



## 鉄が統御する生命現象の理解に向けて

研究者所属・職名 :  
大学院生命科学研究部 (医) ・教授

ふりがな もろいし としろう  
氏名 : 諸石 寿朗

主な採択課題 :

- [挑戦的研究 \(萌芽\) 「鉄代謝システムの包括的理解をめざした鉄代謝関連分子の網羅的同定」 \(2018-2019\)](#)

分野 : 分子生物学

キーワード : 鉄代謝、ゲノム編集、ライブラリースクリーニング

### 課題

- なぜこの研究をおこなったのか? (研究の背景・目的)

人体には釘 1 本分ほどの重さの鉄が存在し、全身への酸素運搬や様々な酵素の働きを助ける役割を担っている。一方で、鉄の過剰はヘモクロマトーシスなどの病気に代表されるように臓器障害を引き起こすため、生体における鉄の量は、過剰にも不足にもならないように厳密に調節されている。生命はその起源から鉄を利用して代謝活動を行ってきたと考えられているが、細胞における鉄代謝の厳密な制御機構は未だ十分に理解されておらず、本研究ではその解明に挑んだ (図 1)。

- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

鉄代謝の制御に関わる分子を網羅的に探索しその機能を調べるため、ゲノム編集技術を用いた遺伝学的ライブラリースクリーニング法を利用した。

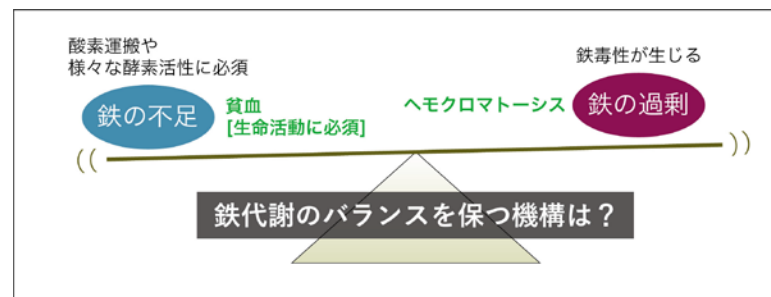


図1 本研究の学術的問い

## 鉄が統御する生命現象の理解に向けて

## 研究成果

- どんな成果がでたか？どんな発見があったか？
  - 細胞内の鉄量に応じて蛍光タンパク質の発現量が変化するように工夫したレポーター細胞を作出し、この細胞にCRISPR法によるゲノム編集技術を用いて全ゲノムを対象とした遺伝子変異を導入した。
  - 遺伝子変異の導入によって細胞内鉄量が増加した細胞と減少した細胞をそれぞれ調べることにより、対象遺伝子の欠損によって鉄量が増減した分子を同定した。
  - 細胞内の鉄量を増減する分子の中には既知の鉄代謝関連分子に加えて、これまで鉄代謝制御との関連があまり明らかになっていないものも多く含まれており、成長因子やサイトカインシグナルなどの細胞内シグナル伝達経路に関連するものが含まれることを見出した。
  - 細胞内シグナル伝達経路は細胞の増殖や分化、細胞死などの運命決定に重要な役割を担うことが知られており、本研究の遂行により、細胞内シグナル伝達経路と鉄代謝制御が連関して細胞運命を統御する可能性が示唆された（**図2**）。

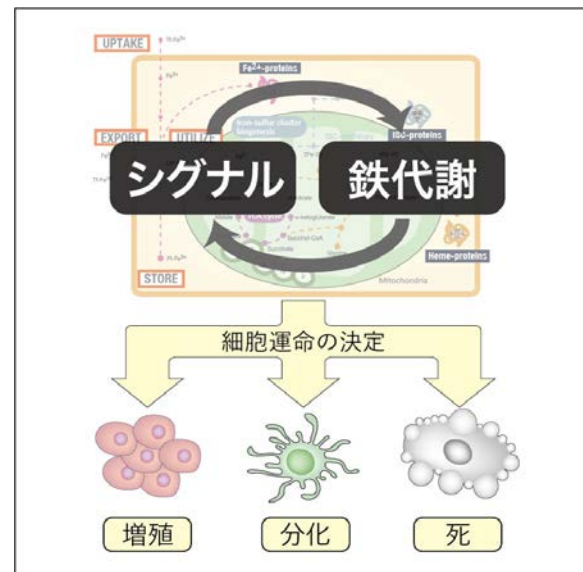


図2 鉄による細胞機能制御の概念図

## 今後の展望

## ● 今後の展望・期待される効果

鉄代謝の異常は貧血や発がん、神経変性疾患などの様々な病態に関与することが注目されているが、その疾患発症の分子機構は十分に明らかになっていない。本研究により得られた成果は、鉄代謝ネットワークを形成するひとつひとつの構成分子を明らかにすることで鉄代謝制御機構に関する学術的理解を深めるだけでなく、今回同定された個々の分子を基盤に将来的な研究を発展させることによって、鉄代謝異常による病気の発症メカニズム解明への一助となることも期待される。