



東北大学



東北メディカル・メガバンク機構  
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION

2017年2月7日  
東北大学大学院医学系研究科  
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

## 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 -

### 【研究のポイント】

- 赤血球誘導因子GATA1の発現が、造血幹細胞で抑制される分子機構を見いだしました。また、造血幹細胞におけるGATA1発現の脱抑制によって、赤血球分化が開始することを実証しました。
- 改変した*Gata1*遺伝子の制御領域を用いて、造血幹細胞でDNA組換え酵素Creを誘導するマウスを樹立しました。このマウスは造血幹細胞における効率的な遺伝子組換えを可能にしました。

### 【研究概要】

東北大学大学院 医学系研究科の 于 磊（う れい）博士研究員（医化学分野）、森口 尚（もりぐち たかし）前講師（医化学分野、現東北医科薬科大学 教授）、鈴木 未来子（すずき みきこ）講師（ラジオアイソトープセンター）、山本 雅之（やまもと まさゆき）教授（医化学分野、兼東北メディカル・メガバンク機構 機構長）らのグループは、赤血球の分化誘導因子であるGATA1発現の脱抑制が赤血球分化を開始させる鍵となっていることを明らかにしました。

赤血球は、すべての血球へ分化することができる造血幹細胞<sup>注1</sup>から分化します。GATA1は、赤血球の正常な分化に必要な遺伝子群の発現を活性化する転写因子<sup>注2</sup>であり、GATA1の発現が開始することが赤血球分化の引き金となっています。しかしながら、GATA1の発現が、どのような機構によって誘導されるのかは分かっていませんでした。本研究では、*Gata1*遺伝子の発現が、造血幹細胞において抑制されるために重要なDNA上の領域を見いだしました。また、この領域を介した抑制は、エピゲノム制御<sup>注3</sup>によるものであることを明らかにしました。さらに、その抑制が外れること（脱抑制）でGATA1が発現し、赤血球分化が開始することを実証しました。GATA1発現の異常は白血病の原因となることが知られており、本研究成果は赤血球分化の理解のみならず、白血病の治療法開発にも繋がることが期待されます。

また本研究では、改変した*Gata1*遺伝子の制御領域を活用し、造血幹細胞で特異的にDNA組換え酵素を誘導するマウスを樹立しました。このマウスは造血幹細胞における効率的な遺伝子組換えを可能にし、造血幹細胞および血球全般における遺伝子の機

能解析に広く応用できます。本研究成果は、2017年1月9日に米国科学雑誌「Molecular and Cellular Biology」(オンライン版)に掲載されました。本研究は、文部科学省 科学研究費補助金などの支援を受けて行われました。

### 【本研究の成果】

GATA1は赤血球の正常な分化に必須の転写因子で、その機能異常は血液疾患の発症と深く関わっています。本研究では、造血幹細胞での*Gata1*遺伝子発現を抑制する機能をもつDNA上の遺伝子制御領域<sup>註4</sup>(サイレンサー領域)を、*Gata1*遺伝子上流領域に見いだしました。このサイレンサー領域には、*Gata1*遺伝子座のメチル化DNAを維持するDNAメチル基転移酵素<sup>註5</sup>が結合することを明らかにしました。*Gata1*遺伝子座からこのサイレンサー配列を欠失させると、造血幹細胞での*Gata1*遺伝子発現が著しく増加し、赤血球分化が強力に誘導されるとともに造血幹細胞の枯渇が生じました(図1)。また同様の表現型は、造血幹細胞においてDNAメチル基転移酵素を欠失させることによっても確認されました。これらの結果から、造血幹細胞においてDNA制御領域がメチル化されることで抑制されていた*Gata1*遺伝子の発現が、そのメチル化が外れることによって誘導されることが赤血球分化開始の引き金となることが示されました。

また、上記の解析を行うにあたり、改変した*Gata1*遺伝子制御領域の機能を利用し、造血幹細胞特異的にDNA組み換え酵素Creを発現するトランスジェニックマウス(MG-CreERT2マウス)を樹立しました(図2)。本マウスは造血系細胞での様々な遺伝子機能解析に広く役立つと期待されます。

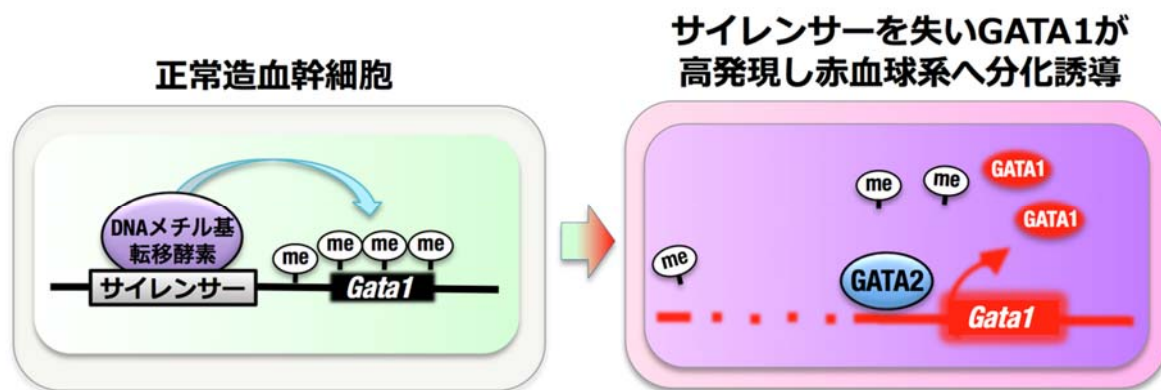


図1 本研究のまとめ

(左) *Gata1* 遺伝子上流のサイレンサー領域は、DNAメチル基転移酵素をよびこむことで *Gata1* 遺伝子のDNAにメチル基を導入し、造血幹細胞での *Gata1* 遺伝子発現を抑制する。(右) このサイレンサー領域を欠失させると *Gata1* 遺伝子座のDNAからメチル基が除かれ、転写因子(GATA2)が結合し、*Gata1* 遺伝子の発現が誘導され赤血球系への分化が進行する。

