

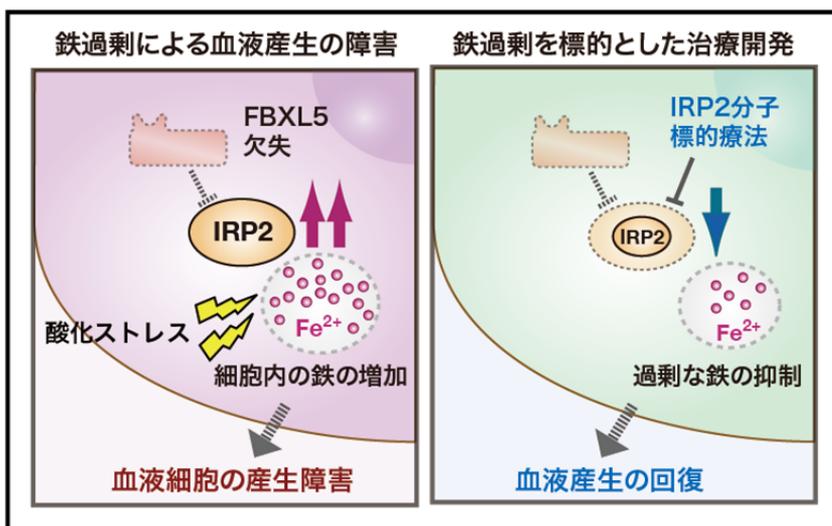


造血幹細胞の過剰鉄が血液産生を阻害する仕組みを解明 -骨髄異形成症候群の新たな治療法開発に期待-

九州大学生体防御医学研究所の中山敬一主幹教授、西山正章助教、武藤義治研究員らの研究グループは、正常な血液細胞が作られなくなることで知られる骨髄異形成症候群（※1）の患者の造血幹細胞（※2）で、FBXL5（※3）というたんぱく質の量が減少していることに着目し、同様の状態をマウスで再現したところ、造血幹細胞（血液細胞を生み出す元となる細胞）に鉄がたまって血液細胞を作る能力が低下することを見出しました。研究グループはこのマウスを用いて造血幹細胞による鉄制御メカニズムを解明し、将来の治療応用に向けた基盤を確立しました。

骨髄異形成症候群では、造血幹細胞における血液細胞を供給する能力が低下し、さらに一部の患者では白血病に移行することが知られています。また、骨髄異形成症候群の患者さんでは体に鉄がたまりやすく、それが血液細胞を供給する能力の低下をさらに悪化させていることが報告されていましたが、具体的なメカニズムは謎でした。本研究グループは、以前にFBXL5が体内の鉄量を制御することを世界にさきがけて発見し、その研究をリードしてきました。このたび、骨髄異形成症候群の患者で、造血幹細胞のFBXL5の量が低下していることと、FBXL5が欠失したマウス造血幹細胞ではIRP2（※4）というたんぱくが蓄積し、その結果、鉄がたまって強力な酸化ストレスを生じ、その結果として血液細胞を供給する能力が低下することを発見しました。

これらの結果は、造血幹細胞においてIRP2を抑制することにより過剰な鉄を減らすことで骨髄異形成症候群が治療できる可能性を示すものです。本研究成果は、2017年7月17日（月）午前10時（英国夏時間）に英国科学雑誌「Nature Communications」で公開されました。なお、用語解説は別紙を参照。



研究者からひとこと：
FBXL5 が機能しないと鉄がたまって正常な血液細胞の産生ができなくなります。骨髄異形成症候群の患者では実際、FBXL5 が減少していることが分かりました。これらの知見から、骨髄異形成症候群の新たな治療法開発が期待されます。

参考図 細胞の過剰な鉄は骨髄異形成症候群の治療標的となりうる

【お問い合わせ】 中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

生体防御医学研究所 主幹教授

Tel : 092-642-6815 Fax : 092-642-6819

E-mail : nakayak1@bioereg.kyushu-u.ac.jp

造血幹細胞の過剰鉄が血液産生を阻害する仕組みを解明 — 骨髄異形成症候群の新たな治療法開発に期待 —

< 研究の背景と経緯 >

骨髄異形成症候群とは、造血幹細胞の異常により、血液が正常に作られなくなる疾患であり、白血病の前段階ともされています（図1）。近年、骨髄異形成症候群の患者さんでは体に鉄がたまりやすく、それが血液細胞を供給する能力の低下をさらに悪化させるという現象が報告されていました。

