



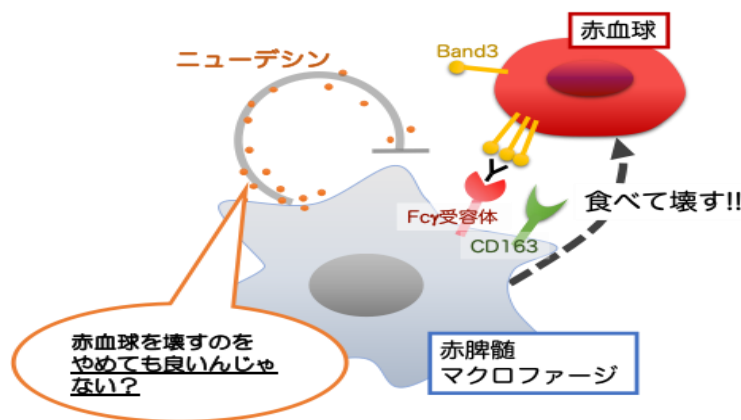
報道関係者 各位

2024年2月6日

マクロファージが老化赤血球を食べる量を調節する仕組みを解明
～新たな貧血治療薬の開発につながる事が期待～

神戸薬科大学 微生物化学研究室の中山喜明准教授、小西守周教授らは、生化学研究室の北川裕之教授、三上雅久講師との共同研究により、ニューデシン(neudesin)というタンパク質が脾臓マクロファージ^{*1}による赤血球の貪食^{*2}を調節することで、循環赤血球の量を調節していることを明らかにしました。

本研究の成果により、感染症、悪性疾患、リウマチ性疾患が基礎疾患としてある場合に発症する血球貪食症候群^{*3}など、過剰な赤血球貪食による難治性貧血に対する治療法の開発に繋がることが期待されます。2024年1月25日に国際科学雑誌「*Communications Biology*」電子版に公開されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学微生物化学研究室

教授 小西守周

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7567

FAX: 078-441-7567

E-mail: mkonishi@kobepharma-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp/micro-s/>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp>



【研究の背景】

赤血球は、骨髄で産生(造血)され、ヒトで約 120 日間血液中を循環し、全身に酸素を運びます。その間、血液中では様々なストレスに晒されるため、赤血球の機能は徐々に低下していきます。そのような老化した赤血球は、酸素を全身に運ぶことができなくなるため、脾臓のマクロファージによって貪食され、血液中から除去されます。この際、消化により生じた鉄やアミノ酸は再び骨髄に運ばれることで再び赤血球の産生に利用されます。脾臓のマクロファージは適切な量の赤血球を貪食することで、血液中の赤血球数は健全に保たれていますが、感染症やリウマチ性疾患などがある場合にはマクロファージが多量の赤血球を食べ過ぎてしまい、重篤な貧血へと繋がる可能性があることが知られており、マクロファージ活性化症候群や血球貪食症候群と呼ばれています。これらの難治性疾患の治療のためには、マクロファージの赤血球貪食を調節するメカニズムを明らかにすることが重要です。

小西教授らの研究グループは、これまでに細胞外ヘム結合タンパク質であるニューデシンの機能について研究をしてきました。そのなかでニューデシンが培養神経細胞に対する栄養活性やニューデシンの遺伝子を欠損したマウスでは交感神経の活性化により太りにくくなることを報告していました。一方で、ニューデシンは脾臓に存在することは分かっていたましたが、その生理的な意義については未だ不明でした。

【研究の方法】

ニューデシンをもつ正常マウス(WT マウス)とニューデシンをもたない遺伝子欠損マウス(KO マウス)の2種類のマウスを研究に用いました。これら2種類のマウスの体内に流れる赤血球の数やその寿命、壊れやすさなどを評価しました。さらに2種類のマウスの脾臓に存在するマクロファージや、骨髄中の造血幹細胞から作製した培養マクロファージの性質を比較することで、マクロファージに対するニューデシンの機能を評価しました。

【研究成果の概要】

ニューデシンの脾臓における生理的な意義を明らかにするため、WT マウスと KO マウスの脾臓の重量を測定したところ、僅かに KO マウスで脾臓が重いことが分かりました。脾臓には主に赤血球と白血球が含まれることから、それぞれのマウスの脾臓に含まれる赤血球数と白血球数を計測したところ、KO マウスでは脾臓に含まれる赤血球数が大きく増加していることが分かりました。脾臓では赤血球の貯蔵や老化赤血球の代謝が行われていることからニューデシンがこれらの過程に関与していることが示唆されました。

