

2018 年 9 月 25 日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

貧血の新モデル：赤血球産生のためのスイッチを発見

- BACH タンパク質は赤血球と自然免疫細胞の産生バランスを調節する -

【研究のポイント】

- 転写因子^{注1}BACH2 および BACH1 タンパク質は自然免疫細胞^{注2}の産生を抑え、赤血球の産生を促進することを解明した
- 貧血を起こす炎症や骨髄異形成症候群^{注3}では、特に BACH2 の働きが低下することを発見した
- BACH2やBACH1の機能低下が貧血や白血病の発症に関わる可能性があり、貧血の新たな治療標的となりうる

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の加藤浩貴（かとう ひろき）博士、伊藤亜里（いとう あり）博士、五十嵐和彦（いがらし かずひこ）教授、血液・免疫病学分野の張替秀郎（はりがえ ひでお）教授らのグループは、京都大学大学院医学系研究科腫瘍生物学分野の小川誠司（おがわ せいじ）教授、イタリアのパヴィア大学 Mario Cazzola 教授らとの共同研究により、BACH2 および BACH1 タンパク質が赤血球の産生に重要であることを発見しました。

これまで、赤血球をはじめとする血液細胞は、細胞の元となる造血幹細胞^{注4}で働く遺伝子のレパートリーが徐々に変化し、それぞれの血液細胞に特徴的な遺伝子群が働くようになることで産生されることが知られていました。各血液細胞に特徴的な遺伝子群の活性化には、転写因子と呼ばれる一群のタンパク質が深く関わりますが、造血幹細胞から各血液細胞への産生がどうやって決まるか、未だ不明な点が多く残っています。本研究では、転写因子である BACH2 および BACH1 タンパク質が、造血幹前駆細胞からの自然免疫細胞の産生を抑え、赤血球の産生を促進することを発見しました。これら二つの転写因子を欠く造血幹前駆細胞は、赤血球を作る能力が著しく低下し、自然免疫の細胞を効率良く作り出しました。また、貧血を引き起こす炎症や骨髄異形成症候群では、特に BACH2 の働きが低下することも発見しました。

本研究は、造血幹細胞から赤血球と自然免疫細胞がバランス良く作り出される仕組みを解明したものであり、貧血や白血病など様々な血液疾患の理解につながることを期待されます。

本研究の成果は 2018 年 9 月 24 日午後 4 時（英国時間、日本時間 25 日午前 0 時）に学術誌 Nature Immunology オンライン版にて先行発表されました。

【研究内容】

ヒトの体は約 37 兆個の細胞からなるとされますが、実にその 7 割の細胞は体内で酸素を運ぶために必要な赤血球です。赤血球の寿命は約 4 ヶ月で、死んでいく細胞を補うため毎日約 2000 億個の赤血球が作られるので、赤血球は生涯を通して最も多く作られる細胞の一つと言えます。赤血球や自然免疫細胞（図 1）はすべて造血幹細胞から作られます。大本の造血幹細胞は様々な細胞になる能力（多分化能）を持っていますが、次の段階の造血前駆細胞になると、分化できる細胞の種類が限定され、最終的に 1 種類の血球細胞になると考えられています。造血幹細胞・造血前駆細胞は広い分化能を持ちますが、この能力は加齢や慢性的な炎症の際にしばしば低下し、特に赤血球を作る能力が低下して貧血が生じます。また骨髄異形成症候群という白血病の前段階である病態でも分化能が低下し、貧血が生じます。しかし、造血幹細胞・造血前駆細胞から赤血球や白血球の産生がどのように調節されているのか、また様々な病態においてこの分化能がどのように変化するのか、不明な点が多く残っています。

ヒトには約 2 万個のタンパク質をコードする遺伝子があると推定されています。造血幹細胞・造血前駆細胞も含めてすべての細胞は、その種類に応じて特有の遺伝子群が働き、細胞毎に特徴的な性質や働きが作り出されます。各遺伝子が働くためには転写因子という遺伝子をスイッチオンにするタンパク質を必要とすることが知られています。今回我々は、転写因子 BACH2 および BACH1 が、造血幹細胞・造血前駆細胞において自然免疫細胞産生に必要な遺伝子の働きを抑え、赤血球の産生を促進することを見いだしました（図 2 左）。

