



東北大学



2017年1月5日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
東北大学加齢医学研究所

エリスロポエチン産生不全による腎性貧血動物モデルを樹立 腎臓におけるエリスロポエチン遺伝子転写制御機構の解明

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の清水 律子（しみず りつこ）教授（分子血液学分野）、平野 育生（ひらの いくお）助教（分子血液学分野）、山本 雅之（やまもと まさゆき）教授（医化学分野）らは、赤血球産生を誘導するホルモンであるエリスロポエチン（EPO）の組織特異的な制御機構を解析し報告しました。また、腎臓特異的な *Epo* 遺伝子転写制御機構の破壊により貧血となるマウス系統を樹立し、新たな腎性貧血マウスモデルとして報告しました。

本研究成果は、これまで不明であった腎臓における *Epo* 遺伝子の制御機構を、初めてマウス個体を用いた解析により明らかとした重要な報告です。本研究によって、腎機能障害による EPO 産生抑制機構の解明や、EPO 産生を誘導する薬剤の開発などに繋がることが期待されます。本研究成果は、2016年12月5日に米国科学雑誌「Molecular and Cellular Biology」（オンライン版）に掲載されました。

【研究のポイント】

- 腎臓における低酸素ストレス誘導的な *Epo* 遺伝子の転写制御に必要なゲノム上の制御領域を見出しました。
- 腎臓における *Epo* 遺伝子転写制御機構を破壊する事で、EPO 欠乏性の重度の貧血を示すマウスを樹立しました。
- 腎性貧血マウスモデルは EPO 産生を誘導する治療薬の開発に役立つと期待されます。

【研究内容】

EPOは、貧血や高地低酸素環境などの低酸素ストレス^{注1}に応答して産生され、赤血球産生を強力に誘導する唯一のサイトカインです。EPOは胎生期には胎児肝臓で産生されますが、出生後は主に腎臓で産生されるため、慢性腎臓病ではEPO産生低下による腎性貧血^{注2}を随伴することが臨床上の問題となっています。既知のEPO遺伝子の転写制御領域であるEPO遺伝子下流領域のエンハンサーは、胎児肝臓でのEPO産生に重要であるものの、腎臓でのEPO産生には必要ないことが分かっていました。しかし、腎臓でどのようにEPO遺伝子の発現が制御されているかは明らかではありませんでした（図1）。

本研究では、トランスジェニックマウス^{注3}作成技術を用いてマウス個体内でEpo遺伝子の発現制御機構を解析し、腎臓でEpo遺伝子の転写制御に寄与する領域がEpo遺伝子の上流領域に存在することを明らかにしました（図2A）。また、同定した転写制御領域を欠失させたトランスジーンを用いてEpo遺伝子ノックアウトマウス^{注4}の胎生致死回避することで、腎性貧血モデルマウスの作成に成功しました。同トランスジーンは胎児肝臓でEPOを産生できますが、成獣腎臓ではEPOを産生できません。そのため、胎生致死から回避したマウスは、出生後にEPO産生が低下し、重篤な貧血を呈する腎性貧血のモデルマウスとして活用可能であると考えられます（図2B）。本研究によって、腎機能障害によるEPO産生抑制機構の解明や、EPO産生を誘導する薬剤の開発などに繋がることが期待されます。

本研究の一部は、MEXT/JSPS 科研費（JP26111002, JP24249015, JP15H04759, JP15H04691, JP00708117）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）および革新的先端研究開発支援事業（CREST）、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、千里ライフサイエンス振興財団の支援を受けておこなわれました。

【用語説明】

- 注1. 低酸素ストレス：低酸素分圧環境などによる赤血球の酸素飽和度の低下や、失血などによる赤血球量の低下による酸素運搬能の低下、血管閉塞による虚血状態などによるストレスで、細胞が使用可能な酸素量が制限された状態。
- 注2. 腎性貧血：腎臓の機能が低下する慢性腎臓病では、腎臓が硬化萎縮し、EPOをつくる腎臓EPO産生細胞が変性する。その結果として発症する貧血で、EPO欠乏性の貧血。
- 注3. トランスジェニックマウス：目的とする任意の遺伝子をマウスゲノムに挿入することで作出する遺伝子改変マウス。トランスジェニックマウスに挿入された遺伝子をトランスジーンと呼ぶ。
- 注4. ノックアウトマウス：標的としたゲノム上の遺伝子を破壊したマウス。マウス個体の生存に必須の遺伝子であった場合、破壊されたマウスは致死となる。