鉄はヒトの体内に5 g程度含まれており、赤血球や様々な酵素の働きに必須であることが知られています。しかし強い酸化ストレスを発生させる源であることから、マウス胎児や中枢神経でFBXL5とIRP2というたんぱく質による厳密な調節が必要であることが知られています（図2）。

造血幹細胞は酸化ストレスに弱いことが知られていることから、鉄のコントロールは特に重要であると考えられます。しかしながら、造血幹細胞でどのように鉄はコントロールされているか、そして鉄が造血幹細胞にたまることが病気とどう関係するかどうか、という点については謎でした。

< 研究の内容 >

骨髄異形成症候群の患者さんで、体に鉄がたまることが造血幹細胞の血液を供給する能力を低下させるという知見に着目し、骨髄異形成症候群の造血幹細胞トランスクリプトーム（※5）のデータを解析したところFBXL5の量が低下していることが分かりました（図1）。このことから造血幹細胞の正常な働きにFBXL5による鉄のコントロールが重要ではないかと考え、造血幹細胞のFBXL5の機能解析に着手しました。

まず造血幹細胞の維持におけるFBXL5による鉄のコントロールの役割を調べるために、遺伝子操作でFBXL5を欠失させたマウス造血幹細胞を調べたところ、正常の造血幹細胞に比べて細胞に鉄がたまって、その数が減少するという異常を示しました（図3）。つまり、鉄のコントロールが正常な造血幹細胞の維持に必要なことを示しています。

次に、造血幹細胞の機能が低下しているかどうか評価する骨髄移植実験（※6）を行いました。造血幹細胞は放射線により骨髄を破壊したマウスに移植すると、骨髄を再生する能力がありますが、この再生能力を指標に造血幹細胞の機能を調べました。するとFBXL5を欠失した造血幹細胞は骨髄を再生する能力が極めて低下していることが観察されました（図4）。この結果は、鉄のコントロールが正常な造血幹細胞の機能に必要なことを示しています。

さらに、細胞に鉄がたまることが造血幹細胞の維持や機能に悪い影響を及ぼす理由を調べるために、トランスクリプトーム解析を行ったところ、FBXL5を欠失した造血幹細胞では大変強い酸化ストレスが生じていることが分かりました（図5）。また、造血幹細胞は、ふだん細胞分裂をあまりせずに、じっとした状態にあることで血液細胞を作る能力を温存することが知られていますが、FBXL5を欠失した造血幹細胞は、鉄の刺激で細胞分裂が異常に起こっていることが分かりました。

これらの結果から、FBXL5を欠失し鉄がたまった造血幹細胞は、強い酸化ストレスと細胞分裂の増加から、血液細胞を供給する機能が低下してしまうと結論づけました。

FBXL5はIRP2というたんぱく質を分解して機能を発揮することが知られているため、FBXL5がないとIRP2が蓄積して鉄のコントロールに影響を与えていると予想されます。そこで本研究グループは、FBXL5を欠失した造血幹細胞にさらに遺伝子操作でIRP2が蓄積しないようにしました。その結果、この造血幹細胞は機能が回復することが分かりました。つまりFBXL5を欠失することによる造血幹細胞の鉄の過剰と機能の低下はIRP2の蓄積が原因であると考えられます（図6）。

以上の結果から、造血幹細胞においてFBXL5はIRP2の働きを抑えることによって、細胞内の鉄をコントロールし、酸化ストレスや、細胞分裂を制御していることが明らかになりました。また、造血幹細胞のFBXL5の低下は、骨髄異形成症候群に関係している可能性が示唆されました。

