

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：鉄および鉄補欠分子族の動態調節とその破綻による病態の解明
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

岩井 一宏(京都大学大学院医学研究科 教授)

主たる共同研究者

合田 宣人(早稲田大学先進理工学部 教授)

片岡 洋祐((独)理化学研究所分子イメージング科学研究センター チームリーダー)

徳永 文稔(大阪市立大学大学院医学研究科 准教授)(平成 20 年 4 月～平成 20 年 6 月)

植田 亮(大阪大学大学院医学系研究科 助教)(平成 24 年 4 月～平成 24 年 9 月)

3. 研究実施概要

鉄は酸素をはじめとした気体と親和性を有するのに加え、中性 pH の還元環境下では容易に電子を授受できる。それゆえ、鉄は鉄イオンとして、また、鉄補欠分子族(鉄-硫黄クラスターやヘム)の形でタンパク質と結合し、酸素運搬、エネルギー産生、核酸合成をはじめとする種々の酸化還元反応の活性中心として利用されている。しかしながら、過剰な鉄の蓄積は無秩序な酸素などとの電子の受け渡しを惹起してフリーラジカルの産生源となり、細胞障害性を有する。それゆえ、細胞は鉄代謝を厳密に調節する巧妙なシステムを備えている。哺乳類細胞においては、鉄代謝は IRP(iron regulatory protein: IRP1 と IRP2 が存在する)と呼ばれる RNA 結合タンパク質が鉄代謝に関与するタンパク質をコードする遺伝子の mRNA 上に存在する IRE(iron responsive element)と選択的に結合することによって調節されている。しかしながら、ひとたび鉄代謝調節システムが破綻すれば、ガン、神経変性疾患など種々の疾患が誘発されるが、その鉄毒性の誘発メカニズムは解明されていない。そこで、本研究では鉄代謝調節機構の理解に必須である、鉄および鉄補欠分子族の動態を分子レベルで解析するとともに、鉄代謝異常が関連する疾患の病態生理学的解析を進めた。

細胞レベルでの鉄及び鉄補欠分子族の代謝調節に関しては、IRPs の鉄感知メカニズムを中核に主に岩井グループが解析を進めた。IRPs は鉄欠乏状態においてのみ IRE 結合活性を有することが示されていたが、鉄による制御の詳細な分子メカニズムは不明であった。本 CREST 研究遂行中に他の研究者から鉄イオン自体の多寡によって、2 種の IRP のうちで中核的な機能を有している IRP2 の活性が制御されると報告されたが、研究代表者らは本研究において、鉄が過剰に存在しても、ヘム、鉄-硫黄クラスターが生成されない場合には細胞は鉄過剰を感知できず、IRP2 の活性が低下しないことを明らかにした。鉄イオンプールは細胞質が存在しているのに対し、これらの鉄補欠分子族はミトコンドリアで生成される。それゆえ、細胞の鉄感知においては細胞質の鉄イオンプールのみならず、ミトコンドリアでの鉄補欠分子族産生の重要性を明確にできたと考えている。また、毒性回避のために過剰時にはフェリチンに貯蔵された鉄の動態に関してはほとんど研究がなされていなかったため、検討を加えた。その結果、正常細胞では鉄の多寡に関わらず、フェリチンに貯蔵された鉄は一定の割合でフェリチンから遊離して利用されているが、がん細胞株では鉄過剰時にはフェリチンに貯蔵された鉄は放出されないことを見出した。これまで鉄代謝研究は株化癌細胞を用いて研究されてきたが、本成果は正常細胞、個体を用いた研究の重要性を明確にしたのみならず、鉄過剰時のフェリチン鉄の放出メカニズムの喪失と発癌との相関を示唆したものである。また、細胞質には鉄イオンプールが存在するがその存在様式、例えば鉄イオンと結合する鉄キャリアは同定されていない。植物の鉄イオンプールは低分子化合物と結合することから、岩井グループ、メタボロームグループが共同でメタボロームを用いて鉄キャリアの同定を進めたが同定には至っていない。

