



東北大学



平成 23 年 2 月 7 日
東北大学大学院医学系研究科

—英国科学専門誌「Nature Communications (ネイチャー・コミュニケーションズ)」において研究成果を発表—

赤血球産生の新しい仕組みを発見 ～脳貧血や骨髄異形成症候群の治療法開発につながる発見～

(財) 東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所の小松雅明副参事研究員、東北大学大学院医学系研究科医化学分野山本雅之教授らのグループは、遺伝子改変マウスを用いた実験により、たんぱく質修飾活性化酵素 Uba5 (※1) が血液産生に直接関与するという赤血球産生の新しい仕組みを発見しました。造血の異常は、生命を脅かす脳貧血や骨髄異形成症候群 (※2) といった病気を引き起こしますが、これらの病態発症にこの酵素が関与している可能性を見出しました。

この研究成果は、2月8日16時(英国時間)に英国科学専門誌「Nature Communications (ネイチャー・コミュニケーションズ)」(※3) オンライン版に掲載されます。

なお、本研究は、独立行政法人日本学術振興会の科学研究費(21679002)の助成を得て実施しました。

1 研究の背景

赤血球は体内の細胞に酸素を運び込み、二酸化炭素を運び出す働きをしています。成人では約20億個もの赤血球が体中を巡回しており、赤血球の減少や機能異常は生命を脅かします。赤血球の寿命はおよそ120日間であることから、私たちは毎日大量の赤血球を産生する必要があります。

従来、赤血球の産生は造血幹細胞(※4)の増殖・分化を促進するサイトカイン(※5)の働きと、それに呼応し遺伝子発現を制御する転写因子の働きにより厳密に制御されていると考えられてきました。実際、赤血球の分化を促進するサイトカインであるエリスロポエチンや赤血球の分化を制御する転写因子 GATA1 の遺伝子を欠損させたマウスは、赤血球の欠乏により重篤な貧血を呈し、胎生期に死亡します。

2 研究の概要

小松研究員らのグループは、たんぱく質修飾因子 Ufm1 を活性化する酵素 Uba5 を全身で欠損させたマウスが、赤血球産生に関与するエリスロポエチンや GATA1 を欠いたマウスと同様に重篤に貧血を呈して胎生期に死亡することを明らかにしました。

重要なことに、この Uba5 欠損マウスの血液前駆細胞（※6）だけで Uba5 酵素を発現するようにした遺伝子改変マウスを作出したところ、Uba5 欠損マウスで見られた貧血が大幅に改善し、延命することが判明しました（図1）。この結果は、たんぱく質修飾活性化酵素 Uba5 が赤血球産生に直接関与するということを意味し、造血の新しい仕組みの発見となりました。

3 発見の意義

赤血球は生命活動に必須であり、絶えず産生され体内に供給され続ける必要があります。造血の異常は生命を脅かす脳貧血や骨髄異形成症候群といった病気を引き起こします。今回の発見は、既知であったサイトカインや転写因子に加えて、血液産生に直接働く新しい細胞内酵素の発見であり、こうした病気の治療法開発につながる発見です。

【用語の説明】

※1：たんぱく質修飾活性化酵素 Uba5

たんぱく質は生合成された後、リン酸化、糖鎖付加、脂質付加、メチル化、アセチル化等により、翻訳後修飾され、これら修飾により機能や活性が調節される。高等生物では遺伝子配列に基づき合成されたたんぱく質が、直接機能を発揮することは少なく、多くは様々な翻訳後修飾を受けることで機能の多様性が発揮される。

Uba5 はユビキチン様たんぱく質 Ufm1 を活性化する酵素。Ufm1 は Uba5 酵素により活性化された後、Ufc1 酵素に転移され、最終的に細胞内のたんぱく質を修飾し、機能変換を引き起こす（図2参照）。