< 今後の展開と治療応用への期待 >

本研究では、造血幹細胞のFBXL5が不足するとIRP2が蓄積し、細胞に鉄がたまり、強い酸化ストレスや細胞分裂の促進により、異常をきたすことが明らかとなりました。またこれが骨髄異形成症候群を引き起こしている可能性があることが判明しました。つまりIRP2の働きを抑えて鉄の過剰を防ぐことで骨髄異形成症候群が治療できる可能性を示すものです（図6）。また造血幹細胞でFBXL5を欠損したマウスは、鉄の過剰を伴う血液の病気のモデル動物になると考えられます。今後はこのモデルマウスを用いて、骨髄異形成症候群などの血液の病気の発症メカニズムを解明するとともに、治療薬剤の探索をおこなうことで、治療への応用を目指していきたいと考えています。

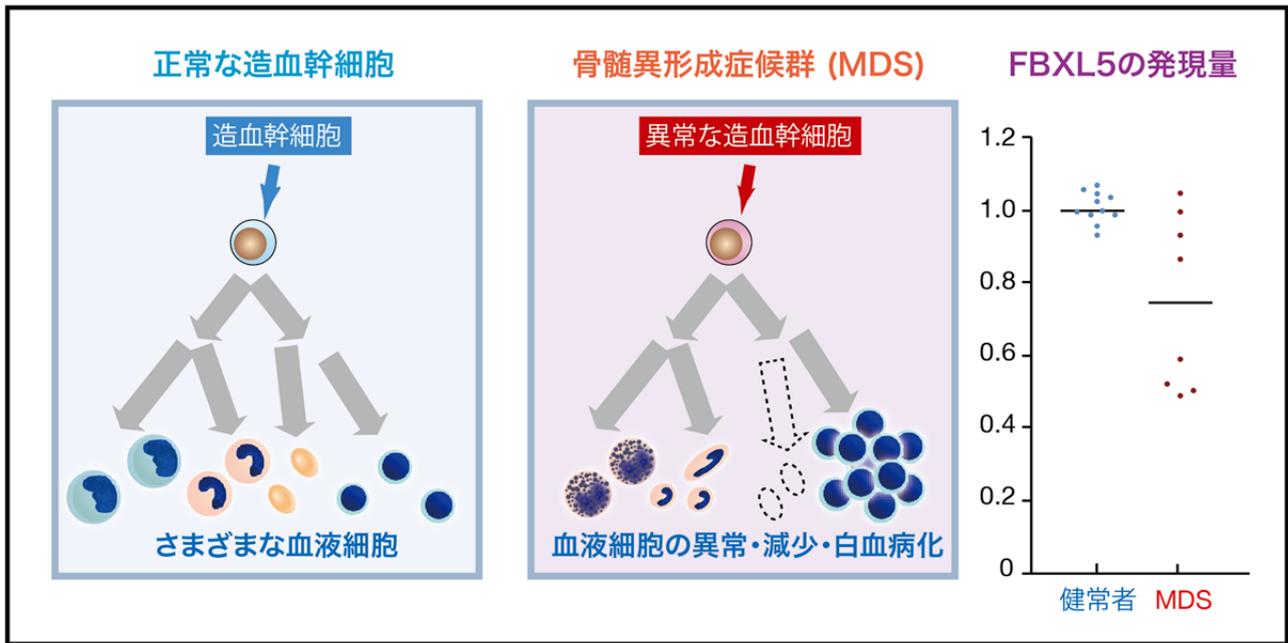


図1 造血幹細胞と骨髄異形成症候群

造血幹細胞は血液細胞を生み出すおもとの細胞です。骨髄異形成症候群は、造血幹細胞の能力が低下し、さらにしばしば白血病に移行することが知られています。トランスクリプトーム解析により骨髄異形成症候群の患者さんの造血幹細胞では、FBXL5の量が減少していることが明らかになりました。

