

課題番号 60

転写因子 GATA2 の炎症亢進作用の分子基盤解明

[1] 組織

代表者：森口 尚

(東北医科薬科大学・医学部・医化学教室)

対応者：関根 弘樹

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

高井 淳 (東北医科薬科大学・医学部・医化学教室)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

転写因子 GATA2 は一連の炎症性サイトカイン遺伝子群の発現を活性化し、炎症遷延化や病態悪化に関与することが明らかとなってきた。集合管上皮細胞のみで GATA2 を欠損したマウスでは、急性腎不全のモデルマウスにおいて、腎炎への耐性を示す。また、GATA2 阻害剤の急性腎不全のモデルマウスへの投与は腎炎からの保護効果を発揮する。一方、GATA2 は造血系細胞でエピジェネティック制御を介した遺伝子発現の強固な制御を担う転写因子であることから、GATA2 阻害剤の投与は腎臓での炎症を抑える反面、血球系分化に影響を与えることが危惧される。これを回避するためには血球特異的および集合管特異的な GATA2 分子機構を解明し、より特異的な分子標的を探索することが必須である。そこで本申請では、血球特異的および集合管特異的な GATA2 によるエピジェネティック制御機構を明らかとすることを目標とした (下図)。



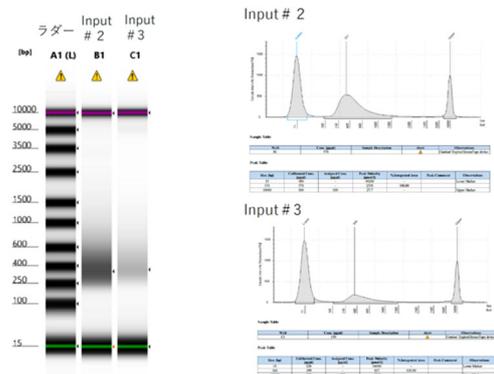
本研究の実施に際して、毎週火曜日に申請代表者と協力者は加齢研に行き、対応者である関根先生とディスカッションを行った。また、コロナ禍においては対面でのディスカッションが難しかったため、メール等でのやりとりを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

GATA2 が炎症環境時にどのようなエピジェネティ

ック制御を担うのかは明らかではない。そこで本年度は血液系の細胞株である BRC6 を用いて、GATA2 の ChIP-seq 解析を行なった。BRC6 を用いて GATA2 のクロマチン免疫沈降を行い、得られた DNA を nanoDrop、Qubit、tapestation4200 で解析して濃度を決定し、NEB NextULTRA II を用いて DNA ライブラリーを調整した (下図)。Input サンプルで適切な DNA ライブラリーが作成できていることを確認したため、サイトカインおよび LPS 刺激の処理を行った BRC6 を用いて GATA2 の DNA ライブラリーを作成し、イルミナの HiSeq2500 でシーケンスを行った。得られたデータは現在解析中である。



(3-2) 波及効果と発展性など

本申請では腎臓の集合管細胞と血球系細胞とのエピジェネティクス制御機構の差異に焦点を絞った解析を提案したが、申請者らの最近の研究から、集合管細胞以外にも線維芽細胞、骨髄球系細胞、血管内皮細胞など炎症環境を構成するさまざまな細胞において、GATA2 は炎症の遷延化・不可逆化に関与する可能性が考えられる。今回の結果により集合管細胞と血球系細胞での GATA2 エピジェネティクス制御機構の差異が観察された場合、他の細胞系列でも同様の解析を行うことで、GATA2 による炎症環境の制御が他の臓器にも応用できると考えられる。また、得られた成果からは GATA2 による炎症部位全体における炎症環境制御という新しいコンセプトを提案することができると考えている。

[4] 成果資料

なし