興味深いことに、炎症や感染症を模する実験条件下では、BACH2 や BACH1 の作用が大きく低下することが判明しました。すなわち、炎症の際にはこれら転写因子の機能が低下することで、造血幹細胞から赤血球の産生が低下し、貧血が生じることが考えられます（図 2 右）。ヒト造血幹細胞で急激に BACH2 あるいは BACH1 の働きを低下させると赤血球産生が低下したことから、これら因子の機能変化はヒトの血液細胞の異常と密接に関わることが予想されます。実際にヒト検体の解析によって、白血病の前段階である骨髄異形成症候群では、造血前駆細胞での BACH2 の量が病態の進行とともに低下することが見出されました。

本研究によって造血幹細胞から赤血球や自然免疫細胞が産生されるメカニズムの一端が解明されたことで、今後、貧血や白血病などの病態の解明や治療法の開発がさらに進むことが期待されます。一方、生物の進化の過程でどうやって赤血球が登場したのか、大きな謎として残っています。赤血球を有する脊椎動物が進化する過程で、BACH2 などの転写因子が獲得され、これらが自然免疫細胞の産生を抑えるようになり、赤血球の産生が可能となった可能性が考えられます。私たちはこれまでに、BACH2 および BACH1 が自然免疫系の細胞の産生を抑え、獲得免疫系細胞（リンパ球）の産生を促進することを報告してきました。赤血球やリンパ球は進化の過程で高等生物になって初めて出現した細胞であり、今回の発見によりこれまで未解明であった造血細胞の進化の理解が一層進むことも期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究開発領域における研究開発課題「定量的エピゲノム解析法の開発と細胞分化機構の解明」（研究開発代表者：五十嵐和彦）などの支援を受けて行われました。なお、AMED-CRESTにおける本研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）より移管されたものです。

【用語説明】

- 注1. 転写因子：遺伝子の働きを調節する一群のタンパク質。約 2 万個あるヒト遺伝子のなかで、10%ほどが転写因子あるいは転写因子を補助するタンパク質の遺伝子であるとされる。転写因子は各遺伝子が体のどこで、いつ働くかを定める重要な役割をもっている。
- 注2. 自然免疫細胞：体内に侵入した病原体に対する最初の防御応答を行う細胞。自然免疫細胞は病原体を呑み込むか接触することにより排除する。
- 注3. 骨髄異形成症候群：高齢に伴い発症する血液の悪性疾患で、貧血や血小板減少などの造血障害がおき、しばしば白血病につながる。
- 注4. 造血幹細胞：赤血球や白血球など、すべての血液細胞になる能力を持つ細胞。