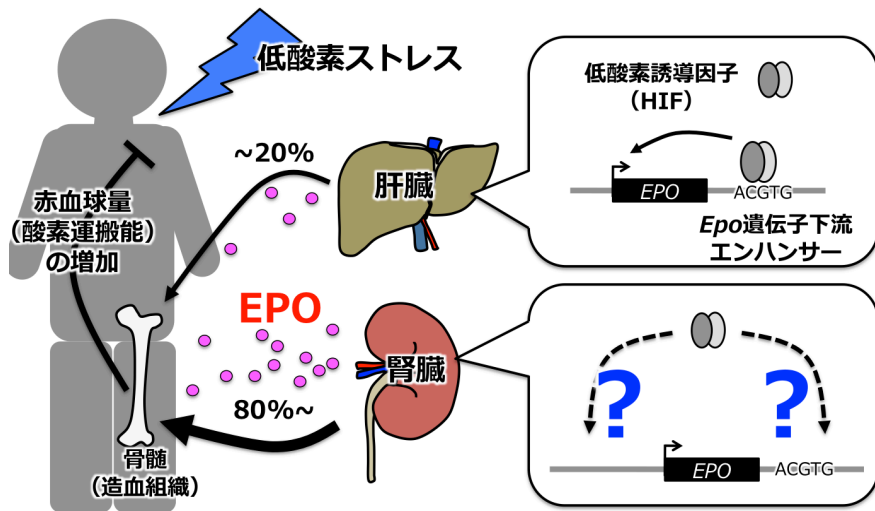


図 1. 低酸素ストレスによるエリスロポエチン（EPO）産生を介した赤血球産生誘導

低酸素ストレスは腎臓・肝臓からの EPO 産生を誘導します。EPO は、造血組織における赤血球産生を亢進し、酸素運搬能を増加させます。主な EPO 産生臓器である腎臓における EPO 遺伝子の転写調節領域は不明でした。

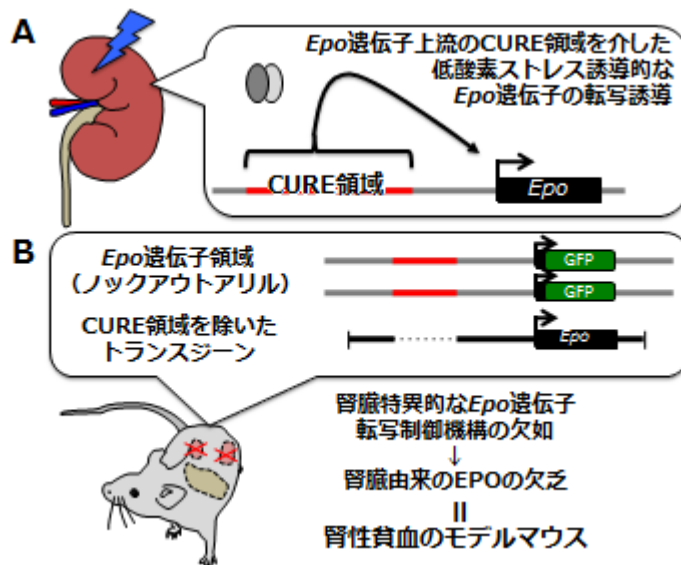


図 2. 腎臓 *Epo* 遺伝子転写制御機構を利用した腎性貧血のモデルマウスの樹立
 A: 腎臓 EPO 産生細胞では *Epo* 遺伝子上流領域の CURE 領域を介して、低酸素ストレス誘導的な *Epo* 遺伝子の転写誘導を行っていることが明らかとなりました。
 B: CURE 領域を介した *Epo* 遺伝子の転写制御機構を破壊することで、腎臓由来の EPO が欠乏した EPO 欠乏性の腎性貧血のモデルマウスが樹立されました。

【論文題目】

Renal Anemia Model Mouse Established by Transgenic Rescue with Erythropoietin Gene Lacking Kidney-specific Regulatory Elements

Ikuo Hirano, Norio Suzuki, Shun Yamazaki, Hiroki Sekine, Naoko Minegishi, Ritsuko Shimizu and Masayuki Yamamoto

「腎臓特異的遺伝子転写制御機構を欠いたトランスジーンによる腎性貧血モデルマウスの樹立」

平野育生、鈴木教郎、山寄瞬、関根弘樹、峯岸直子、清水律子、山本雅之
Molecular and Cellular Biology 誌、2017年1月（予定）

【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分子血液学分野

教授 清水 律子（しみず りつこ）

電話番号：022-717-8080

Eメール：rshimizu@med.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁（いなだ ひとし）

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp