



分子から個体のシームレス解析で造血制御を解き明かす

東北大学大学院医学系研究科 分子血液学分野



【研究概要】

近年、ダウン症関連急性巨核芽球性白血病（DS-AMKL）やその前癌病態である一過性骨髄増殖症（TMD）、そして MonoMAC 症候群などの複数の造血器疾患から GATA 転写因子群の遺伝子変異が報告されているが、その関係性は未解明である。当研究室では、転写因子ネットワークに支えられた精緻な遺伝子発現制御が恒常的造血やストレス造血に重要であること、その機能破綻が造血器疾患発症に直結することに着目し、GATA 転写因子の質的及び量的機能破綻が関与する疾患発症の分子基盤解明を目指している¹⁾。

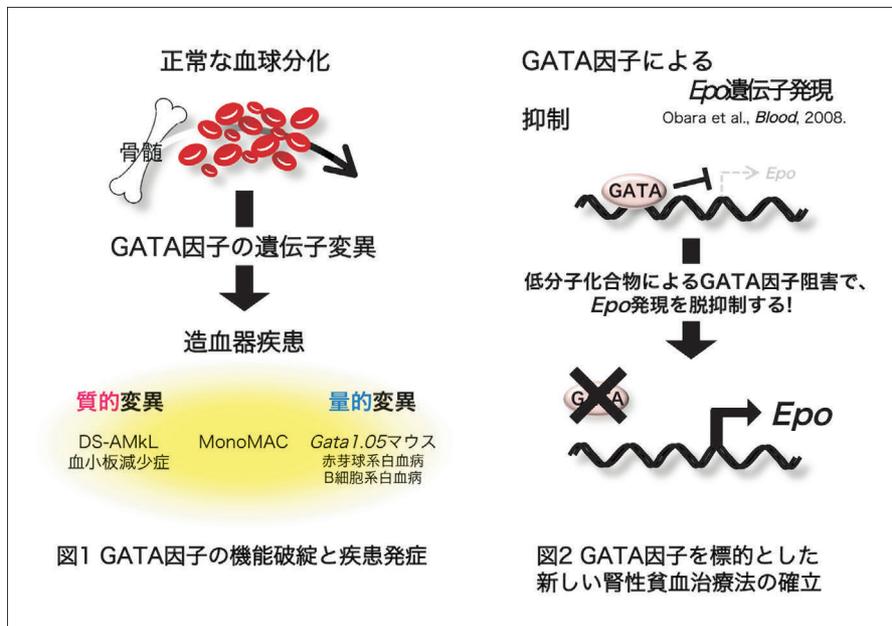
これまでに、GATA1 の量的・質的変化が赤血球、巨核球系白血病の引き金となること^{2~5)}、染色体転座により近接化した GATA2 エンハンサーによるがん遺伝子 EVI1 の活性化が白血病発症の分子基盤の一因となることを示した⁶⁾。現在は、このような GATA1 の量的変異と白血病幹細胞形成の機序や、MonoMAC 症候群発症における GATA2 遺伝子変異の関連性解明に取り組んでいる（図 1）。

また、GATA 因子阻害が異所性の EPO 発現を誘導するという GATA 因子の造血組織外機能にも着目し、GATA 因子を標的とした腎性貧血や慢性貧血治療薬の創薬研究を進めている（図 2）。

〔文責：清水 律子〕

【キーワード】

遺伝子発現制御, GATA 因子, 造血器疾患, マウス遺伝学, 創薬



【代表的業績】

- 1) Shimizu R, Engel JD, Yamamoto M. GATA-1 related leukaemias. *Nat Rev Cancer*. 2008; **8**: 279-287.
- 2) Shimizu R, Kobayashi E, Engel JD, Yamamoto M. Induction of hyperproliferative fetal megakaryopoiesis by an N-terminally truncated GATA1 mutant. *Gene Cells*. 2009; **14**: 1119-1131.
- 3) Hasegawa A, Shimizu R, Mohandas N, Yamamoto M. Mature erythrocyte membrane homeostasis is compromised by loss of the GATA1-FOG1 interaction. *Blood*. 2012; **119**: 2615-2623.
- 4) Kaneko H, Kobayashi E, Yamamoto M, Shimizu R. N- and C-terminal transactivation domains of GATA1 protein coordinate hematopoietic program. *J Biol Chem*. 2012; **287**: 21439-21449.
- 5) Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, et al. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood*. 2013; **121**: 3181-3184.
- 6) Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, et al. A remote *GATA2* hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv(3)(q21;q26) by activating *EVII* expression. *Cancer Cell*. 2014; **25**: 415-427.

【指導できる技術】

1. 血液学的解析
2. フローサイトメーターを用いた細胞解析・細胞分取
3. 遺伝子組換え, シーケンス, 蛋白質・遺伝子発現などの分子生物学的解析
4. トランスジェニック, ターゲティング, ゲノム編集 (CRISPR/Cas) 技術を用いたマウス発生工学, モデル動物作成
5. 幹細胞機能評価 (細胞周期, 移植など)
6. 創薬研究

【連絡先】

清水 律子

E-mail: rshimizu@med.tohoku.ac.jp

教室 HP: <http://www.exphem.med.tohoku.ac.jp/toppage.html>