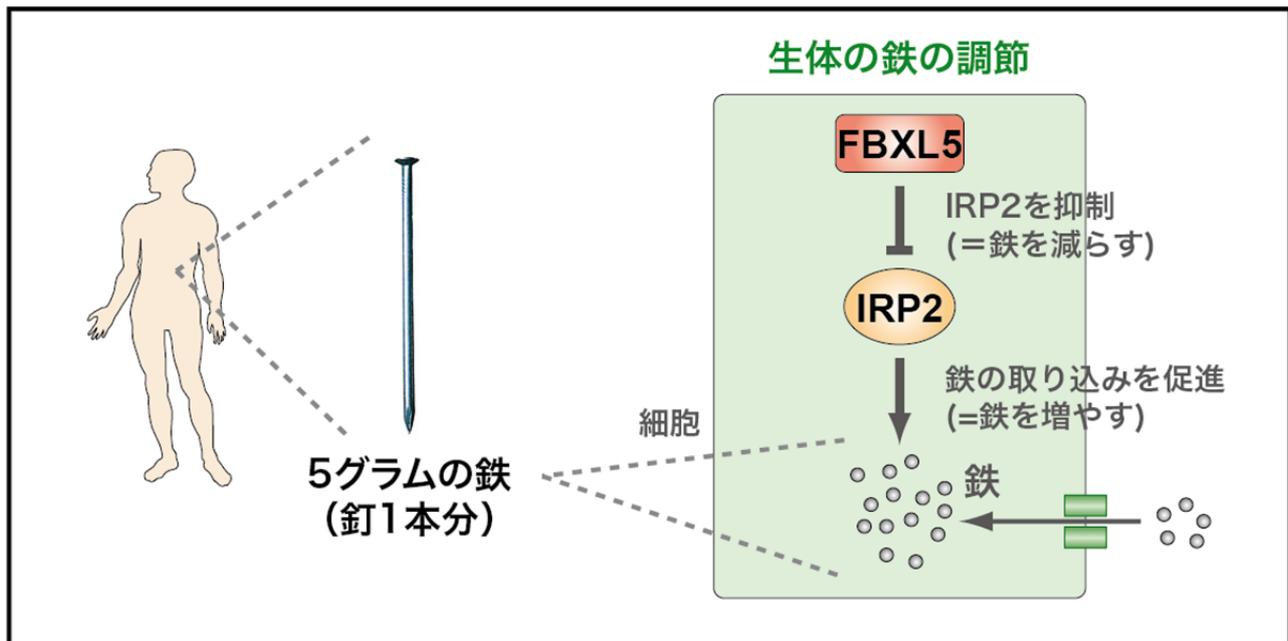


図2 FBXL5 と IRP2 による鉄のコントロール

鉄はヒトの体内に5g程度含まれています。生体の鉄の調節は、FBXL5とIRP2というたんぱく質が重要な働きを担っています。IRP2は細胞の鉄の取り込みを促進することで細胞内の鉄を増やす働きがあり、FBXL5はIRP2の働きを抑えることで細胞内の鉄を減らす働きがあります。

