

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07043

研究課題名（和文）鉄過剰による血球分化障害の新規機序の解明を基盤とした鉄剤長期使用の健康影響の検証

研究課題名（英文）Study of the health effects of long-term iron use with a focus on impaired blood cell differentiation.

研究代表者

北川 恭子 (Kitagawa, Kyoko)

金沢大学・がん進展制御研究所・研究協力員

研究者番号：20299605

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は過去の研究で、各種の血球細胞はその分化過程初期の前駆細胞で一過性にトランスフェリンレセプターが発現することを確認した。このことからそのリガンドとなる鉄の過剰供給はシグナル過多をもたらし、血液前駆細胞の正常な分化が妨げられる可能性があると考えた。妊婦を対象に鉄剤使用期間とこれらの異常発生との関連性がみられないか検討したところ、長期鉄剤使用群は他の群と比較して血小板数が低い傾向にあり、しかも貧血は改善傾向が認められないことがわかった。このことは鉄剤の長期使用による巨核球の分化成熟障害が発生している可能性とともに、鉄供給不足以外が原因で貧血が継続している集団が存在する可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模アンケート調査より、妊婦は鉄剤処方される割合が42%と非常に高いことが明らかとなり、長期間の鉄剤摂取に健康リスクがあるか否か、科学的に検証することの社会的意義は大きい。今回の結果は血小板減少のリスクを示唆し、血液検査値の把握が重要であると考えられた。ただし予想外に、長期使用群に分類された妊婦は0.2%未満とごくわずかで、処方箋通りに服用されていない例が大半を占めていることが明らかとなった。この事実を医療者が把握していないことに対する警鐘を鳴らすことも、適切な医療行為の推進のためには重要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In our previous studies, we observed that various hematopoietic cells transiently express transferrin receptors in their progenitor cells early in the differentiation process. Therefore, excess of its ligand, iron, may lead to signal overload and prevent the normal differentiation of blood progenitor cells.

We investigated whether there is a relationship between the duration of iron use and the development of differentiation defects in pregnant women. It was found that the long-term iron use group tended to have lower platelet counts than the other groups, moreover, anemia showed no tendency to improve. This suggests that long-term iron use may be impairing megakaryocyte differentiation and maturation, and that anemia may persist in some groups for reasons other than insufficient iron supply.

研究分野：衛生学

キーワード：鉄剤 貧血

1. 研究開始当初の背景

鉄過剰の発生メカニズム

骨髄異形成症候群 (MDS) などの治療目的で大量輸血が行われると、結果的に鉄過剰摂取状態 (iron overload; IO) をもたらす。IO になっても鉄は生体からの排泄機構がなく、組織に蓄積して活性酸素を発生させ、骨髄や臓器で障害を引き起こす。IO を原因とする造血不全は、活性酸素が造血幹細胞 (HSC) を障害することが原因の一つとされる (Muto *et al.* 2017 *Nature Commun.*)。しかし鉄キレート剤投与によって造血能が改善した臨床症例も見られることから、可塑性のある障害が原因となる場合もあると考えられ、HSC から分化の進んだ細胞での障害が疑われる。つまり IO による造血不全では、HSC だけでなく前駆細胞も障害のターゲットになっていることが予測されるが、その発生メカニズムの全容は未だ解明されていない。

CD71 の血球前駆細胞での発現

過剰な鉄は細胞毒性を持つため、鉄の細胞内への取り込みを担うトランスフェリン受容体 (CD71) の発現量の増減によって調節されている (Zhang *et al.* 2014 *Front Pharmacol.*)。しかし IO によって臓器障害や造血障害が発生することから、生体が本来持つ鉄取り込み量の調節能力には限界があることがわかる。データベース検索では、造血機能障害が発生する MDS 患者に CD71 の有意な発現亢進が示されており (GSE30201)、細胞に入る鉄シグナルの増大が造血障害発生に関与している可能性がある。

鉄はヘモグロビン活性の必須因子であると共に、増殖中の細胞に必要な種々の酵素活性に不可欠である。血球前駆細胞は一過性の増殖期を経ながら分化し、赤血球、顆粒球あるいは血小板への運命決定を受ける。しかし鉄取り込み量と直結する CD71 発現量の変動と血球細胞分化の関心に注目した報告はない。

