

遺伝性再生不良性貧血症「ADH5/ALDH2 欠損症」

を解析し治療薬を同定

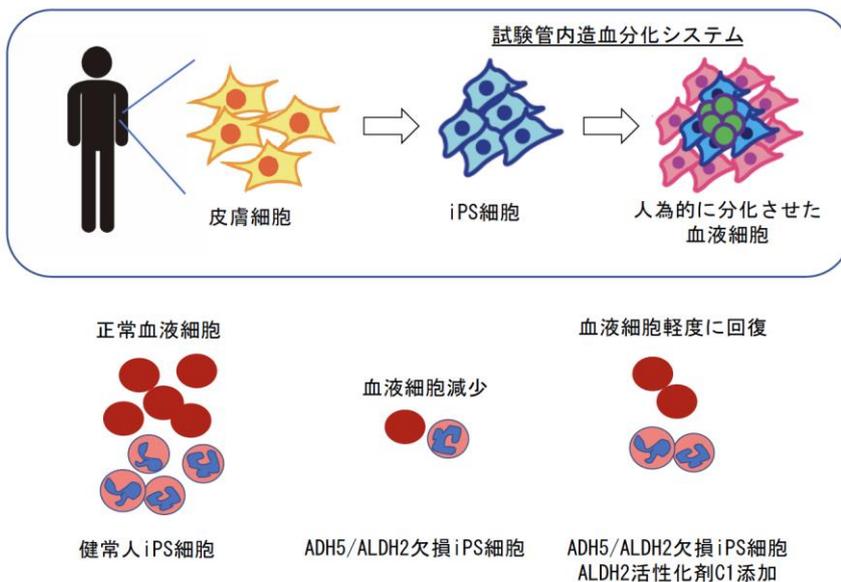
—疾患 iPS 細胞モデルの開発と応用—

概要

遺伝性の再生不良性貧血は、小児の重症難病で、白血病や固形がんの原因ともなり、その解明は医学・生命科学の重要な研究課題です。昨年 11 月、京都大学大学院生命科学研究科・附属放射線生物研究センター 高田 穰 教授、医学研究科 牟安峰 同大学院生（現在、同教務補佐員）らの研究グループは、いままで見逃されていた新たな遺伝性再生不良性貧血症である「ADH5/ALDH2 欠損症」を発見し、国際誌に発表しました。さらに、今回、患者さんの細胞等を用いて、iPS 細胞をはじめとしたこの疾患のモデル細胞を作成し、病態を解析し、さらに治療薬の候補となる ALDH2 活性化剤の効果を確認しました。

ALDH2 は飲酒時にアルコールからできるアセトアルデヒドを分解する酵素であり、その遺伝子に変異によってお酒が飲めない体質となる有名なものです。ALDH2 の変異自体は日本人の～50%が持っています。ADH5/ALDH2 欠損症の患者さんたちは、ALDH2 に加えてホルムアルデヒド(=ホルマリン)分解酵素の ADH5 が変異して、体内のホルマリン分解ができなくなり、そのために再生不良性貧血になります。本研究によって、ALDH2 も実はホルマリンを分解する重要なバックアップ分子であることが確認されました。作成した患者モデル細胞を人為的に造血細胞に変化させると（分化誘導）、DNA 損傷を蓄積して増殖を停止することから、ホルムアルデヒドが作られるのは造血分化プロセス自体であることが判明しました。また、ALDH2 活性化剤を添加すると、モデル細胞がより効率よく血球系へ増殖分化することがわかり、今後の治療薬開発に道筋をつけることができました。

本成果は、2021 年 1 月 12 日に米国の血液学会誌「Blood」にオンライン掲載されました。



図：健康人と ADH5/ALDH2 欠損症患者さんから iPS 細胞を作成し、iPS 細胞研究所で確立された方法で、試験管内で血液細胞に分化させました。ADH5/ALDH2 欠損症からの血液細胞の分化はとても障害されていましたが、それに ALDH2 活性化剤 C1 を投与することで、低下した血液細胞への分化がある程度回復することがわかりました。

1. 背景

今回の研究成果は、昨年 11 月に発表した研究の続報です。

遺伝性の再生不良性貧血は、小児の重症難病で、白血病や固形がんの原因ともなり、その解明は医学・生命科学の重要な研究課題です。京都大学大学院生命科学研究科・附属放射線生物研究センター 高田穰 教授、医学研究科 牟安峰 同大学院生（現在、同教務補佐員）らの研究グループは、いままで見逃されていた新たな遺伝性再生不良性貧血症である「ADH5/ALDH2 欠損症」を発見し、発表しました（2020 年 11 月）。ALDH2 はアルコールからできるアセトアルデヒドを分解する酵素であり、その遺伝子は変異によってお酒が飲めない体質となる有名なものです。ALDH2 の変異自体は日本人の～50%が持っています。ADH5/ALDH2 欠損症の患者さんたちは、ALDH2 に加えてホルムアルデヒド（＝ホルマリン）分解酵素の ADH5 が変異して、体内のホルマリン分解ができなくなり、これが発見された再生不良性貧血の原因です。

