総説

鉄代謝研究の進歩と鉄不応性貧血・感染防御への関わり

菱川 恭子, 岩井 一宏

Recent advance in the understanding of iron metabolism and its role on host defense

Kyoko HISHIKAWA and Kazuhiro Iwai

Department of Molecular Cell Biology, Graduate School of Medicine, Osaka City University

(Received October 17, 2005)

summary

Iron is an essential trace element for human beings, but at the same time, it is toxic for us to generate free radicals because of its high reactivity to molecular oxygen. Therefore, iron metabolism is tightly regulated. Recently, hepcidin, a peptide hormone secreted by hepatocytes in response to iron overload and inflammation, has been identified to be a predominant negative regulator of iron absorption in the duodenum and iron release from tissue macrophages. The discovery of hepcidin unexpectedly revealed the link between iron metabolism and host defense. Here we describe recent advance in our understanding on the regulation of iron metabolism, including our findings and discuss its relationship to various diseases.

Key words——IRE, IRP, hepcidin, iron, iron refractory anemia

抄録

鉄は赤血球のみならず生体の全ての細胞に必須な微量元素であると同時に、フリーラジカルの産生源となり、毒性を有するためにその代謝は厳密に制御されている。近年、鉄代謝制御機構研究は急速な進展を見せ、鉄貯蔵量に応じて、鉄吸収を制御するホルモンであるヘプシジンが同定され、ヘプシジンが慢性炎症時の鉄不応性貧血に関与する事が示されるなど新たな展開を見せている。また、これまで明らかでなかった鉄と感染防御の関連なども明らかになり、我々は従来想像していなかった細菌感染防御機構を備えていることが明らかになってきた。本稿で近年急速に理解が進んだ生体レベルでの鉄恒常性維持機構を中心に、筆者らの研究も含め鉄代謝研究の現状を概説し、今後の展望についても簡単に述べてみたい。

I. はじめに

鉄と聞けば多くの臨床の先生方は血液、赤血球を連想されるであろう。また、肝臓を専門にされている先生方はC型肝炎を想像されるかもしれない。臨床免疫の分野では自己免疫疾患（リウマチやSLE）をはじめとした、慢性炎症性疾患に付随した貧血を思い浮かべられるかもしれない。この貧血は鉄不応性であり、鉄欠乏性貧血との鑑別点として血清フェリチン値は上昇傾向にあり、血清鉄量、不飽和鉄結合能（UIBC）総鉄結合能（TIBC＝トランスフェリンタンパク量）の3つともが低下傾向にあることが挙げられる。これらの所見から鉄欠乏や鉄の吸収不全が原因ではなく、鉄は肝細胞や組織マク

ロファージには貯蔵されているが血液中には供給されていないことが窺えるが、その分子機構は不明であった¹⁾。近年、鉄代謝研究は急速に進歩し、鉄不応性貧血の実態が明らかになりつつある。本稿では生体レベルでの鉄恒常性維持機構を中心に筆者らの研究も含め鉄代謝研究の現状を概説し、今後の展望についても簡単に述べてみたい。

II. 生体の鉄恒常性維持機構

鉄はヒトの体内環境である弱アルカリ性 pH で容易に電子を受け渡すことができる特性から、赤血球ヘモグロビンや電子伝達系分子群の活性中心として機能するなど生体において多彩な機能を有している生命維持に必須の微量元素である²⁾。消化管出血、月経、外傷などで鉄の喪失が続くと鉄欠乏に陥り、慢性的鉄欠乏状態は寿命を短くすることが知られて

いる。先進諸国の中で若年女性を中心に鉄欠乏者数が非常に多い事は我が国の特徴の1つである。一方で、鉄は酸素との強い反応性を有し、フリーラジカルの主たる産生源となることから、過剰な鉄は酸化ストレスを誘導し、細胞傷害を引き起こす。日本には少ない疾患ではあるが、原発性ヘモクロマトーシスでは肝臓、脾臓や心筋にも鉄沈着が及び、鉄による臓器障害の結果として、肝硬変、耐糖能異常や心不全が引き起こされる。また、サラセミアの輸血治療などにより誘発される続発性ヘモクロマトーシス、慢性C型肝炎では肝臓への鉄沈着がみられ、鉄による障害の結果、肝線維化や発癌を引き起こすことが知られている³⁾。つまり、鉄は欠乏と過剰負荷の両方が細胞死を招き個体レベルでの障害の誘因となる両刃の剣であるため、生体は細胞レベル、個体レベルの両方で鉄濃度の恒常性を保つしくみを必要とする。

