

研究課題別中間評価結果

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：岩井 一宏（大阪大学大学院医学研究科 教授）

3. 研究概要

鉄は必須の栄養素であると同時に毒性を持っているため、その動態異常は種々の病態と関わっている。鉄は多くの場合ヘムなどの鉄補欠分子族の形で働く。これまで、細胞が鉄補欠分子族を介して鉄代謝を調節することや鉄と病態に関する新しい知見が見出されてきたが、本研究ではメタボローム解析などの手法を用いて、鉄代謝異常が関与する疾患の新規治療法の基礎や疲労の科学的評価法を開発する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

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、1)ミトコンドリアは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、2)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すること、3)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、4)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見出しており、研究の進行状況は良好である。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おいては、欠損遺伝子の同定が難航している。

4-2. 今後の研究に向けて

出芽酵母の遺伝学的手法による研究は、欠損遺伝子の同定ができれば、細胞内のヘム輸送に関して大きなブレイクスルーとなるため、その解決を強く期待したい。慢性疲労症候群のバイオマーカーに関しては、実用化に近づくよう研究の発展を期待したい。パーキンソン病の症状を呈するマウスの創薬への応用も今後の展開として期待したい。現在までに優れた研究成果が数多く蓄積されて来ており、インパクトのある論文発表を期待する。

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、質の高い研究成果が生み出されている。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、モデル動物の創薬への利用などの成果もあり、本 CREST の目標に沿ったものとなっている。