そこで次に血液中を流れる循環赤血球に着目し、様々な検討を行いました。KO マウスでは、若齢時(産後 8 週齢)には循環赤血球の寿命が短くなっており、さらに成熟時(産後 24 週齢)には重篤な貧血を示すことが分かりました。このうち赤血球寿命の短縮の症状は、WT マウスの赤血球を KO マウスに輸血した場合も確認され、また KO マウスの脾臓を摘出した場合には症状が消失したことから、この症状の原因が KO マウスの赤血球の異常によるものではなく、赤血球の代謝に関わる脾臓の異常に由来していることが分かりました。

脾臓における赤血球の代謝過程を評価するため、蛍光標識した赤血球を用いて脾臓マクロファージが貪食した赤血球の量を計測したところ、KO マウスの脾臓マクロファージでは WT マウスのものに比べて多くの赤血球を貪食していることが分かり、ニューデシンが脾臓マクロファージによる赤血球貪食を抑制するブレーキとして働いていることが示唆されました。

最後にニューデシンが赤血球貪食を抑えるメカニズムを明らかにするため、マクロファージの細胞表面に存在し、貪食の際に赤血球を認識するいくつかの受容体タンパク質について定量化しました。その結果、



KO マウスのマクロファージでは Fc γ 受容体*⁴ と呼ばれるタンパク質が高発現していたことから、ニューデシンは Fc γ 受容体の量を調節することでマクロファージが過剰に赤血球を貪食することを抑制していることが明らかになりました。

以上のように、本研究では難治性貧血の原因となる脾臓マクロファージの過剰活性化を抑制する機構を明らかにするとともに、ニューデシンタンパク質が新しく難治性貧血に対する治療薬の候補物質として利用できる可能性を見出しました。

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP20K07060) の助成により行われました。

【用語説明】

*¹ **脾臓マクロファージ**: マクロファージは、リンパ球や顆粒球などとともに白血球に分類される免疫細胞のひとつ。様々な組織に常在し、体内に病原菌やウイルスなどの異物(抗原)が侵入すると、まずマクロファージが発見し、それらを食べて死滅させる。骨髄、脾臓、リンパ節などの免疫細胞の集まる組織に多く存在する。脾臓マクロファージは、血液のフィルター機能をもつ脾臓に存在するマクロファージで、血液中に侵入した異物を除去する以外にも、老化赤血球や死細胞などを食べて血液中を流れる不要物を除去する役割をもつ。

*² **貪食(どんしょく)**: マクロファージなどの細胞が、体内に侵入した異物や死んだ細胞などを、細胞内に取り込み、消化し、分解すること。

*³ **血球貪食症候群**: 感染や自己免疫疾患により炎症が起きた際にマクロファージが異常に活性化し、赤血球や白血球、血小板などを貪食することにより惹き起こされる疾患。高熱、血球減少、凝固障害、肝障害等の臨床症状を呈する。

*⁴ **Fc γ 受容体**: Fc 受容体は抗原に結合する免疫グロブリン分子(抗体)に対する受容体タンパク質であり、マクロファージや好中球などの白血球の細胞表面に存在する。免疫グロブリン分子である IgG、IgA、IgE、IgM に対する受容体をそれぞれ Fc γ 受容体、Fc α 受容体、Fc ϵ 受容体、Fc μ 受容体と呼ぶ。血液中には老化赤血球に結合する IgG が存在し、IgG の結合した赤血球は Fc γ 受容体を介してマクロファージに貪食される。

【掲載論文】

雑誌名: *Communications Biology*

論文名: A secretory protein neudesin regulates splenic red pulp macrophages in erythrophagocytosis and iron recycling

著者: Yoshiaki Nakayama, Yuki Masuda, Takehiro Mukae, Tadashi Mikami, Ryohei Shimizu, Naoto Kondo, Hiroshi Kitagawa, Nobuyuki Itoh, Morichika Konishi

DOI: 0.1038/s42003-024-05802-9

URL: <https://doi.org/10.1038/s42003-024-05802-9>