ヒトでは日々新たな造血やハウスキープ蛋白質などの鉄含有蛋白質の産生により、1日に20~25 mgの鉄が必要となるが、その大半は寿命が来た赤血球を組織マクロファージが食食し鉄を再利用することで賄われている。成人が食餌より吸収する鉄は1日に1~2 mgと非常に少なく、失血や、粘膜および皮膚上皮の細胞脱落などによって失われる鉄を補充しているにすぎない。鉄代謝の大きな特徴は積極的に鉄を排泄する経路が存在しない点にある。それゆえ、生体の鉄恒常性は少量の吸収と大半の再利用により維持されていることになる。鉄を最も多く含有しているのは赤血球であり生体に存在する鉄の6割以上を占めるが、鉄貯蔵の場である肝臓にも約1 gと1/3の鉄が含有されている(図1)⁴⁾。

鉄の吸収が体内の鉄恒常性維持に果たしている役割は決して大きくない様に考えられるかもしれないが、大量失血や、持続的な鉄欠乏の結果として貯蔵鉄が枯渇するなどの場合には、十二指腸上皮細胞からの鉄取り込みが亢進される必要がある。一方で、生体に鉄が十分存在する場合には腸管からの鉄吸収が抑制されなければ、鉄過剰が誘発される。それゆえ、鉄取り込みは生体の鉄貯蔵量や造血需要を速やかに反映し調節される必要がある。また図1に示すように鉄吸収、利用(＋リサイクル)、貯蔵の部位がそれぞれ離れていることから、何らかの鉄濃度制御ホルモンが血中に放出され各部位間の情報伝達を担っていると予想できる⁴⁾。

図1 生体の鉄恒常性

鉄は造血系に最も多く存在し生体内の鉄の6割以上を占めるが、鉄貯蔵の場である肝臓にも約1 gと1/3の鉄が含有されている。新たに造血やハウスキープ蛋白質などの鉄含有蛋白質の産生により、1日に20~25 mgの鉄が必要となるが、その大半は寿命が来た赤血球を組織マクロファージが食食して鉄を再利用することで賄われている。成人が食餌より十二指腸で吸収される鉄は1日に1~2 mgと少なく、失血や、粘膜および皮膚上皮などの細胞脱落などによって失われる鉄を補充している。吸収および再利用された鉄はトランスフェリンと結合した形で体内を巡って、種々の細胞に供給される。

II-1. 十二指腸上皮からの鉄の吸収メカニズム (図2)

食餌中の鉄は Fe^{3+} やヘム鉄の状態十二指腸に到達し、 Fe^{3+} は上皮細胞表面の鉄還元酵素Dcytbにより還元され2価金属輸送蛋白質DMT1を通り上皮細胞内に取り込まれる⁵⁾。DMT1は Fe^{2+} のみを透過し、 Fe^{3+} は透過しない。 Fe^{2+} 製剤の投与により効率的に鉄欠乏状態を改善できることは臨床的によく知られた事実であったが、分子生物学的にその裏付けがされたわけである⁶⁾。ヘムは鉄とは異なったメカニズムで吸収されることが示唆されており、本年、HCP1と呼ばれるトランスポーターが発見された⁷⁾。腸上皮細胞内を管腔側から基底側へと鉄を輸送する経路は明らかではないが、腸管上皮細胞の基底側にはフェロポルチン(Ferroportin 1: FPN-1, Ireg1, MTPとの呼称もある)と呼ばれる鉄のエキスポーターが存在し、 Fe^{2+} を血中に放出していることは明らかになっている。FPN-1と共役