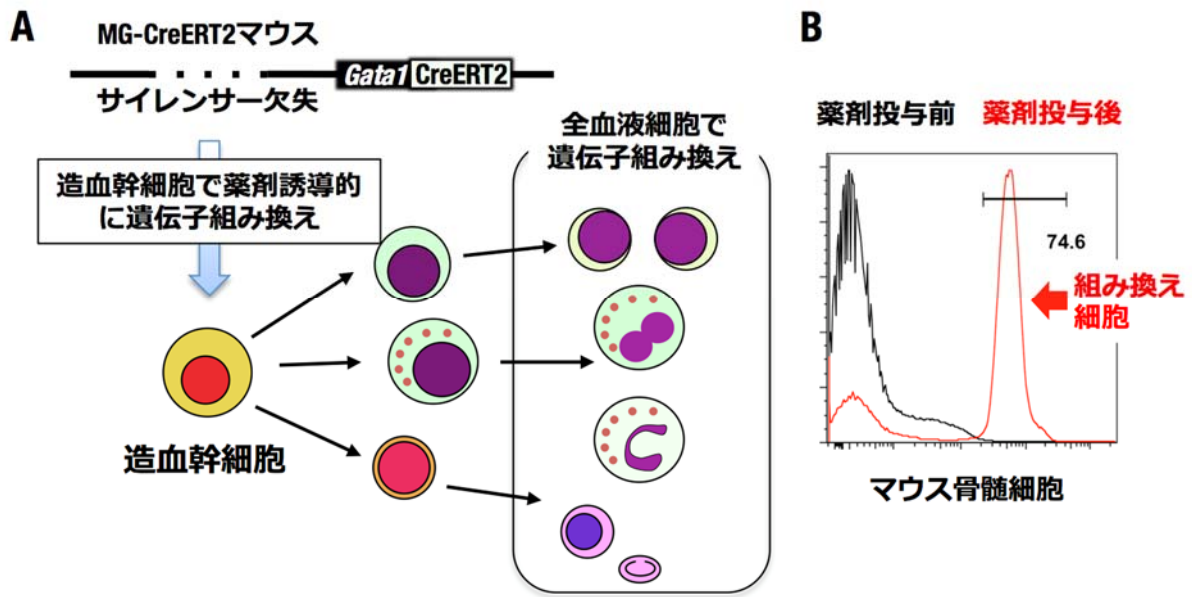


図 2 造血幹細胞特異的な遺伝子改変誘導マウス (MG-CreERT2 マウス)

(A) サイレンサー配列を欠失した *Gata1* 遺伝子制御領域の機能を利用し、造血幹細胞特異的に、かつ薬剤誘導的に遺伝子改変を誘導できるトランスジェニックマウス (MG-CreERT2) を樹立しました。本マウスでは骨髄中のすべての血液細胞で遺伝子組み換えが誘導できます。(B) MG-CreERT2マウスの骨髄細胞では薬剤 (タモキシフェン) 投与により大部分の骨髄血液細胞での遺伝子改変が確認できます。

#### 【用語説明】

##### 注 1. 造血幹細胞：

赤血球、血小板、白血球などすべての血球になることができる血液の幹細胞。

##### 注 2. 転写因子：

染色体 DNA 上に結合し、遺伝子の発現を制御するタンパク質。

##### 注 3. エピゲノム制御：

DNA 配列ではなく、DNA やヒストンタンパク質の修飾による制御。

##### 注 4. 遺伝子制御領域：

染色体 DNA 上の遺伝子の周辺または遠位に存在し、転写因子やその共役因子が結合することによって遺伝子の発現を正または負に制御する領域。特に、正に制御する領域はエンハンサー領域、負に制御する領域はサイレンサー領域とよばれる。

##### 注 5. DNA メチル基転移酵素：

DNA のシトシン塩基にメチル基を導入 (メチル化) する酵素。DNA のメチル化は遺伝子発現の抑制にはたらく。

**【論文題目】**

**Derepression of the DNA methylation machinery of *Gata1* gene triggers the differentiation cue for erythropoiesis**

Lei Yu, Jun Takai, Akihito Otsuki, Fumiki Katsuoka, Mikiko Suzuki, Saori Katayama, Masahiro Nezu, James Douglas Engel, Takashi Moriguchi and Masayuki Yamamoto

「DNAメチル化による*Gata1*遺伝子抑制の解除が赤血球分化の引き金となる」

于磊, 高井淳, 大槻晃史, 勝岡史城, 鈴木未来子, 片山紗乙莉, 柘津昌広, James Douglas Engel, 森口尚, 山本雅之

掲載誌

Molecular and Cellular Biology (Mol Cell Biol) 2017 Jan 9. (電子出版)

pii: MCB.00592-16. doi: 10.1128/ MCB.00592-16.

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医化学分野

東北メディカル・メガバンク機構長

教授 山本 雅之 (やまもと まさゆき)

電話番号：022-717-8084

Eメール：masiyamamoto@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

広報戦略室

大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号：022-717-7908

FAX 番号：022-717-7923

Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp