

## GATA2欠損による肺胞蛋白症の発症機序の解明

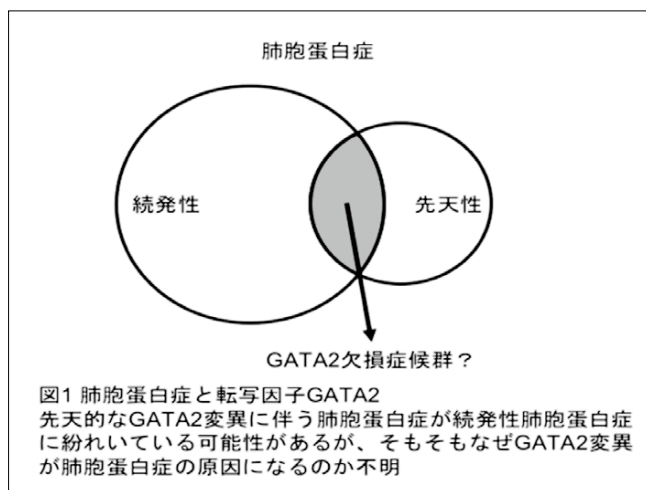
東北大学病院検査部・講師

加藤 浩貴



### 【背景】

肺胞蛋白症は肺にサーファクタントなどの異常なタンパク質（表面活性物質）が蓄積する疾患であり、その病態から3つに分類されている（自己免疫性・続発性・先天性）。自己免疫性肺胞蛋白症の多くはマクロファージの成熟に必要な顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する自己抗体の産生によるマクロファージの機能障害が関与している。一方で、続発性肺胞蛋白症は抗GM-CSF抗体が陰性の肺胞蛋白症であり、その多くが骨髄異形成症候群や白血病（ミエロイド腫瘍）などの血液疾患に合併したものである。その他に、サーファクタントに関連した遺伝子の変異により発症する先天性肺胞蛋白症がある。一方で、造血幹細胞のマスター転写因子であるGATA2の先天的遺伝子変異により発症するGATA2欠損症候群は、その約80%が生涯のうちに骨髄異形成症候群や白血病を発症するという、ミエロイド腫瘍ハイリスク疾患であるとともに、肺胞蛋白症を発症することでも知られている。これらのことから、GATA2が先天性肺胞蛋白症の原因遺伝子の一つである可能性や、ミエロイド腫瘍に続発する続発性肺胞蛋白症の中にGATA2変異症例が隠れている可能性が考えられる（図1）。そこで、本研究では、独自のマウスモデルを使用して、GATA2欠損症候群に伴う肺胞蛋白症の発症機序の解明を行なった。



### 【結果】

まず、マウスの各臓器におけるGATA2の発現解析を行った、その結果、骨髄や胸腺、脾臓、肝臓と比較しても、肺におけるGATA2の発現量が顕著に高いことが明らかとなった。肺組織において、上皮細胞、内皮細胞、造血細胞におけるGATA2の発現解析をmRNAレベルおよびGATA2-Venusマウス（GATA2の発現量をフローサイトメトリーによりタンパク質レベルでモニターできるマウス）を用いたタンパク質レベルでの検討を行ったところ、肺の上皮細胞や造血細胞では、ほとんどGATA2が検出できないのに比較して、内皮細胞で顕著にGATA2が発現していることが確認された。

つづいて、肺の内皮細胞におけるGATA2の働きを明かにすべく、タモキシフェン投与にて内皮細胞特異的にGATA2の欠損を誘導可能なマウスを作製した。本マウスを用いて、GATA2欠損誘導後1ヶ

月での解析を行った。その結果、内皮細胞において実際にGATA2欠損が起きていることを確認できたものの、明かな肺疾患の発症や各種細胞数の変化は認められなかった。そこで、遺伝子発現レベルでの変化を明らかにすべく、野生型マウスおよびGATA2欠損マウスから内皮細胞を分取して、網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、大変興味深いことに、野生型と比較して、GATA2の欠損した内皮細胞では多くの遺伝子発現変化が起きていることが明らかとなった。特に、GATA2の欠損した内皮細胞では細胞増殖関連遺伝子の発現が上昇した一方で、炎症関連遺伝子の発現が低下している可能性が示唆された。

上記の結果からは、肺の内皮細胞におけるGATA2欠損の影響は、短期的には明らかでないものの、長期的には顕在化する可能性が考えられた。そこで、GATA2欠損誘導後、7ヶ月時点での解析を行った。まず、7ヶ月時点の内皮細胞でもGATA2の欠損が維持できているか確認したところ、この時点でも十分にGATA2の欠損が維持されていることが確認できた。これは、造血幹細胞でのGATA2欠損が、その増殖に負の影響を与えるために、GATA2欠損造血幹細胞は、長期的にはGATA2欠損を免れた細胞で置き換わってしまうこととは対照的であり、大変興味深い結果である。一方で、明かな肺疾患の発症は現状認めていない。フローサイトメトリーでは、少数例の解析ながら、野生型マウスと比較して、GATA2欠損マウスでは内皮細胞が増加していることを示唆する所見を得ている。これは、網羅的遺伝子発現解析の結果とも一致する所見であり、GATA2は内皮細胞において、（造血幹細胞とは異なり）その増殖を抑制している可能性が考えられた。

#### 【考察】

今回の研究により、肺の内皮細胞において、GATA2の発現が、その他の臓器と比較しても顕著であることが明らかとなった。また、肺の内皮細胞においてGATA2が、実際に多数の遺伝子の発現を制御している可能性を、世界で初めて確認した。これまでの解析からはGATA2の欠損による明かな肺疾患の発症は認めていないが、遺伝子発現解析結果や長期間の解析結果に基づけば、GATA2が肺の内皮細胞で何か重要な働きをしている可能性は非常に高い。例えば、追加のストレス刺激（感染症、アレルギー、放射線、抗がん剤投与など）を行うことでGATA2の必要性が顕在化する可能性が考えられるため、今後追求していく予定である。さらなる研究により、GATA2欠損症やミエロイド腫瘍に伴う肺胞蛋白症の病態解明を進め、これらの疾患の克服につなげる。