代表者は今までに、血球系細胞の分化・増殖に関わる複数の転写因子のタンパク量調節が、正常な血球細胞の産生に必要なことを明らかにしてきた (Kitagawa *et al.* 2009 *Oncogene*, Kitagawa *et al.* 2014 *Mol. Cell. Biol.*, Nakajima & Kitagawa (co-first) *et al.* 2015 *J. Biol. Chem.*, Kitagawa *et al.* in revision *Sci. Rep.*)。これらの研究を進めていく過程で、血球前駆細胞が顆粒球に分化するとき、赤芽球と同レベルの強い CD71 発現を一過性に示すことに気づいた (図 1)。

これらを総合すると、IO の状況下では血球前駆細胞に CD71 から入る鉄シグナルの増大は避けられず、これが原因で赤血球、顆粒球および血小板への分化進行に障害が発生する可能性が高いと考えた。

妊娠期・出産時の鉄剤長期使用のリスク

女性は慢性的な鉄欠乏性貧血発生率が高く、日本人女性は 20 歳代の約 25% が鉄欠乏性貧血とされる。更に妊娠中は胎児への鉄の供給、出産から産後は出血と授乳によって鉄が喪失し、妊婦の 50% 以上が鉄剤使用者だった調査結果もある (渡辺ら 2016 栄養学雑誌)。現状では鉄剤利用時の IO への注意喚起は不十分で、加えて好中球や血小板の造血不全は自覚症状が出にくい為、IO が引き起こした造血不全の多くは見逃されている可能性がある。日本の妊産婦の死亡原因の約 30% は、細菌感染が原因の感染症と、分娩後の大量出血であるが、IO による白血球や血小板の減少がこれらのリスク要因になっていることが危惧される。

2. 研究の目的

本研究では

1. 鉄過剰状態のとき CD71 を介して過剰な鉄シグナルが血球前駆細胞に入ると、分化細胞の産生が抑制されるのではないかと
 2. 鉄剤の長期使用は妊産婦の健康に悪影響を与えているのではないかと
- の答えを得るため、「鉄過剰は血球前駆細胞の障害発生の原因になる」と仮説を立て、その発生機序を解明し、これを基盤に、今まで重要視されていない鉄剤過剰使用による血球細胞での副作用発生リスクを、特に妊産婦に焦点を当てて評価することを目標とする。

3. 研究の方法

以下の項目の実施を計画した。

- I. マウスを対象とした血球前駆細胞の分化進行と CD71 発現レベルの経時的推移
 - (1) 血球前駆細胞の各系統への分化過程と CD71 発現変動の連動性の評価
 - (2) pulse-chase assay による分化細胞の追跡
- II. 鉄過剰摂取 (I0) モデルマウスでの血球細胞の障害の発生と除鉄剤の効果
 - (1) I0 モデルマウス末梢血の量的および質的評価
 - (2) 血球前駆細胞の各系統への分化過程と CD71 発現変動の連動性の確認
 - (3) 除鉄剤の有効性の評価
- III. 大規模調査サンプル (疫学データ) を対象とした妊婦の鉄剤使用の健康リスク評価
 - (1) 鉄剤使用による造血障害発生の可能性の検証
 - (2) 出産時の母体状態
- IV. 臨床検体を対象にした鉄剤使用の健康リスク評価
 - (1) 末梢血の量的および質的評価