2. 研究手法・成果

ADH5/ALDH2 欠損症について、より理解を深めるため、健常人からのリンパ球、様々な細胞株、患者さんの細胞等を用いて、iPS 細胞をはじめとしたこの疾患のモデル細胞を作成しました。まず、ALDH2 も実はホルマリンを分解する重要なバックアップ分子であることが、モデル細胞によって確認されました。作成した患者モデル iPS 細胞を人為的に造血細胞に変化させると（分化誘導）、DNA 損傷を蓄積して、それまで順調であった増殖を停止することがわかりました。したがって、体内でホルムアルデヒドを産生するのが、正常な造血分化プロセス自体であることが強く示唆されます。また、新規 ALDH2 活性化剤 C1 を添加すると、モデル細胞が軽度ながらよりよく増殖分化することがわかり、C1 によってこの疾患が治療できる可能性が示されました。C1 を元に、さらに強力な薬物を開発できれば、今後、この疾患をはじめとした遺伝性再生不良性貧血症の画期的な治療法となるかもしれません。

今回の研究成果の直接的な意義について、以下にまとめます。

- 新規の疾患 ADH5/ALDH2 欠損症の病態解明に有用なモデル iPS 細胞を開発しました。今後より詳細な研究に役立つことでしょう。
- DNA などの生体分子を損傷し、毒性を発揮するホルムアルデヒドの産生は、細胞の通常の状態ではあまり起こっていないようです。しかし、造血細胞の分化プロセスでは強く引き起こされることがわかりました。
- 造血は、骨髄で、幹細胞から白血球、赤血球など様々な血液細胞を分化させ生み出すプロセスです。造血分化はタンパク質の脱メチル化を伴うことが想定され、このメチル基（CH₃-）が酵素的にホルムアルデヒド（HCHO）に変換されるために多量のホルムアルデヒドが産生されると考えられます。
- この疾患の患者さんでは、ALDH2 遺伝子の変異のため、その酵素活性が 8 割程度低下していると見られます。新規 ALDH2 活性化剤 C1 を添加すると、患者由来 iPS 細胞がより活発に分裂、分化、増殖することがわかり、ALDH2 酵素活性化剤の治療薬としての有用性が示唆されました。

3. 波及効果、今後の展開

遺伝性再生不良性貧血には、さまざまな病型が知られていますが、代表的かつ最も頻度の高いのが損傷 DNA の修復ができない「ファンconi貧血症」です。我々の研究室からのものも含め、最近の報告でファンconi貧血における DNA 損傷が内因性に産生されるアルデヒドによることが示唆されてきました。今回の一連の研

究は、その見方に決定的なサポートを与えるものです。「ADH5/ALDH2 欠損症」では、造血分化によるホルムアルデヒドが分解できず DNA 損傷が蓄積します。一方、ファンconi貧血症では、ホルムアルデヒドの分解は正常ですが、分解しきれず残ったホルムアルデヒドによる DNA 損傷を修復できず、結果として ADH5/ALDH2 欠損症とファンconi貧血症は似たような症状を示すと考えられます。したがって、ALDH2 活性化剤はファンconi貧血にもよい治療法となる可能性を秘めています。さらに、もし ADH5 活性化剤が開発できれば、素晴らしい効果を発揮する可能性が考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

この研究は、文科省科学研究費補助金、厚労省難治疾患実用化事業、AMED、日本白血病研究基金、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、アステラス病態代謝研究会、京大コアステージバックアップ研究費、学術振興会研究拠点形成事業（生体内の複雑系を対象とする統合放射線科学の国際研究拠点の形成）等のサポートを受けています。

<研究者のコメント>

この病気の発見と病態解明は、京都大学放射線生物研究センターにおける数十年にもわたる研究成果です。長期にわたる研究で、医薬基盤研究所 JCRB 細胞バンク、京都大学 iPS 細胞研究センターの斎藤准教授のグループ、京都大学医学部小川教授のグループ、エーザイ株式会社、株式会社アークメディスン、多くの共同研究者の方々にお世話になりました。ここから感謝いたします。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS *ADH5/ALDH2* deficiency（新規遺伝性造血不全症候群である ADH5/ALDH2 欠損症患者から樹立した疾患モデル iPSC 細胞の解析）

著者：Anfeng Mu, Asuka Hira, Akira Niwa, Mitsujiro Osawa, Kenichi Yoshida, Minako Mori, Yusuke Okamoto, Kazuko Inoue, Keita Kondo, Masato T. Kanemaki, Tomonari Matsuda, Etsuro Ito, Seiji Kojima, Tatsutoshi Nakahata, Seishi Ogawa, Keigo Tanaka, Keitaro Matsuo, Megumu K. Saito, Minoru Takata

掲載誌：Blood DOI：https://doi.org/10.1182/blood.2020009111