図2 十二指腸上皮細胞での鉄吸収に関わる分子群

食物に含まれる非ヘム鉄のほとんどは Fe^{3+} であり、ヒトの十二指腸上皮粘膜の管腔側に存在する還元酵素である Dcytb によって Fe^{2+} に還元された後、DMT1 を介して上皮粘膜内に取り込まれる。従来から、 Fe^{2+} 経口投与の方が Fe^{3+} 投与に比して鉄欠乏貧血の改善に効果がより強いことは良く知られていたが、それは DMT1 が Fe^{2+} を選択的に取り込むことによる。ヘム鉄は鉄イオンとは異なり、HCP1 と呼ばれるトランスポーターによって吸収される。過剰な鉄は上皮の脱落とともに失われると考えられる。体内に取り込まれる鉄は、基底膜側に存在する FPN-1 を介して Fe^{2+} として細胞外へ排出され、ヘファスチン蛋白質によって Fe^{3+} に酸化され、 Fe^{3+} と選択的に結合するトランスフェリンと結合して血液中に移行する。

して働くヘファスチン (hephaestin : Hp) という鉄酸化酵素の作用により Fe^{2+} はトランスフェリンに結合できる Fe^{3+} に変換され、トランスフェリン鉄として全身に供給される⁸⁾。Hp は銅を含んだ蛋白質であり、代表的な含銅蛋白質であるセルロプラスミン (ceruloplasmin : Cp) と高い相同性を有している。十二指腸での鉄吸収とは直接関係しないが、Cp も鉄酸化酵素として機能していることが知られており、本邦で発見された Cp 欠損 (無セルロプラスミン血症) は鉄蓄積、神経変性疾患を発症する^{9,10)}。

II-2. 鉄代謝調節因子

十二指腸上皮からの鉄吸収は生体の鉄代謝の主たる制御点であり、前述のように、何らかの鉄濃度制御ホルモンの存在が推定されていたが、近年、生体の貯蔵鉄レベルに速やかに反応し腸管上皮細胞からの鉄吸収を調節する作用を持つペプチドであるヘプ

図3 ヘプシジンの構造

A ヘプシジンのアミノ酸配列の生物種間での比較

hHEPC : ヒトヘプシジン, pHEPC : ブタヘプシジン
rHEPC : ラットヘプシジン, mHEPC : マウスヘプシジン
fHEPC : ヒラメヘプシジン gHEPC : ハゼヘプシジン 哺乳類間だけでなく魚類に至るまでシステインの位置が保存されている。Park, C. H. et al. *J Biol Chem* 276, 7806-10 (2001) より改変

B ヒトヘプシジンの構造とアミノ酸配列

アミノ末端を N, カルボキシ末端を C と記載している。ヘプシジンの 2 つのアームを 4 つの S-S 結合がはしご状につないだ構造をしている。8 つのシステイン間の S-S 結合パターンをアミノ酸配列で示している。Ganz, T. *Blood* 102, 783-8 (2003) . より改変して引用。

シジンが発見された。

ヒトで抗菌作用のあるペプチドを探していた Park らは、ヒトの尿から陽極荷電の強いペプチドを単離した。このペプチドが肝臓から分泌され、*in vitro* で抗菌作用を発揮するものであったことから、ヘプシジン (hep=肝臓+cidin=抗菌物質) と名付けた。ヘプシジンは 25 個のアミノ酸残基からなり、うち 8 個を占めるシステインが 4 つの S-S 結合を形成している。他の抗菌ペプチドに比べると哺乳類間で高い相同性があり、抗菌に留まらず他の普遍的な作用を持つ可能性が考えられた (図 3)¹¹⁾。鉄過剰負荷に対する肝臓での応答を研究していた Pigeon らが鉄負荷マウスの肝細胞では対照群に比べヘプシジン mRNA 量が増加することを見出し、ヘプシジンが鉄代謝に関係することが示唆された¹²⁾。しかし Fe^{3+} やトランスフェリン鉄を直接培養肝細胞に投与してもヘプシジン発現は上昇しないことが判り、現在では個体レベルの鉄濃度の感知とヘプシジンの発現制御の間には複数のステップが存在し、肝細胞だけでなく類洞壁細胞など他の細胞が介在する可能性も想定されている¹³⁾。このように個

