公募研究：2000年度

先天性鉄代謝病態に関わる遺伝子多型の遺伝性ポルフィリン症発症への影響の解明

●藤田　博美[1)]　◆竹谷　茂[2)]　◆澤田　賢一[1)]　◆今井　博久[3)]

1）北海道大学大学院医学研究科　2）京都工芸繊維大学繊維学部　3）慶應義塾大学医学部

背景と目的

必須金属である鉄の生体内の存在形態は、地球上の通常の鉄と異なり錆びないように調節されている。遺伝的あるいは後天的要因によって生体内鉄が酸化されることで中枢神経系、造血系を含む様々な病態が引き起こされ、その本態は酸素動態と強く結び付いていると考えられる。しかしながら、多くの遺伝的要因が複合する鉄代謝という視点からの総合的な解明は未だなされていない。

特に、鉄代謝病態の一つの特徴は欧米と同様の症状を示すわが国の患者で、欧米で見い出された遺伝的変異が認められず人種的な差が存在することである。

本研究計画では上図に示される鉄代謝異常のうち細胞内およびミトコンドリア内に着目してヘモクロマトージスとフリードライヒ失調症を選び本邦における遺伝的特異性を明らかにし、最終的に遺伝子異常がそれぞれのコードする蛋白質にどのような影響を及ぼし、その結果としてどのような病理変化が現われるかまでの一連の解明を行う。

検討結果

当初の研究計画および実施状況を表示する。
(表1参照)

考　察

ヘモクロマトージスおよびフリードライヒ失調症それぞれについての結果は、開始当初の時点において両者についての研究進展が異なっており、前者では遺伝子レベルの解析で本邦の患者に特有である可能性の高いポリモルフィズムが見い出されている。しかしながら、このような病態解析では、各々の遺伝子変異の蛋白質機能への影響と、その発病メカニズムにおける役割が明らかにされる必要があるので、上表に書いたような機能解析を計画している。

一方、フリードライヒ失調症では、わが国に同様の症状を呈する患者は存在するが、欧米で発見されたFrataxin遺伝子5'側のGAA repeatが原因と考えられる症例は存在しないことが判った。しかしながら、欧米の例を含め哺乳類Frataxin蛋白質そのものの機能も不明であり、さらにFrataxin遺伝子コーデイング領域に対する検索も全く行われていない。そこで、我々は酵母Frataxin様蛋白質の機能から推定してヒトFrataxin蛋白質がミトコンドリアでの鉄動態に関与しているものと考え、その機能解析ができる、ヒトにおいて最も鉄代謝が活発に行われている造血細胞を利用した系の樹立を試み、鉄代謝に関連する遺伝子応答の解析を推進している。

成果公表リスト

遺伝子解析から蛋白機能解析、細胞機能解析が必要であるので現在の所論文のレベルまで到達したものはない。フリードライヒ失調症の細胞機能解析についての対照群となる正常造血細胞を利用した結果の一部については、2000年の生化学会で報告した。

表1

当初の研究計画および実施状況を表示する。

平成12年度研究計画： ①HFEの解析： 20名のPCT患者の検体の検索。 ②フリードライヒ失調症の解析： ・本邦のフリードライヒ失調症患者の調査。 ・本疾患患者のFrataxinの遺伝子解析。 ・病態機能解析：ミトコンドリア鉄動態異常が影響する可能性のある赤血球細胞の純化。 ・純化造血細胞の分化過程の解析。	実施状況 ①HFEに未報告の変異が存在する可能性が高い。 ②・本邦にはGAA repeatでない患者が存在する。 候補：現在 3家系 。 ・Frataxin遺伝子　異常、鉄動態 共に未解明。 解析用抗体の作製修了。 ・正常造血細胞分化の解析が進展中。
次年度以後の計画： ①HFEの機能解析：明らかにされた突然変異を有するHFEとCOS-7細胞に共発現したβ2ミクログロビンやTrfRとの相互作用を明らかにする。 ②フリードリッヒ失調症の解析： ・異常Frataxinを Frataxin様蛋白質変異酵母に導入し機能　を解析する。 ・病態機能解析：純化造血細胞分化過程における分子生物的解析。 特に、鉄による翻訳調節が存在するALAS-E、 鉄-イオウクラスターによる調節が行われるFECH、 ヘムによる機能調節が行われる転写因子Bach1などに注目する。	

鉄病態とヘム代謝系