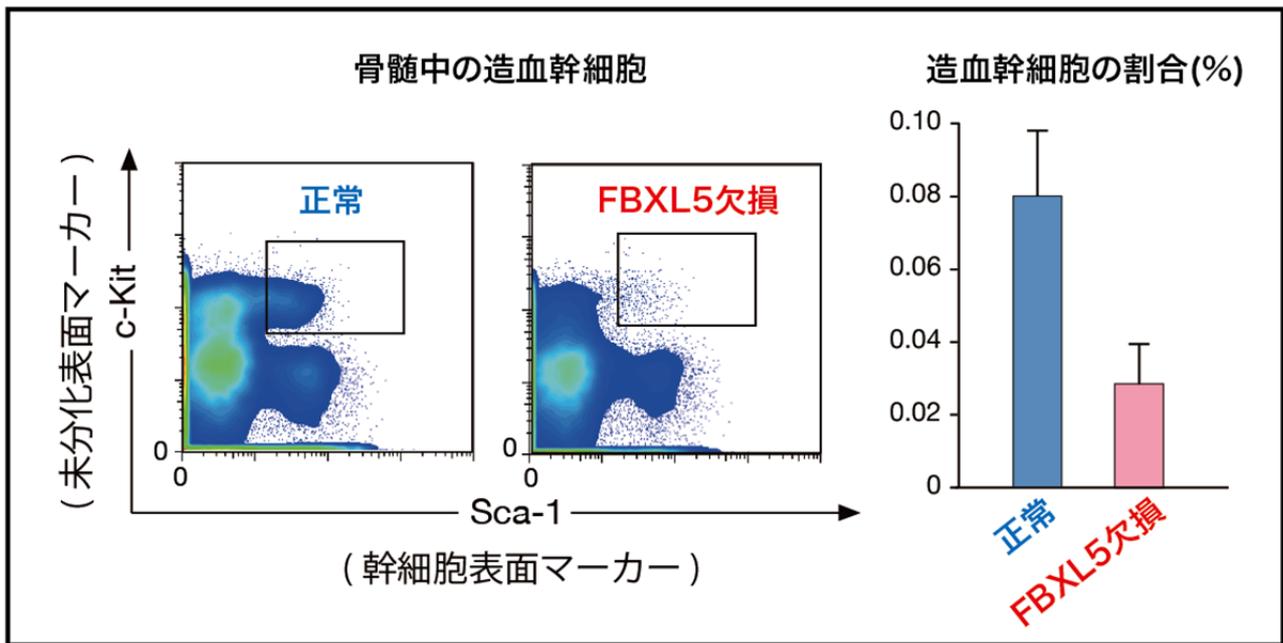


図3 FBXL5 を欠損した骨髓では造血幹細胞は減少する

血液細胞においてのみFBXL5を欠損したマウスを作製したところ、鉄がたまって造血幹細胞が次第に減少するという異常を示しました。

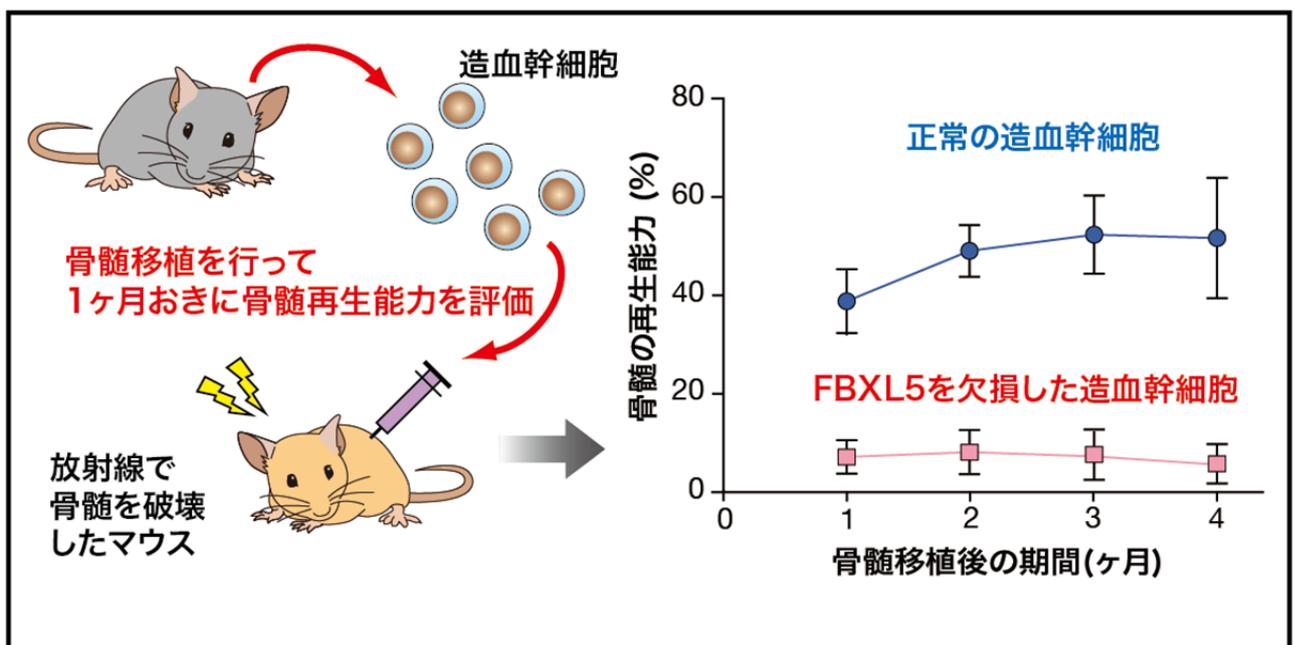


図4 FBXL5 を欠損した造血幹細胞は血液細胞の産生能力が低下する

正常の造血幹細胞を放射線照射で骨髄を破壊した別のマウスに移植すると骨髄を再生する能力がありますが、FBXL5を欠失した造血幹細胞はその能力が非常に低下していることが分かりました。