体レベルでの貯蔵鉄量依存性に血中に分泌されたヘプシジンは、腸管上皮細胞の基底側の FPN-1 と結合する。ヘプシジンと結合した FPN-1 は内在化し分解されるため、ヘプシジン量が増えると細胞膜表面の FPN-1 は減少し、鉄の血中への移行を抑制することで腸上皮からの鉄取り込みを抑制することが明らかとなった¹⁴⁾。さらに、FPN-1 は腸上皮のみならず、組織マクロファージをはじめとしてほぼ全ての細胞からの鉄放出に関わる分子である。ヘプシジンはそれら細胞表面の FPN-1 と結合して、内在化し分解すると考えられており、マクロファージからの鉄の再利用の抑制および肝細胞での鉄貯蔵の増強作用も有し、これらの作用全てが血中の鉄量を減らす方向に機能する¹³⁾。ヘプシジンはホルモンであるが、その作用機作は非常にユニークである。ほとんどのホルモンはホルモン受容体と結合してシグナル伝達し多彩な作用を発揮する。しかしながら、ヘプシジンは受容体である FPN-1 と結合して、その発現を抑制するのみで機能発現すると考えられ、実際ヘプシジンの生理作用はその事実で説明可能である¹⁴⁾。ヘプシジンのノックアウトマウスはすでに作成されており、全身にヘモクロマトーシス様の鉄蓄積が見られる¹⁵⁾。一方、ヘプシジントランスジェニックマウスは出生後すぐ重篤な鉄欠乏性貧血を来し死亡する¹⁶⁾。ヒトでのヘプシジン遺伝子変異の研究が進められた結果、ヘプシジン遺伝子異常（フレームシフトや S-S 結合形成ができないシステインの点変異）の家系で若年性ヘモクロマトーシスになることが明らかになるなど、ヘプシジンは鉄代謝の中核的役割を担っているホルモンであると考えられている¹³⁾。

II-3. ヘプシジンと炎症・感染防御

ヘプシジン mRNA は貯蔵鉄を感知して発現誘導を受けるが、他の要因によってもその発現が亢進することが報告されている。炎症惹起のモデル物質であるリポポリサッカライド (LPS)、および、LPS で誘導される IL-6 は *in vitro* と *in vivo* の両方でヘプシジン mRNA の発現上昇を引き起こす¹³⁾。すなわち、炎症時にはヘプシジンの分泌が亢進して、十二指腸からの鉄取り込み、網内系からの鉄（老廃赤血球のヘモグロビンを分解した鉄）の放出を抑制し、生体は鉄を利用できない状態を作り出しているのである。ではなぜ炎症時に生体はこのような反応をするのであろうか。残念ながら現時点では明確な

回答はないが、興味深い仮説が提唱されている。生物の進化の過程で炎症反応を惹起する最大の要因は病原微生物であったと考えられる。鉄はほぼ全ての生命体にとって必須の栄養源であり、病原微生物としてその例外ではない。炎症時のヘプシジンの発現亢進は病原微生物に鉄を利用しにくい状態を作り出す、いわゆる「兵糧攻め」で病原微生物に対抗する手段なのであろう。細菌はシデロフォアと呼ばれる鉄キレート物質を分泌し、シデロフォア-鉄複合体を取り込むことで鉄を吸収している。近年、肝細胞からシデロフォア-鉄と選択的に結合する蛋白質であるリポカリン 2 が分泌されていることが示された。細菌はリポカリン 2 と結合したシデロフォア-鉄を取り込むことができず、リポカリン 2 が細菌感染阻害に関わることもこの仮説を支持する¹⁷⁾。さらに、原発性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子の 1 つは HLA クラス I 遺伝子にリンクしていることが知られていたが、 $\beta 2$ -ミクログロブリンと複合体を形成し、細胞表面に発現する MHC クラス I 様分子である HFE (HLA-H と呼ばれる) であることが示され¹⁸⁾、 $\beta 2$ -ミクログロブリンノックアウトマウスは鉄代謝異常を呈することも知られている¹⁹⁾。それゆえ、鉄代謝は病原微生物への生体防御機構の一翼を担っており、免疫系とも密接に関連している可能性が考えられる。このように炎症の有無を感知して全身の鉄代謝を制御する調節因子ヘプシジンの発見が端緒となり、未解明であった炎症時貧血の病態をはじめ、鉄代謝・鉄動態の種々な役割が分子レベルで説明できるようになってきた。

