

# 論文内容要旨

## 論文題目

Transgenic Overexpression of Heme Oxygenase-1 Induces Hepatic Iron Overload and Porphyria Cutanea Tarda in Mice

所属部門： 分子疫学 部門

所属講座： 遺伝子実験医科学 講座

氏 名： 周 凌 云

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) はヘムを分解して、二価鉄・一酸化炭素・ビリベルジンを生成する。HO-1 は刺激やストレスにより発現が誘導され、その生体防御作用が注目されてきたが、HO-1 の産物である二価鉄は、酸素と反応することで ROS (Reactive Oxygen Species) を産生し、細胞内で強い毒性を発揮することが知られている。

本研究では、HO-1 を全身性に過剰発現させたトランスジェニックマウス (HO-1 Tg マウス) において、ポルフィリン異常蓄積を観察したことから、HO-1 Tg マウスでの病態を明らかにし、その分子基盤を理解することにより、HO-1 生理機能の新しい側面を明らかにする。

HO-1 Tg マウスにおいて、ポルフィリンの異常蓄積が認められたのは、生後 7.5 ヶ月以降のオスのみであった。マウス尿・便中のポルフィリン解析等から、ヒト晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) の病態と極めて類似していた。ヒト PCT の原因遺伝子であるウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (UROD) の肝臓における酵素活性は、HO-1 Tg オスにおいてのみ、加齢にしたがって低下が認められた。HO-1 Tg マウスのヘムオキシゲナーゼ (HO) 活性については、肝で、オス Tg マウスがメス Tg マウスの 4 倍高い活性を示したことから、オスのみに PCT 発症が認められるのは、HO 活性の差が原因と予想された。二価鉄が HO-1 のヘム分解により遊離されること、および、鉄投与による肝 UROD 活性の阻害が報告されていることから、HO-1 Tg マウスにおける鉄代謝を解析したところ、肝臓における鉄沈着が加齢依存的に観察された。PCT 発症に鉄過剰が関与するかを検討するため、鉄投与を行ったところ、オス Tg マウスでは、投与後、約 8 週間でポルフィリン症発症が認められた。なお、Tg メスおよび野生型マウスでは、本条件で PCT は発症しなかった。一方、貯蔵鉄除去を目的として、PCT を発症した HO-1 Tg マウスに対して、繰り返し瀉血を行ったところ、排泄ポルフィリンが減少し、PCT の改善が認められた。これらの結果から、HO-1 Tg マウスにおける肝での鉄蓄積が PCT 発症の引き金となることが示唆された。HO-1 Tg オスの尿中 5-aminolevulinic acid (ALA) 濃度が野生型の約 3 倍まで上昇し、肝 ALA synthase (ALAS) 活性が野生型の約 3 倍まで増加していた。

本研究で明らかとなった HO-1 Tg マウスにおける、肝での鉄過剰を伴った PCT 発症は、ヘム分解産物である鉄の毒性を介して、HO-1 が細胞障害作用を示す可能性を示した。また、本来、刺激に反応して一過性に発現が亢進する HO-1 が恒常的に長期間、高発現する場合、遊離される鉄や ALAS 活性の亢進を介して、ポルフィリン症発症に関与しうることが示された。

平成 20年 1 月 28日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 周 凌云

論文題目：Transgenic overexpression of heme oxygenase-1 induces hepatic iron overload and porphyria cutanea tarda in mice

審査委員：主審査委員

藤井 順、逸

印

副審査委員

一瀬 白帝

印

副審査委員

新藤 貴史

印

審査終了日：平成 20年 1月 9日

### 【 論文 審査 結果 要 旨 】

Heme oxygenase (HO)はヘム代謝の第一段階を担う酵素で、ヘムに作用して一酸化炭素(CO)と鉄、ビリルビンに分解する。COはヘムに結合して平滑筋の弛緩などの作用を示す、鉄はヘムへの再合成に利用される一方で有害な活性酸素を生じる反応を触媒する、ビリルビンは抗酸化活性を有する、など、代謝産物も多様な生理活性を有する。HOには3種類の遺伝子があるが、その中でHO-1は各種刺激で発現誘導される誘導型遺伝子である。HO-1は、各種ストレスによって誘導されることから、生体防御系としての役割が注目されている。本研究は、HO-1を全身性に過剰発現するトランスジェニックマウス(Tg)を作製し、その表現型を解析することで、これまでに知られていないHO-1の新たな生理機能を解明することを目的として行なわれた。

マウスHO-1 cDNAをニワトリβアクチンのプロモーター制御下におくことで、全身性にHO-1を発現する8系統のHO-1 Tgを得た。その中で、高発現の見られる1系統について詳細な解析を行なった。臓器別では肝臓に特に高い発現が認められ、雄の方が雌に比べて高発現を示した。生後7.5ヶ月を経た雄のHO-1 Tgではポルフィリンの異常な蓄積が認められた。尿と糞便中に排泄されるポルフィリン分子種ならびに肝臓への針状鉄沈着などから、晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyria cutanea tarda; PCT)に酷似している事が分った。ヒトでは、ヘム合成の第5段階を触媒するウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(UROD)の異常によってPCTを発症することから、肝臓のUROD活性を測定した。その結果、HO-1 Tgマウスの月齢依存的に活性が低下し、尿と糞便中に排泄されるポルフィリン量との間に負の相関が認められ、UROD活性の低下がHO-1 TgのPCT発症に関わることが示唆された。鉄がUROD活性を低下させる事が知られているので、瀉血により鉄含量を減らすとポルフィリンの排泄量が減少し、PCTが改善した。一方、尿中に排泄される5-aminolevulinic acid (ALA)の量が増加し、ALA合成酵素活性が約3倍に増加していた。

以上の結果は、HO-1を過剰発現することで、肝臓の鉄沈着とALA合成酵素活性を増加させ、それがPCTを発症させることを示唆する。これまでも臓器特異的にHO-1を発現するTgマウスについての研究はあるが、本論文で示されたようにPCTを発症するとの報告はなく、HO-1の役割を明らかにする上でまったく新しい知見と考える。このように、本研究は医科学の進歩発展に資することから、博士(医科学)の学位に値すると判断した。

(1, 200字以内)