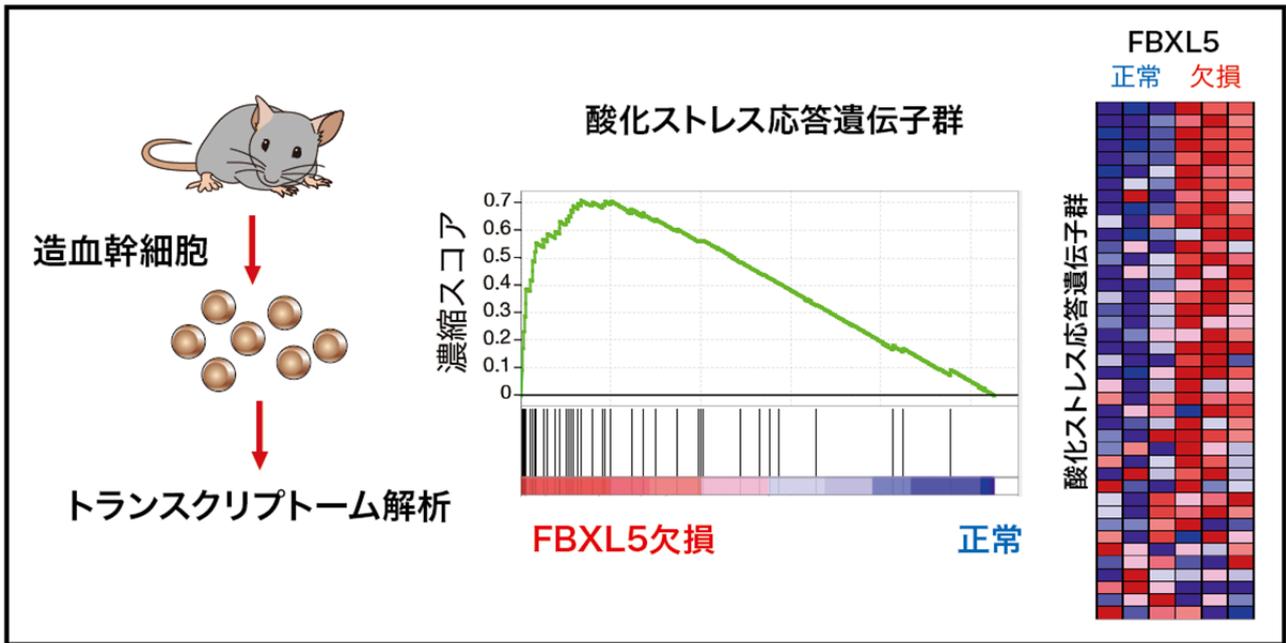


図5 FBXL5が低下した造血幹細胞では強い酸化ストレスが生じている

トランスクリプトーム解析の結果から、FBXL5を欠失した造血幹細胞では強い酸化ストレスが生じて、それに応答する遺伝子の活動が増加していることがわかりました。

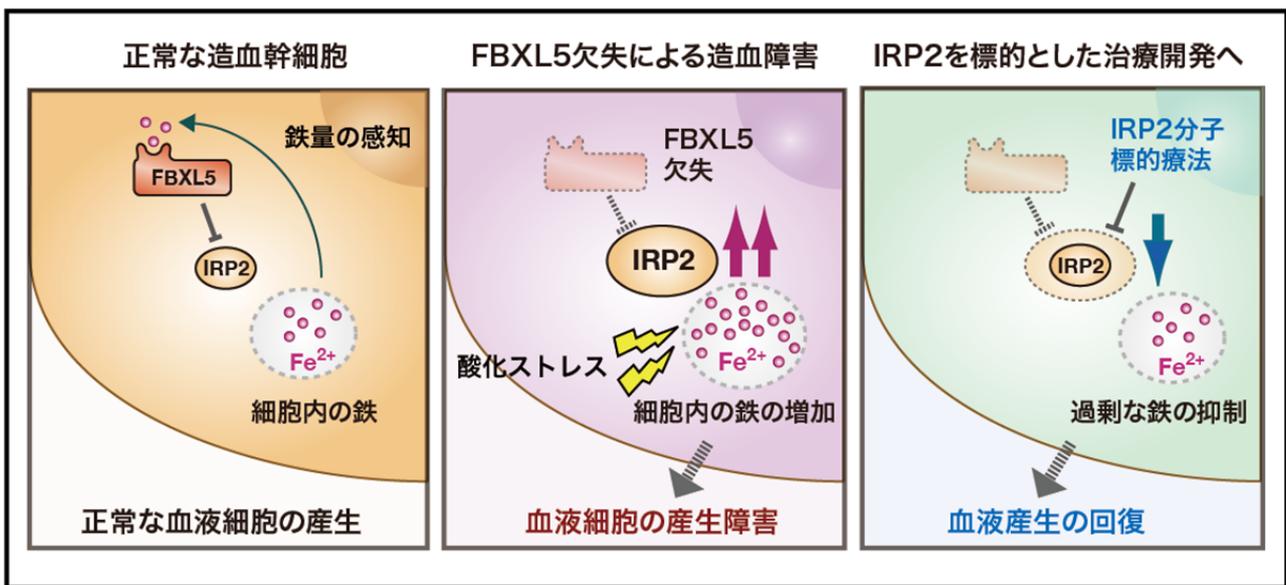


図6 FBXL5は細胞内の鉄を制御することで造血幹細胞を維持する

FBXL5は、鉄の取り込みに重要なたんぱく質であるIRP2の働きを抑えることによって、細胞の鉄の量を調節しています。FBXL5が欠失すると、IRP2がたまることで細胞内の鉄が増加し、その結果、血液細胞を産生する能力が低下すると考えられます。異常なIRP2活性を抑えることによって、骨髄異形成症候群などの一部の血液の病気は治療できる可能性があることがわかりました。

<用語解説>

(※1) 骨髄異形成症候群：

骨髄異形成症候群とは、造血幹細胞(血液細胞を生み出す元となる細胞)の異常により、血液が正常に作られなくなる血液の病気であり、白血病の前段階ともされています。

(※2) 造血幹細胞：

血液細胞を生み出すおもとの細胞で、ヒトの場合には骨髄の細胞 10 万個に 1 個と非常にまれな細胞です。

(※3) FBXL5：

細胞内の鉄の量を制御しているたんぱく質で、IRP2 というたんぱく質を分解することで、細胞内の鉄が増えすぎないように、必要に応じて減らす働きがあります。

(※4) IRP2：

細胞内の鉄の量を制御しているたんぱく質で、細胞の鉄の取り込みや貯蔵を調節することで、細胞内の鉄を増やす働きがあります。

(※5) トランスクリプトーム解析：

遺伝子から作られる転写物を全て測定することによって、生体内にどのような変化が起こっているかを調べる技術。

(※6) 骨髄移植実験：

造血幹細胞はすべての血液細胞を作ることができるため、骨髄を破壊したマウスに移植すると、その骨髄や血液細胞を全て再生する能力があります。この再生能力を指標に造血幹細胞の機能を評価することができます。

<論文名>

“Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells”

(造血幹細胞の維持における、FBXL5 を介した細胞鉄ホメオスタシスの必須の役割)

Nature communications, 2016

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

科学研究費補助金・基盤研究(S)

研究課題名：「幹細胞維持分子の機能解析と全身の幹細胞の可視化を目指した総合的研究」

研究代表者：中山 敬一(九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授)

研究期間：平成 25 年 4 月～平成 30 年 3 月

【お問い合わせ】

中山 敬一(ナカヤマ ケイイチ)

生体防御医学研究所 主幹教授

Tel : 092-642-6815 Fax : 092-642-6819

E-mail : nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp