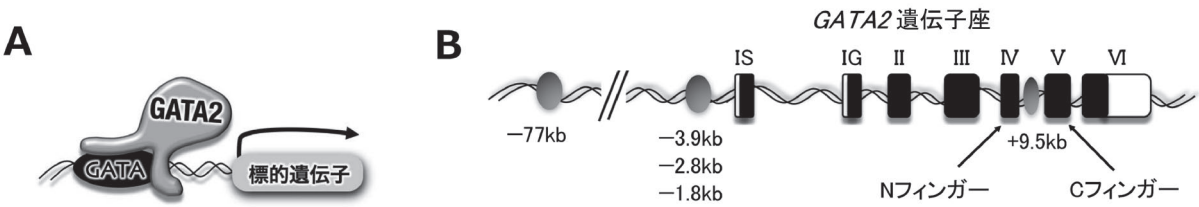

図1　GATA2による標的遺伝子制御機構と*GATA2*遺伝子座の模式図

A：GATA2による標的遺伝子制御機構。GATA2は染色体DNA上のGATA配列に結合し，標的遺伝子の発現を制御する。

B：*GATA2*遺伝子座の模式図。四角はエクソンを示し，黒色が翻訳領域，白色は非翻訳領域を示す。灰色の円形は転写制御領域を示す。第4エクソンと第5エクソンにはDNA結合モチーフであるZincフィンガードメインをコードする領域が含まれ，それぞれNフィンガー，Cフィンガーと呼ばれている。

全により発症すると考えられている。2013 年には *GATA2* 遺伝子の下流 +9.5kb に位置する転写制御領域の変異が MonoMAC 症候群の患者で報告されたため，GATA2 のタンパク質異常に加え，GATA2 の発現量低下によっても GATA2 関連免疫不全症が発症すると考えられる[14]。

3. GATA2 と炎症

GATA2 遺伝子の生殖細胞系列変異は免疫不全の原因となることが示されてきたが，その詳細な分子メカニズムは分かっていない。*GATA2* 遺伝子の発現量は造血前駆細胞では高いレベルにある。そのため *Gata2* ヘテロ欠損マウスの顆粒球・単球系前駆細胞は，野生型マウスと比較して *in vitro* でのコロニー形成能が弱く，同系マウスへの移植実験では顆粒球・単球への分化が障害される[15]。このことから GATA2 関連免疫不全症では樹状細胞・単球前駆細胞の分化障害により，成熟した樹状細胞・単球が減少することで免疫不全を呈すると考えられてきた。しかしながら，GATA2 ヘテロ欠損マウス個体では，これら免疫担当細胞に大きな異常が認められない[16]。この結果は多くの GATA2 ハプロ不全の患者で，免疫不全症発症前の幼少時には血液細胞に異常が検出されにくいことと一致する[17]。*GATA2* 遺伝子の発現量は，最終分化した成熟免疫細胞（樹状細胞，単球，B 細胞，T 細胞，NK 細胞）では非常に少ない。従って，他の細胞系列に発現する GATA2 が，間接的に単球や樹状細胞の維持に寄与している可能性も考えられる。我々は GATA2 のハプロ不全により生じる免疫担当細胞の潜在的な分化障害に加え，何らかのサイトカイン環境の変化が生じることで免疫不全がもたらされるのではないかと推測した。

当教室では，既存の発想にとらわれない視点から GATA2 関連免疫不全症における免疫異常の制御メカニズムについて研究を行っている。GATA2 はこれまで主に初期個体発生や造血幹・前駆細胞での解析が行われてきたが，マウス成体組織での機能解析は限られていた。最近，我々は GATA2 の発現細胞を調べる過程で，GATA2 が腎臓の尿細管に強く発現することを見出した。そこで，GATA2 が腎尿細管において担う機能を明らかにするために，腎尿細管特異的な *Gata2* 欠損マウスを作成し，急性腎障害（Acute Kidney Injury：AKI）のモデルである虚血再灌流腎障害（Ischemia Reperfusion Injury：IRI）を誘導した。その結果，腎尿細管特異的 *Gata2* 欠損マウスは炎症