III. 細胞の鉄代謝機構

個体での鉄代謝制御の中核は個体の鉄の状態に応じて、十二指腸からの鉄吸収を調節することであり、ヘプシジンによって鉄放出蛋白質である FPN-1 の発現が抑制されることがその中心であると考えられている。しかしながら、鉄取り込み蛋白質である DMT1 の十二指腸における発現も鉄濃度で制御されているなど、ヘプシジン以外の鉄代謝制御系が存在している⁶⁾。十二指腸での DMT1 の鉄依存性発現は細胞が鉄濃度を感知し鉄代謝を制御する機構によって制御されていることが知られているので、次に細胞の鉄代謝制御系に関して説明したい。

III-1. IRE/IRP 制御系

個々の細胞にとっても鉄は必須の栄養源であるの

みならず毒性を有しているため、その代謝は細胞レベルにおいても厳密に制御されている。鉄取り込みに特化した細胞である十二指腸上皮細胞以外の細胞は、鉄取り込み機構、貯蔵などに関与する蛋白質の発現を細胞内鉄濃度に応じて制御している。哺乳類細胞における鉄代謝に関与する主たる蛋白質はフェリチンやトランスフェリン受容体である (図4)。トランスフェリン受容体は Fe^{3+} と結合したトランスフェリンと選択的に結合して細胞に鉄を取り込む蛋白質であり、フェリチン (重鎖と軽鎖がある) は24個のサブユニットで形成される複合体の内部に、余剰な鉄原子を最大4,500分子取り込む鉄貯蔵蛋白質である。これらの発現は、IRE (iron responsive element)/IRP (iron regulatory protein) 制御系と呼ばれる制御系によって転写レベルではなく mRNA レベルで制御されている。その詳細を図5に示す。鉄欠乏下でのみ、RNA 結合蛋白質である IRP がフェリチンやトランスフェリン受容体などの mRNA 上に存在するステムループ構造を持った IRE と特異的に結合し、その制御下にある因子の発現量を制御する。フェリチン mRNA の場合、5'

側非翻訳領域に IRE が1つあり、IRP が IRE に結合するとフェリチン mRNA のリボソームへの結合が阻害され翻訳が抑制される。一方、トランスフェ

図4 細胞の鉄代謝機構

トランスフェリンと結合した鉄はトランスフェリン受容体を介して細胞内に取り込まれ、細胞内のエンドソームに移行する。酸性環境下であるエンドソーム内でトランスフェリンから鉄が分離し、細胞質に鉄が放出される (エンドソームから細胞内への輸送には DMT1 も関与するがそれ以外のトランスポートの関与も想定されている)。細胞質内における鉄がどのような形で存在するかははまだ不明であるが、細胞内の過剰な鉄はフェリチンに取り込まれて貯蔵される。

図5 IRE/IRP システムによる細胞の鉄恒常性維持機構

トランスフェリン受容体やフェリチンの発現は転写レベルではなく、mRNA レベルで制御されている。IRP と呼ばれる RNA 結合蛋白質が、鉄欠乏下でのみフェリチンやトランスフェリン受容体などの mRNA 上に存在するステムループ構造を持った IRE に特異的に結合し、その制御下にある因子の発現量を制御する。フェリチン mRNA の場合、5'側非翻訳領域に IRE が1つあり、IRP が IRE に結合するとフェリチン mRNA のリボソームへの結合が阻害され、翻訳を抑制する。トランスフェリン受容体 mRNA では、3'側非翻訳領域に5つの IRE があり、IRP が IRE に結合すると mRNA のエンドヌクレアーゼによる切断から守られて、安定化し翻訳量が増加する。結果として、細胞内遊離鉄イオン濃度は高くなり、細胞内の使用可能な鉄のプールが増える方向に働く。