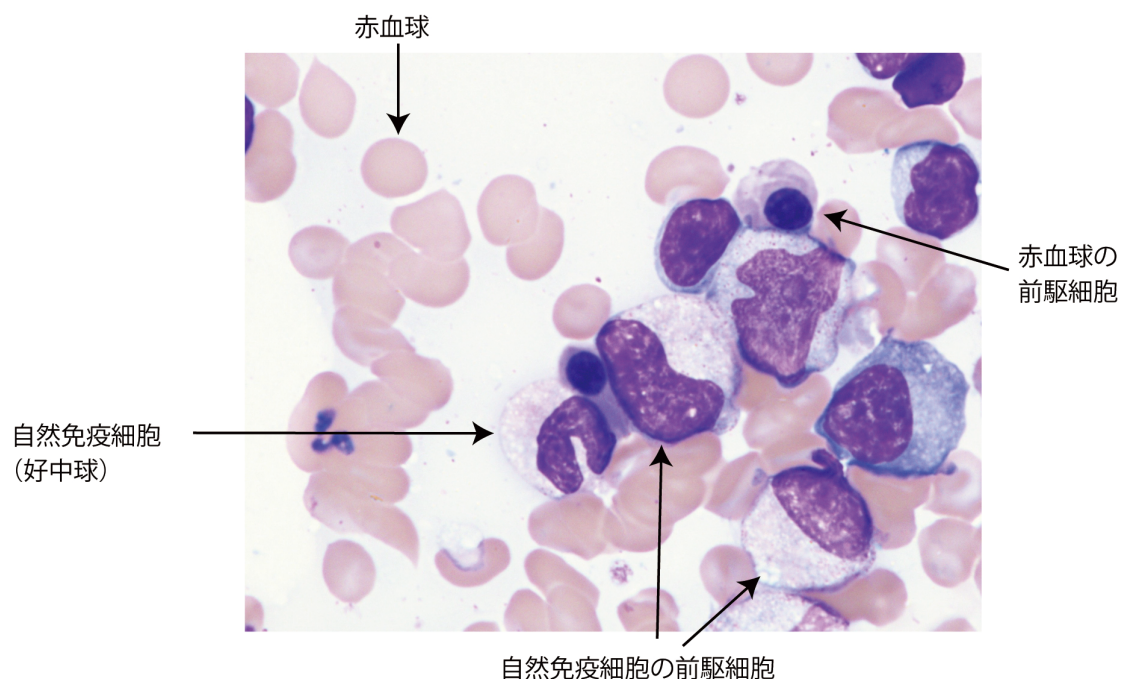


図 1. ヒト骨髄における造血像

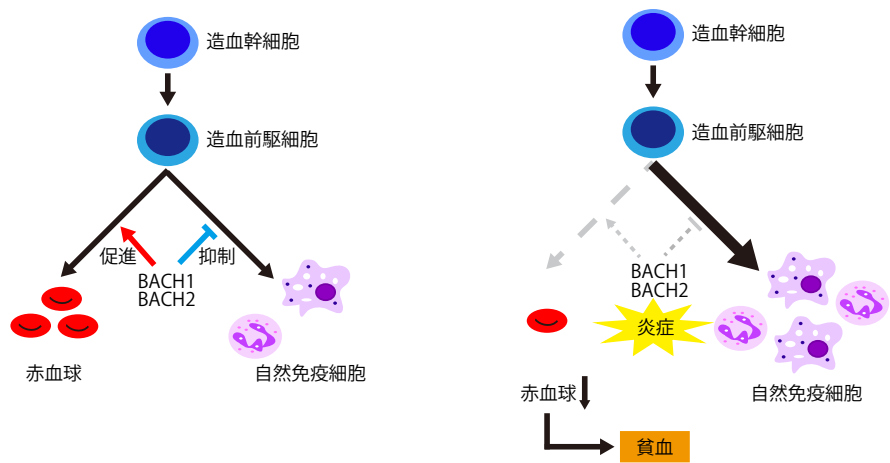


図 2. BACH 因子による血球分化制御（左）とその異常による貧血発症機序（右）

【論文情報】

Title: Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage ‘choice’ to cause anemia

Authors: Hiroki Kato, Ari Itoh-Nakadai, Mitsuyo Matsumoto, Yusho Ishii, Miki Watanabe-Matsui, Masatoshi Ikeda, Risa Ebina-Shibuya, Yuki Sato, Masahiro Kobayashi, Hironari Nishizawa, Katsushi Suzuki, Akihiko Muto, Tohru Fujiwara, Yasuhito Nannya, Luca Malcovati, Mario Cazzola, Seishi Ogawa, Hideo Harigae, and Kazuhiko Igarashi

タイトル：「感染は Bach2 および Bach1 に依存した赤血球系列選択を干渉することで貧血を引き起こす」

著者：加藤浩貴、伊藤（中台）亜里、松本光代、石井悠翔、渡部（松井）美紀、池田正俊、渋谷（蝦名）里沙、佐藤勇樹、小林匡洋、西澤弘成、鈴木一史、武藤哲彦、藤原亮、南谷泰仁、Luca Malcovati、Mario Cazzola、小川誠司、張替秀郎、五十嵐和彦

掲載誌：Nature Immunology

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野
教授 五十嵐 和彦（いがらし かずひこ）

電話番号：022-717-7596

Eメール：igarashi@med.tohoku.ac.jp

（取材に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

（事業に関すること）

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
（AMED）

基盤研究事業部 研究企画課

電話番号：03-6870-2224

FAX 番号：03-6870-2246

Eメール：kenkyuk-ask@amed.go.jp