

氏名(本籍)	きむ	き	ほむ	(韓国)
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第5479号			
学位授与年月日	平成22年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Dissection of 3 Developmental Stages of Eosinophils in Mouse Using <i>Gata1</i> and <i>Gata2</i> Expression (<i>Gata1</i> 、 <i>Gata2</i> の発現プロファイルを用いた好酸球分化の解析)			
主査	筑波大学教授	博士(博士)	檜澤伸之	
副査	筑波大学教授	医学博士	住田孝之	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	工藤崇	
副査	筑波大学助教	博士(医学)	田原聡子	

論文の内容の要旨

(目的)

好酸球によって引き起こされる様々な病気に対する新たな治療法の開発には生体における好酸球の分化を理解することが必須である。しかし、好酸球を分化ステージによって単離できる有効な方法は未だに開発されていない。本研究では生体における好酸球の分化を解析し、これからの好酸球研究へ必要な新たなツールの樹立を目的とする。

(対象と方法)

好酸球で重要な役割を果たす *Gata1* と *Gata2* の遺伝子発現をモニタリングできる遺伝子改変マウスを用いて好酸球を単離し、分化に伴う遺伝子発現プロファイルを解析する。このマウスに喘息を誘導することでアレノレゲンに対する分化ステージ別好酸球の反応性を評価する。

(結果)

Gata1、*Gata2* の発現プロファイルから生体における好酸球の分化を3つのステージに分けることができた。未熟な好酸球は *Gata2* を強く発現するが、分化に伴って発現が消失し、最終的には *Gata1* だけを発現することから、好酸球においても GATA switch が起きることが明らかとなった。好酸球特異的な *Gata1* ノックアウトマウスにおいても *Gata2* を発現する未熟な好酸球がワイルドマウス同様に存在することが確認できた。また、*Gata1* だけを発現する最も成熟した好酸球のみが末梢血に移動し、アレノレゲンに応じて組織まで浸潤した。

(考察)

好酸球は *in-vitro* の実験結果からコロニーアッセイ期間中 *Gata1* と *Gata2* を共発現することが報告されており、GATA switch に必須な FOG-1 を発現しないため、全ての好酸球が *Gata1* と *Gata2* を共発現するとされてきた。しかし、好酸球において FOG-1 非依存的に GATA switch が起こることが分かった。好酸球特異的な *Gata1* ターゲティングマウスの骨髄に *Gata2* を発現する好酸球が存在することから、好酸球においても赤血球のように *Gata2* が *Gata1* に対して代償的に働くことが強く示唆された。また、過去の報告では好酸球の

コロニー形成能を持つ好酸球前駆細胞が好酸球特異的な遺伝子群を発現し、emergency granulopoiesis に応答し population が増加することが報告された。しかし、本研究からは未熟な好酸球は好酸球特異的な遺伝子群を発現せず、アレルゲンに対する有意な population の増加が認められない一方、分化に伴って好酸球特異的な遺伝子群の発現が強くなり、アレルゲンに対する反応性が増すことが明らかとなった。従って、今まで報告されてきた好酸球の前駆細胞には成熟した好酸球が含まれていた可能性も考えられる。

また、好酸球の分化に必須とされる IL-5 欠損マウスに存在する好酸球も emergency granulopoiesis における応答性が低いことから未熟な好酸球であることが示唆された。このような未熟な好酸球は好酸球特異的な遺伝子群に属する IL-5R α を発現しない為、好酸球は、その前駆細胞から未熟な分化ステージまでは IL-5 非依存的に分化ができると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、*Gata1* と *Gata2* の発現をモニタリングできる遺伝子改変マウスを用いることで各分化ステージ別好酸球を効率的に単離することに成功し、さらに生体における好酸球の分化は *Gata1* と *Gata2* の発現プロファイルによって3つのステージに分けられることを示した。同時に好酸球においても赤血球と同様に GATA switch が起きることや、*Gata2* を発現しない最も成熟した好酸球のみが骨髄から末梢血、組織へ移動することを示した。喘息モデルマウスの検討では、骨髄では未熟な好酸球の有意な増加は認められず成熟した好酸球の数が著しく増加し、末梢血および肺の中に浸潤することを示した。今回の研究結果は、喘息などの好酸球性炎症性疾患のモデル動物を用いた研究への応用が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。