リン受容体 mRNA では、3'側非翻訳領域に 5 つの IRE があり、IRP が IRE に結合すると mRNA のエンドヌクレアーゼによる切断から守られるようになり mRNA は安定化し翻訳量は増加する。結果として貯蔵蛋白質であるフェリチンの減少と、取り込み蛋白質であるトランスフェリン受容体の増加により、細胞内遊離鉄イオン濃度は高くなり、細胞内の使用可能な鉄のプールが増える方向に働く^{5,20)}。

IRP には相同性の高い IRP1 と IRP2 が存在する。IRP1、IRP2 のダブルノックアウトマウスは胎生致死になり、IRP1 ノックアウトマウスが顕著な症状を示さないのに対し IRP2 ノックアウトマウスは神経変性疾患様の症状や小球性貧血を呈する。このことから、IRE/IRP 制御システムは生命維持に必須であり、IRP1 と IRP2 は相補的に働くが IRP2 の方が中心的役割を果たしていることが考えられる²¹⁾。

IRP は鉄濃度が低いときにのみ IRE と結合することで細胞の鉄代謝を制御しているので、細胞レベルでの鉄代謝制御メカニズムの理解には鉄による IRP の活性制御機構の理解が必須である。IRP1、IRP2 ともに直接鉄を感知する鉄センサーとして働き、細胞内鉄濃度を制御すると考えられている。IRP1 は鉄の有無に関わらず安定であり、鉄-硫黄クラスターの鉄濃度依存的な着脱によりその活性が制御されている。筆者らは IRP2 の鉄による活性制御メカニズムの研究を進め、①IRP2 は細胞内鉄濃度の上昇に伴いユビキチン-プロテアソーム系により分解されること、②IRP2 の鉄濃度依存性分解には IRP1 には存在しない IDD (iron dependent degradation) ドメインとよばれる 73 アミノ酸からなるドメインが重要であること、③IRP2 はユビキチン化に先立ち、何らかの様式の酸化修飾を受けていることを示してきた (図 6)^{22,23)}。細胞内鉄濃度の恒常性維持機構の詳細を知るためには、IRP2 の

鉄濃度感知機構の解明が重要と考えられた。

III-2. IRP2 の鉄濃度感知機構

鉄は種々蛋白質に結合し活性中心として機能するが、種々の様式で結合することが知られている。上記の結果から IRP2 の IDD ドメインに鉄が配位し、酸化修飾を誘発することで IRP2 の分解が引き起こされると考えられることから、IRP2 による鉄感知機構を理解するには IDD ドメインへの鉄の配位様式の解明が必須である。IDD ドメインにはヘム結合により活性制御を受けるタンパクに特徴的な heme regulatory motif (HRM) に類似した配列が存在することが明らかになり、*in vitro* の実験で鉄ポルフィリン錯体であるヘムが IRP2 に結合することが示された。ヘムに配位するアミノ酸はシステイン (Cys) とヒスチジン (His) であることが多いことが知られており、IDD ドメインの HRM には Cys201 と His204 が存在する。そこで、それらをアラニン (Ala) に置換した変異体を作成しこれら変異型 IRP2 のヘム依存性分解への影響を調べたところ、Cys201 あるいは His204 のいずれかのみの変異体ではヘム依存性分解は保たれているのに対し、両者を Ala に置換した変異体では分解が阻害されることがわかった。更に分光学的解析により、Cys201 には鉄が 3 価のヘムが配位し、His204 には鉄が 2 価のヘムが配位することが明らかになった。これらのことから、IRP2 はヘムとして鉄を感知していることが明確となった。ヘムによって IRP2 が酸化されるメカニズムは明らかではないが、細胞質内ではヘムの鉄は Fe^{3+} であることが多いので、Cys201 が Fe^{3+} -ヘムを捉え、ヘムの Fe が還元されて His204 に受け渡されるなどの変化の過程で、近傍のアミノ酸残基に何らかの酸化修飾を受けると考えられる (図 6)^{24,25)}。

図 6 IRP2 のヘム依存性ユビキチン化機構

IRP2 は IDD ドメイン内の Cys 201 を介して Fe^{3+} -ヘムと結合して細胞内鉄濃度を感知し、ヘムと酸素の働きによって Fe が還元されて His204 に受け渡されるなどの変化の過程で、近傍のアミノ酸残基に何らかの酸化修飾を受けることがシグナルとなっており、ユビキチンリガーゼに識別されてユビキチン修飾を受け、分解へと至る。

