

Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells

武藤, 義治

<https://doi.org/10.15017/1928619>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (C)The Author(s) 2017. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

氏 名：武藤 義治

論 文 名: Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells

(造血幹細胞の維持における FBXL5 を介した細胞鉄ホメオスタシスの必須の役割)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

造血幹細胞は酸化ストレスを制限するため低酸素ニッチで維持される。鉄は酸化ストレスを発生させるが、造血幹細胞における鉄ホメオスタシスの重要性は不明であった。われわれは今回、F-box タンパク **FBXL5** による鉄代謝制御が造血幹細胞の維持に必須であることを示す。マウス造血幹細胞における *Fbxl5* の条件的欠失は、細胞鉄過剰とその減少を生じる。**FBXL5** を欠損した造血幹細胞は、放射線照射レシピエントの血球系の再構築が不可能となることが骨髄移植実験により明らかになった。トランスクリプトーム解析により **FBXL5** を欠損したマウス造血幹細胞における酸化ストレス応答と細胞周期の異常な活性化が明らかになった。また公共データベースを利用した解析から、骨髄異形成症候群患者の造血幹細胞における **FBXL5** の発現低下が見出された。**FBXL5** を欠損したマウス造血幹細胞において、鉄調節タンパク 2 (**IRP2**)の蓄積を抑制すると幹細胞能は回復することから、**IRP2** は **FBXL5** 発現低下を伴うヒト造血疾患の潜在的な治療標的となりうることが示唆された。