

報道機関 各位

熊本大学

貧血時に体内で赤血球が増える新たなメカニズムを発見

(ポイント)

- 重度の貧血になると未熟な赤血球^{*1}が育つのみではなく、造血幹細胞^{*2}が急速に増幅し、より赤血球を作りやすく変化することを発見しました。
- 重度の貧血状況下では脂質代謝に関わるアポリポタンパク質E^{*3}が増加し、表面に超低密度リポタンパク質 (VLDL) 受容体^{*4}をもつ造血幹細胞に作用してより赤血球を作りやすくすることがわかりました。
- 本研究の成果により、これまで治療が困難だった重度貧血の治療法開発に結びつく事が期待されます。

(概要説明)

熊本大学国際先端医学研究機構の三原田賢一特別招聘教授らの研究グループは、スウェーデン・ルンド大学の研究チームと共同で、体内で赤血球が増える新たなメカニズムを発見しました。これまで、急激な貧血が起こると赤血球になることが決定した未熟な細胞（赤芽球）が増える仕組みはわかっていたのですが、より幼若な「造血幹細胞」がどう反応するかわかっていませんでした。本研究により、これまでの治療では十分な効果が得られなかった重度貧血などの新たな治療法開発につながると考えられます。本研究成果は令和6年9月16日（米国東海岸時間10:00）に科学雑誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」に掲載されました。

(説明)

[背景]

赤血球は体内で最も数の多い細胞です。赤血球が壊れたり、出血によって貧血が起こると、エリスロポエチン^{*5}と呼ばれるホルモンが増加し、赤血球になる前の未熟な細胞（赤芽球）が増えて赤血球の数を回復する事が古くから知られていました。しかし、重度の貧血が起こったときに、より幼若な「造血幹細胞」がどう反応するかはわかっていませんでした。造血幹細胞は全ての血液細胞を作り出す能力を持っていますが、造血幹細胞にはエリスロポエチンが結合する受容体がないため、赤血球を優先的に作らせるような指

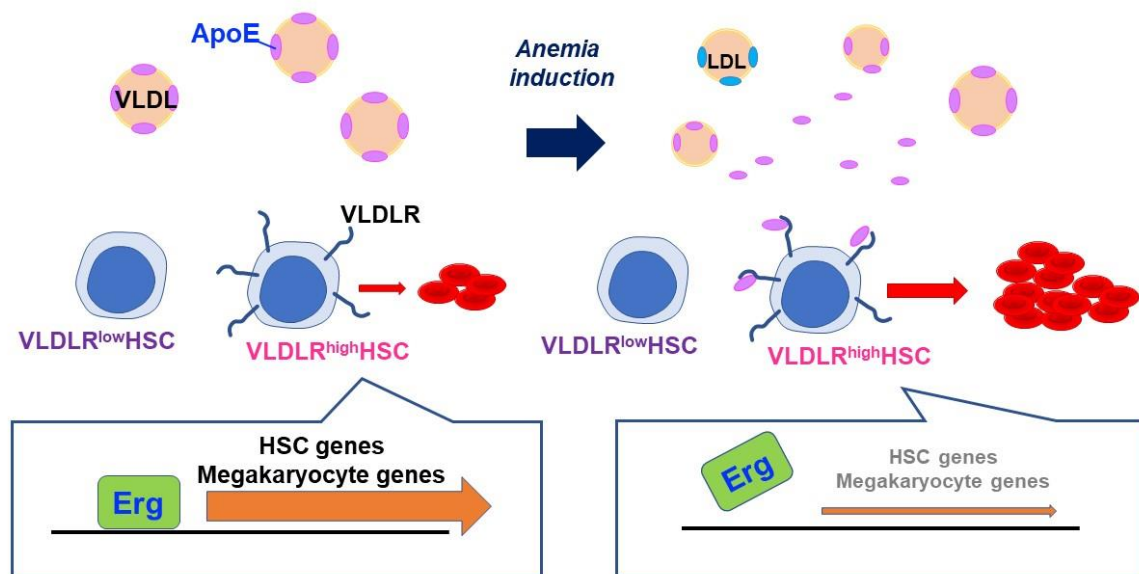
令を出せないと考えられます。そのため未知の機構が存在し、赤血球の回復に役立っていると予想されていました。

[研究の内容]

そこでチームでは、マウスに赤血球が破壊される薬剤（フェニルヒドラジン）を投与したり、血液を一定量抜いたり（瀉血）して急激な貧血を起こし、その骨髄を解析する事で造血幹細胞がどう変化するかを調べました。また、その変化がどのように誘導されるかを探索しました。

[成果]