代謝異常と疾患との関連に関しては、神経細胞特異的な NSE プロモーターを用いた IRP2 トランスジェニック(NSE-IRP2 Tg)マウスでは鉄による酸化ストレスの亢進により神経変性症状を呈することを示してきたが、本研究においては、家族性パーキンソン病の責任遺伝子産物の1つである Parkin のノックアウト(KO)マウスと交配を行った。Parkin KO マウスのみでは顕著な症状は示さないが、IRP2 Tg マウスとの交配により、5 ヶ月齢から神経変性疾患による症状を呈することが明らかとなり、鉄による酸化ストレスがパーキンソン病の増悪因子として機能する可能性を示した。また、疲労は発熱、痛みと並ぶ 3 大生体アラームの1つであるが、客観的な疲労の指標は見いだされていなかった。本研究では疲労研究グループが準備した疲労マウス、慢性疲労

症候群患者血漿をメタボロームグループが慶應義塾大学の曾我朋義教授と共同でメタボローム解析を進め、疲労のバイオマーカーを同定して特許申請を行った。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

鉄および鉄補欠分子族の代謝制御機構を分子レベルで解析するとともに、鉄代謝異常が関連する疾患の病態生理学的解析を進め、1)鉄代謝調節の中心的因子である IRP1 と IRP2 の翻訳制御における分子機構を明らかにし、2)ミトコンドリアでの鉄-硫黄クラスターによるヘム合成の制御など、ミトコンドリアが細胞の鉄感知に多彩な様式で関与し、重要な役割を果たしていること、3)フェリチンに貯蔵された鉄の利用制御にリゾソームが関与し、がん細胞株では鉄過剰時にフェリチンに貯蔵された鉄が放出されないこと、4)反応性に富んだ鉄を増加させる IRP2 トランスジェニックマウスをパーキンソン病モデルマウスである Parkin ノックアウトマウスと交配するとパーキンソン病症状を早期に発症すること、5)肝臓のヘム代謝異常の関与が示唆される疲労モデルラットおよび慢性疲労症候群患者血漿のメタボローム解析から、特異的変動分子が存在することを明らかにした。これら鉄代謝の制御に関する分子レベルの研究は、何れも極めて独創的なものであり、高く評価できる。ただし、出芽酵母の遺伝学を用いての細胞内でのヘム輸送に関する研究については、一定の成果が出つつあるが完成には至らず今後の課題として残された。

レベルの高い国際誌に複数の論文が発表されているが、研究期間の後半の成果については論文投稿中あるいは投稿準備中であり、今後に大きな成果として発表されることを期待する。特許に関しては、疲労のバイオマーカーに関するものが出願されている。

##### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

本研究課題で得られた鉄代謝の制御に関する分子レベルの研究成果は極めて独創性と質の高いものである。類似研究は国内外になく、世界をリードするものであり、科学的インパクトは極めて大きい。鉄代謝異常がパーキンソン病や癌の発症にかかわることを示唆する研究成果は、これら疾患の予防と治療に貢献する可能性があり、また、疲労のバイオマーカーの同定はこの疾患の診断や治療への貢献が期待でき、社会的インパクトも大きなものである。基礎的な学術的研究成果に加え、メタボローム解析の導入、バイオマーカーの発見、創薬への利用可能なモデル動物作製などの成果もあり、戦略目標へも一定の貢献している。

##### 4-3. 総合的評価

鉄欠乏、鉄毒性を回避するための鉄感知機構の分子基盤と、それを支える細胞内鉄および鉄補欠分子族の動態の解析、鉄代謝調節機構の破綻による鉄毒性のパーキンソン病や慢性疲労症候群などの疾患への関与の解析などにおいて、独創性の高い研究成果が生み出されていると評価できる。メタボローム解析による疲労のバイオマーカーの同定やパーキンソン病モデル動物の作製などの成果もあり、研究領域の趣旨にてらしても成果が得られたものと評価できる。