

281-am05

生後の赤血球・巨核球造血における転写因子GATA-1の役割

○大根田 絹子¹, Laura Gutierrez⁴, 塚本 佐保², 鈴木 未来子², 向井 陽美², 山本 雅之³, Sjaak Philipsen⁴ (¹高崎健康福祉大薬, ²筑波大院人間総合, ³東北大院医, ⁴オランダ・エラスムス大)

背景: 哺乳類における造血は、各細胞系列や分化段階に応じて特異的に発現する転写因子群によって厳密に制御されている。Zinc Finger 型転写因子 GATA-1 は赤血球・巨核球の分化に必須の因子である。*Gatal* ノックアウトマウスは、赤血球の分化障害により胎生 11.5 日までに死亡する。そのため生後の造血における GATA-1 の機能喪失を個体レベルで解析する系は存在しなかった。

目的・方法: 成体での造血における GATA-1 の機能を解析するため、Cre-loxP システムによる条件付 *Gatal* ノックアウトマウス(*Gatal*cko)を用いて成体で誘導的に *Gatal* を欠失させ、赤血球・巨核球造血への影響を検討した。

結果・考察: 末梢血所見では *Gatal* の欠失誘導後、進行性の貧血と血小板減少が観察された。骨髄・脾臓の細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、*Gatal* を欠失した細胞では前赤芽球から好塩基性赤芽球への分化が障害されていた。また、コロニーアッセイで BFU-E・CFU-E が減少していたことから、未分化な赤芽球前駆細胞の分化にも GATA-1 が必要であると考えられた。一方、骨髄・脾臓の巨核球数は *Gatal*cko マウスで増加していたが、血小板放出反応は低下していた。このことは GATA-1 が未分化な巨核球の増殖抑制と最終分化に必要であることを示唆している。さらに、*Gatal*cko に薬剤性溶血性貧血を誘発したところ、*Gatal*cko マウスでは反応性のストレス造血が欠如していた。

結論: GATA-1 は胎生期での造血と同様に、成体においても赤血球・巨核球の分化に必要であり、成体の造血恒常性維持に必須の因子として機能する。