PROOF

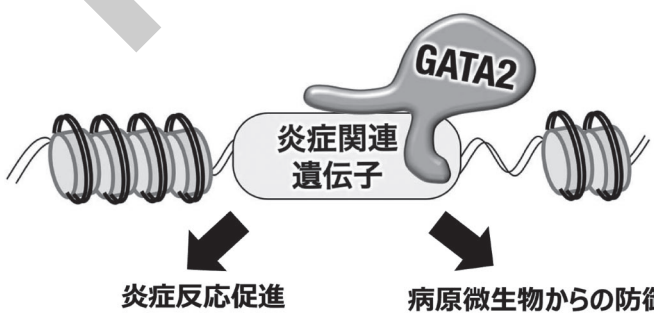

図２　GATA2 による炎症関連遺伝子制御モデル（仮説）

GATA2 は炎症関連遺伝子群（サイトカイン，ケモカイン）の発現レベルを正に制御することで白血球の活性化や遊走を誘導し，炎症反応を促進する。その結果，病原微生物に対する防御機構が働くため，感染症が発症しない。

性サイトカインである Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）やケモカインである C-X-C motif chemokine ligand 10（Cxcl10）の発現が低下することで炎症レベルが減弱し，AKI に対して耐性を持つことが明らかとなった[18]。この結果から，GATA2 は成体マウスにおいて炎症性サイトカインおよびケモカインの遺伝子発現を促進すると考えられた（図2）。炎症性サイトカインおよびケモカインは白血球を活性化させ，組織に浸潤させることで病原微生物に対して防御的に働くと考えられる。したがって，GATA2 ハプロ不全では，免疫担当前駆細胞の潜在的な分化障害に加え，炎症性サイトカイン・ケモカインレベルが低下することで，免疫不全症を発症するのではないかと考えている。興味深いことに，GATA2 は炎症性サイトカインを制御する転写因子である Activator Protein 1（AP-1）や Nuclear Factor-kappa B（NF-kB）と協調的に機能することが報告されており[19][20]，これらの因子と GATA2 が関わる制御メカニズムについても研究を進めている。

おわりに ― 今後の展望

DCML 欠損症や MonoMAC 症候群は根本的な治療方法がなく，症状を改善させるためには造血幹細胞移植が必要となる。我々の研究により，GATA2 機能異常が免疫不全をもたらす詳細な分子メカニズムが解明できれば，新しい分子標的に対する治療法の開発が可能になるかもしれない。一方，仮説どおりに GATA2 が炎症を惹起するメカニズムを解明できれば，GATA2 阻害薬が抗炎症薬として有用であることを証明できると考えている。我々と東北大学の共同研究チームは，化合物ライブラリースクリーニングにより GATA 因子阻害剤を複数得ている。そして同定した阻害剤の 1 つであるミトキサントロンを AKI のモデルマウスに投与すると，腎臓の炎症が抑制されることを見出している[18]。炎症性疾患における GATA2 抑制は病態の改善につながる一方で，長期間にわたる過剰な GATA2 抑制は免疫不全を引き起こす可能性がある。今後はこのような GATA2 の“諸刃の剣”としての機能を明らかにし，研究成果を臨床の場に還元していきたいと考えている。

文献

1）原 寿郎：“総論 原発性免疫不全症候群”，患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説書．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業，原発性免疫不全症候群に関する調査研究班．p4, 2012.
2）Vinh, D. C., *et al.*：Blood 115：1519-1529, 2010.
3）Bigley, V., *et al.*：The Journal of Experimental Medicine 208：227-234, 2011.
4）Hsu, A. P., *et al.*：Blood 118：2653-2655, 2011.
5）Dickinson, R. E., *et al.*：Blood 118：2656-2658, 2011.
6）Ostergaard, P., *et al.*：Nature Genetics 43：929-931, 2011.
7）Ishida, H., *et al.*：Eur J Pediatr 171：1273-1276, 2012.
8）Tsai, F.-Y., *et al.*：Nature 371：221-226, 1994.
9）Minegishi, N., *et al.*：Journal of Biological Chemistry 273：3625-3634, 1998.
10）Shimizu, R. and Yamamoto, M.：Exp Hematol 44：696-705, 2016.
11）Suzuki, M.：Journal of Japanese Biochemical Society 89：391-399, 2017.
12）Hyde, R. K. and Liu, P. P.：Nature Genetics 43：926-927, 2011.
13）Hahn, C. N., *et al.*：Nature Genetics 43：1012-1017, 2011.
14）Hsu, A. P., *et al.*：Blood 121：3830-3837, 2013.
15）Rodrigues, N. P., *et al.*：Blood 112：4862-4873, 2008.
16）Onodera, K., *et al.*：Blood 128：508-518, 2016.
17）Collin, M., *et al.*：British Journal of Haematology 169：173-187, 2015.
18）Yu, L., *et al.*：Molecular and Cellular Biology 37：e00211-00217, 2017.
19）Kumar, Madhu S., *et al.*：Cell 149：642-655, 2012.
20）Masuda, A., *et al.*：The Journal of Immunology 173：5564-5573, 2004.

PROOF