※2：骨髄異形成症候群

血液の量及び質が変化し、貧血から白血病に移行する病態の総称。その原因は特定されていないが、造血細胞が血球をつくるときに、成熟がうまくいかず、能力のない血球になってしまうために起こると考えられている。

※3：英国科学専門誌「Nature Communications（ネイチャー・コミュニケーションズ）」

ネイチャー・コミュニケーションズは、世界で最も権威のある総合学術雑誌の一つであるネイチャー（Nature）の派生誌（電子版）として、2010年4月に創刊された。生物科学、化学、物理科学の全領域に関する研究論文を掲載し、特定の科学分野でかなりの注目を集める研究を対象としている。論文掲載の可否については査読結果をもとに、Nature ブランドのジャーナルに期待される厳格さをもって決定している。

※4：造血幹細胞

赤血球、白血球、血小板等のあらゆる血球系細胞を一生涯にわたって作り続ける細胞であり、自己複製も可能な細胞。

※5：サイトカイン

細胞が産生する分泌たんぱく質で、それに対する受容体を持つ細胞に働き、細胞の増殖・分化・機能発現を行うものの総称。

※6：血液前駆細胞

造血幹細胞から分化が一段進んだ細胞。赤血球、白血球、血小板等の多様な血球細胞への分化が可能な細胞。幹細胞と異なり、自己複製能を有していない。

【参考図】

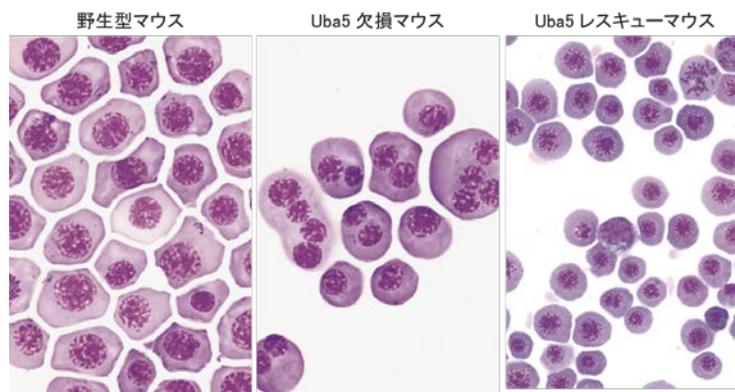


図1 野生型、Uba5欠損及びUba5レスキューマウスの血液像

Uba5 酵素を欠くマウスは、野生型マウスと比較して赤血球の数が激減し、形も異常となる。一方、Uba5 酵素欠損マウスの血液前駆細胞だけで Uba5 酵素を発現するようにしたマウス（Uba5 レスキューマウス）は、野生型と同様の正常な赤血球が産生される。

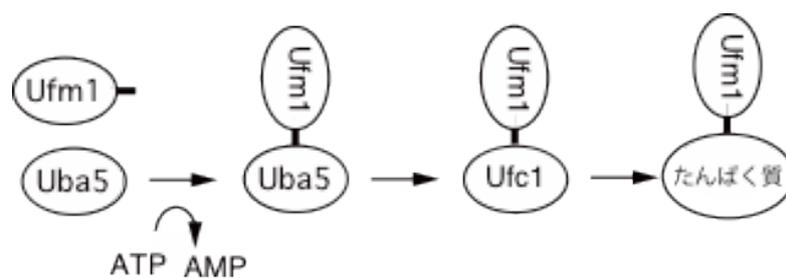


図2 Ufm1たんぱく質による細胞内たんぱく質修飾反応

Ufm1たんぱく質はATP依存的にUba5酵素により活性化された後、Ufc1酵素に転移され、最終的に細胞内のたんぱく質を修飾する。Ufm1により修飾されたたんぱく質は機能変換を引き起こすと考えられる。

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科医化学分野
教授 山本 雅之 (やまもと まさゆき)

電話番号：022-717-8084

Eメール：masiyamamoto@med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号： 022-717-7908

ファックス： 022-717-7923

Eメール： f-nagami@med.tohoku.ac.jp