IV. おわりに

近年の鉄代謝研究は、十二指腸上皮からの鉄吸収機構の解明や肝臓から鉄貯蔵に応じて分泌される鉄代謝調節ホルモン、ヘプシジンの発見など大きな進展がみられることを概説してきた。従来の研究から、十二指腸からの鉄吸収は鉄の貯蔵状態を反映する“store-regulator”，貧血など赤血球の鉄を反映する“erythroid-regulator”，や低酸素状態を感知する“hypoxic-regulator”などの因子（前2者が強力な調節因子であると考えられている）が存在する事が示唆されていた²⁶⁾。ヘプシジンは“store-regulator”と呼ばれていた因子であろうと考えられる。ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを用いた研究からヘプシジンは非常に強い鉄代謝調節活性を持っていることが明らかになってきた。しかしながら、ヘプシジンは鉄代謝調節ホルモンの1つに過ぎず，“erythroid-regulator”に相当する調節因子が存在するのか、ヘプシジンだけが鉄代謝調節ホルモンであり，“erythroid-regulator”は肝臓に働いてヘプシジンの発現を調節する因子であるのかなど、まだまだ、解明されなければならない問題も多い。我が国であまり患者さんがおられないこともありほとんど触れなかったが、原発性ヘモクロマトーシスに関しても欧米人に多い疾患であることから精力的に解析が進んでおり、HFEやヘプシジン以外の原因遺伝子が同定されるなど多くのことが明らかになりつつある²⁷⁾。これらの遺伝子産物の機能解析が進めば、個体の鉄恒常性維持機構の理解が進むと考えられる。

細胞内の鉄代謝は細胞質鉄イオンプール（その実体は確認されていない！）を感知して調節されていると考えられてきた。しかしながら、鉄を感知してその代謝を制御する鉄代謝因子IRPのうち、IRP1は鉄-硫黄クラスターを感知し、IRP2は鉄-ポルフィリン錯体であるヘムを感知していることが明らかとなった。鉄-硫黄クラスターとヘムは鉄が蛋白質に結合する主たる結合様式であり、そのいずれもが最終的にはミトコンドリアで生成される。それゆえ、細胞の鉄代謝制御におけるミトコンドリアの重要性がクローズアップされつつある。また、IRP1とIRP2の鉄感知機構が異なるという事実は2つのIRPが単に相補的という以上の役割の差を有していることを示唆する。さらに、IRP1、IRP2のダブルノックアウトマウスが胎生致死になることから

IRE/IRP制御系は個体レベルの鉄代謝制御においても重要な機能を有していると考えられる。生体の鉄取り込み、再利用、貯蔵機構は腸管上皮細胞、マクロファージ、肝細胞のそれぞれで特化し洗練されたシステムをなしており、2つのIRPが如何にしてこれらのシステムを制御しているか今後研究がなされていくであろう。

前述のように、ヘプシジンが慢性炎症性疾患でみられる鉄不応性の貧血に重要な働きをしていることが示唆されている²⁸⁾。これまでにSLEで認められる鉄不応性貧血へのヘプシジンの関与に関する報告はないが、ヘプシジン前駆体に対する抗体を使ったELISA法も確立されているので、今後ヘプシジンの炎症時貧血における役割は明らかになってくることであろう。治療面ではリウマチ、膠原病の重症例で全身状態が芳しくないため強力な治療に踏み切れないような場合に、ヘプシジン阻害剤が開発されれば炎症時貧血を緩和する役割を果たすことが期待できる。しかし、ヘプシジンは個体の鉄恒常性維持において中核的な働きをするホルモンである可能性もあるが、鉄代謝制御にはヘプシジン以外にも未同定であるerythroid-regulatorなどの因子が複雑に絡んでいる可能性が高く、現在より多角的に生体の鉄代謝が理解され、全容が明らかになり単一分子ではなくメカニズム全体を標的とした医療の方が望ましい。そのためには、ヘプシジンの上流に存在する鉄感知メカニズムや、他のregulatorの同定などの研究を進めることが必要であろう。