4. 研究成果

- I. マウス骨髄より単離した造血幹細胞及び前駆細胞を対象として、細胞表面マーカーによる FACS での lineage の分画の準備を完了した。
- II. I. と同時進行で疫学データを統計解析した。この作業の中で、妊婦は鉄剤処方される割合が 42% と、非常に高いことがわかった。妊娠期間を 3 期に分け、鉄剤服用期間の長さで対象者を長期、中期、短期使用、及び未使用の 4 グループに分けて使用期間と血算値の関係を評価した。その結果、長期鉄剤使用群は他の群と比較して血小板数が低い傾向にあり、しかもヘモグロビン値は、中期使用群とは異なって改善傾向が認められないことがわかった。このことは鉄剤の長期使用による巨核球の分化成熟障害とともに、鉄供給不足以外が原因で貧血が継続している集団が一定数存在する可能性を示唆する。
- III. II. の検討時に、さらに明らかになったことは、処方された鉄剤を使用した妊婦がわずか 4% しかいなかったことである。このことから結果として長期使用群に分類された妊婦の割合は 0.2% 未満と、ごくわずかであった。このことから、処方箋上から懸念されるリスクに加えて、処方箋通りに薬剤を使用されていないことが適切な診療の障害になっている可能性に医療者が気づいていないことにも警鐘を鳴らす必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ohhata, T., Yamazawa, K., Miura-Kamio, A., Takahashi, S., Sakai, S., Tamura, Y., Uchida, C., Kitagawa, K., Niida, H., Hiratani, I., Kobayashi, H., Kimura, H., Wutz, A. and Kitagawa, M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Dynamics of transcription-mediated conversion from euchromatin to facultative heterochromatin at the Xist promoter by Tsix.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 108912
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2021.108912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kitagawa, K., Uchida, C., Horiguchi, .R, Ohhata, T., Sakai, S., Niida, H., Yasumoto, S., Handa, Y., Suzuki, M., Hashimoto, M., Tazawa, T., Yokochi, Y., Tsuji, M. and Kitagawa, M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Substitution of Thr572 to Ala in mouse c-Myb attenuates progression of early erythroid differentiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 14381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-71267-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishimoto, K., Niida, H., Uchida, C., Ohhata, T., Kitagawa, K., Motegi, A., Suda, T. and Kitagawa, M.	4. 巻 18
2. 論文標題 HDAC3 is required for XPC recruitment and nucleotide excision repair of DNA damage induced by UV irradiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1367-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/1541-7786.MCR-20-0214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kitagawa, K., Shibata, E., Yamamoto, M., Harada, H., Yoshino, K., Iwashita, T., Oshima, M. and Tsuji, M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Subacute exposure to bisphenol F diglycidyl-ether induces chronic dermatitis characterized by psoriasis-like skin inflammation in mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 42-52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12995	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北川恭子 美甘真史 辻真弓 北川雅敏
2. 発表標題 プレオマイシンで誘発した肺線維症の進行におけるSkp2の関与
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里枝 北川恭子 辻真弓
2. 発表標題 オンライン型産業医学実習の成果
3. 学会等名 第39回産業医科大学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口優子 小山倫太郎 山口哲右 小山倫浩 田中里枝 北川恭子 辻真弓
2. 発表標題 福岡県某クリニックにおける新型コロナウイルス感染症診療体制とその実際
3. 学会等名 第94回日本産業衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北川恭子 内田千晴 辻真弓 北川雅敏
2. 発表標題 マウス赤血球の初期分化の遅延をもたらした転写因子c-Myb Thr572のアミノ酸置換
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川恭子 辻真弓 北川雅敏
2. 発表標題 赤血球初期分化時のc-Myb発現量調節の役割
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川恭子 桑村真美 櫻木俊秀 辻真弓
2. 発表標題 ビスフェノールFジグリシジルエーテル(BFDGE)ばく露による健康障害リスクの検討
3. 学会等名 第93回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本明子 原めぐみ ASHENAGAR M SAID 土器屋美貴子 岩坂知治 古川拓馬 北川恭子 三宅靖延 廣田良夫
2. 発表標題 ALDH2 多型rs671バリエントアレルはCOVID-19ワクチン接種後の血清抗SARS-CoV-2 spike protein IgG値と負に関連：日本人一般集団における前向き研究
3. 学会等名 第26回日本ワクチン学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北川恭子 大島正伸 辻真弓
2. 発表標題 ゲノム編集オルガノイドを用いたスキルス胃癌モデルマウスの作製
3. 学会等名 第40回産業医科大学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下垣和香 森光平 城田真輝 中川直 北川恭子 柳瀬 雄輝 細井徹 小澤光一郎
2. 発表標題 中枢機能におけるAldehyde dehydrogenase 2 の役割解明
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里枝 北川恭子 辻真弓
2. 発表標題 時間的労働因子（労働時間および交代制勤務）と食行動の関係
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北川恭子 美甘真史 辻真弓 北川雅敏
2. 発表標題 ブレオマイシンで誘導されたマウスの肺線維化症状に対する Skp2 阻害の軽減効果
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	辻 真弓 (Tsuji Mayumi) (40457601)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------