急激な貧血を誘導すると、処置直後から造血幹細胞が増幅を開始することがわかりました。また、貧血マウスの造血幹細胞は、正常マウスに比べて他の血液細胞よりも赤血球をより多く作る事も明らかになりました。造血幹細胞はエリスロポエチンに反応しないため、何が造血幹細胞の変化を促しているかを探るべく遺伝子の探索を行ったところ、貧血になった直後に脂質代謝に関係する遺伝子の働きが強くなる事がわかりました。特に、超低密度リポタンパク質（VLDL）の結合する受容体（VLDL受容体、VLDLR）の働きが強くなっていました。さらに、造血幹細胞には正常なマウスでもVLDLRが多く存在する造血幹細胞（VLDLR^{high}造血幹細胞）と、少ない造血幹細胞（VLDLR^{low}造血幹細胞）の2種類があり、VLDLR^{high}造血幹細胞の方が赤血球を作りやすい事も明らかになりました。貧血になったマウスの骨髄内に存在する脂質や関連するタンパク質の分析を行ったところ、VLDLが減る代わりにVLDLの中に含まれるアポリポタンパク質E（ApoE）が急速に増える事がわかりました。ApoEがない遺伝子改変マウスに貧血を誘導しても造血幹細胞は赤血球を作りやすくなり、貧血に反応していませんでした。より詳細な遺伝子機能の解析から、ApoEがVLDLR^{high}造血幹細胞に作用すると、造血幹細胞の能力を維持し他の細胞に変化しないように維持する役割を持つErg^{*6}という遺伝子の働きが弱まっていた。人工的に合成したApoEを与えたり、Ergの働きを弱めると健康なマウスの造血幹細胞でも赤血球を作りやすくなりました。これらのことから、急激な貧血が起こるとVLDLからApoEが放出され、造血幹細胞のうちVLDLR^{high}造血幹細胞だけに作用して赤血球をより多く作れるように変化させていると考えられます。



急性貧血が起こると、脂質運搬に関わる超低密度リポタンパク質（VLDL）が分解され、アポリポタンパク質E（ApoE）が放出されます。ApoEは、造血幹細胞の一部が細胞膜上に持っている受容体（VLDLR）に結合し、造血幹細胞や巨核球（血小板の源）関連の遺伝子の働きを弱めることで相対的に赤血球を作りやすくしていることがわかりました。VLDLRがあまりない造血幹細胞は影響を受けないため、すべての造血幹細胞が使われるわけではなく、造血幹細胞は貧血応答後も維持されます。

[展開]

エリスロポエチンは薬剤として貧血治療にも使われていますが、患者さんの中にはエリスロポエチンの効果が低い人もいます。また、貧血の治療には鉄剤の投与や輸血なども用いられていますが、頻繁な鉄剤投与や輸血は鉄の体内沈着を起こし、別の病気を起こす事も知られています。本研究の成果は、従来知られていた赤血球生産の仕組みとは異なる機序が存在することを示しており、これまでの治療法で十分に効果が得られなかった重度貧血の患者さんに対する新たな治療法開発につながる事が期待されます。

[用語解説]

*¹ 赤血球：血管内を循環し、体中の組織に酸素を運搬する。また、二酸化炭素を結合し回収する役割も担う。腸内細菌等を除くと体内で最も数の多い細胞であり、人間を構成する細胞の80%以上が赤血球である。

*² 造血幹細胞：すべての血液細胞の源である血液の幹細胞。すべての種類の血液細胞に分化する能力（多分化能）と、自身と同等の能力を持つ細胞を複製する能力（自己複製能）を有する。通常は骨髄内の微小環境で休眠しているが、血液細胞を多く作る必要があると休眠から起きて分裂を開始する。

*3 アポリポタンパク質 E (ApoE) : 脂質とタンパク質から構成される複合体であるリポタンパク質に含まれるタンパク質。中でも、カイロミクロンや超低密度リポタンパク質 (VLDL) に含まれており、脂質代謝で重要な役割を担う。

*4 超低密度リポタンパク質 (VLDL) 受容体: VLDL や ApoE に結合するタンパク質で、細胞の表面に存在する。

*5 エリスロポエチン: 腎臓で作られるホルモンで、未熟な赤血球 (赤芽球) の増殖や赤血球への成熟を促す。その作用には受容体 (エリスロポエチン受容体) が必要であるが、造血幹細胞には存在しない。

*6 Erg: 転写制御因子の一つで、血管新生や炎症、細胞の増殖・分化を制御する。造血幹細胞の機能および血小板産生に重要な役割を果たすことが知られている。

(論文情報)

論文名 : Lipoprotein metabolism mediates hematopoietic stem cell responses under acute anemic conditions

(リポタンパク質代謝が造血幹細胞の急性貧血応答を制御する)

著者 : Kiyoka Saito, Mark van der Garde, Terumasa Umemoto, Natsumi Miharada, Julia Sjöberg, Valgardur Sigurdsson, Haruki Shirozu, Shunsuke Kamei, Visnja Radulovic, Mitsuyoshi Suzuki, Satoshi Nakano, Stefan Lang, Jenny Hansson, Martin L Olsson, Takashi Minami, Gunnar Gouras, Johan Flygare, and Kenichi Miharada*

掲載誌 : Nature Communications

doi : <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52509-w>

URL : <https://www.nature.com/articles/s41467-024-52509-w>

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構
幹細胞プロテオスタシス学講座
担当 : 三原田賢一 (みはらだけんいち)
電話 : 096-373-6885
e-mail : kenmiharada@kumamoto-u.ac.jp