平成15年度国民健康・栄養調査によると15～49歳の女性での鉄摂取量が推定平均必要量を下回っているなど、我が国では鉄欠乏は栄養学の見地からも重要な問題であり、諸外国で行われている様に穀物に鉄を配合することも考慮されるべきかもしれない。しかしながら、我が国に多い慢性C型肝炎・肝癌では鉄の著明な蓄積が認められ、増悪因子として機能していることが知られている。本邦の林らによって開発された瀉血による除鉄療法が炎症を緩和し肝細胞癌の発症を抑えることから²⁹⁾、C型肝炎ウイルス感染時は鉄欠乏状態であることが望ましい。それゆえ、状況に応じた鉄補充などを考慮した、我が国独自の政策も必要であろう。鉄過剰は臓器障害の原因となる一方、慢性の鉄欠乏状態は寿命を短くする。我が国でも鉄の重要性が再認識され、鉄代謝研究が進展することが望まれる。

文 献

- 1) Nemeth, E., Valore, E. V., Territo, M. et al. : Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* **101** : 2461–2463, 2003.
- 2) Klausner, R. D., Rouault, T. A. and Harford, J. B. : Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* **72** : 19–28, 1993.
- 3) Heathcote, E. J. : Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **127** : S294–302, 2004.
- 4) Andrews, N. C. : Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet* **1** : 208–217, 2000.
- 5) Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U. and Andrews, N. C. : Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* **117** : 285–297, 2004.
- 6) Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U. V. et al. : Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* **388** : 482–488, 1997.
- 7) Shayeghi, M., Latunde-Dada, G. O., Oakhill, J. S. et al. : Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* **122** : 789–801, 2005.
- 8) Anderson, G. J., Frazer, D. M., McKie, A. T. et al. : The expression and regulation of the iron transport molecules hephaestin and IREG1: implications for the control of iron export from the small intestine. *Cell Biochem Biophys* **36** : 137–146, 2002.
- 9) Yoshida, K., Furihata, K., Takeda, S. et al. : A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* **9** : 267–272, 1995.
- 10) Harris, Z. L., Takahashi, Y., Miyajima, H. et al. : Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* **92** : 2539–2543, 1995.
- 11) Park, C. H., Valore, E. V., Waring, A. J. et al. : Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* **276** : 7806–7810, 2001.
- 12) Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B. et al. : A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* **276** : 7811–7819, 2001.
- 13) Ganz, T. : Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* **102** : 783–788, 2003.
- 14) Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J. et al. : Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* **306** : 2090–2093, 2004.
- 15) Nicolas, G., Bennoun, M., Devaux, I. et al. : Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 8780–8785, 2001.
- 16) Nicolas, G., Bennoun, M., Porteu, A. et al. : Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* **99** : 4596–4601, 2002.
- 17) Flo, T. H., Smith, K. D., Sato, S. et al. : Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* **432** : 917–921, 2004.
- 18) Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W. et al. : A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* **13** : 399–408, 1996.
- 19) Rothenberg, B. E. and Volland, J. R. : beta2 knockout mice develop parenchymal iron overload: A putative role for class I genes of the major histocompatibility complex in iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* **93** : 1529–1534, 1996.
- 20) Iwai, K. : An ubiquitin ligase recognizing a protein oxidized by iron: implications for the turnover of oxidatively damaged proteins. *J Biochem (Tokyo)* **134** : 175–182, 2003.
- 21) Meyron-Holtz, E. G., Ghosh, M. C., Iwai, K. et al. : Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis. *Embo J* **23** : 386–395, 2004.
- 22) Iwai, K., Klausner, R. D. and Rouault, T. A. : Requirements for iron-regulated degradation of the RNA binding protein, iron regulatory protein 2. *Embo J* **14** : 5350–5357, 1995.
- 23) Iwai, K., Drake, S. K., Wehr, N. B. et al. : Iron-dependent oxidation, ubiquitination, and degradation of iron regulatory protein 2: implications for degradation of oxidized proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* **95** : 4924–4928, 1998.
- 24) Yamanaka, K., Ishikawa, H., Megumi, Y. et al. : Identification of the ubiquitin-protein ligase that recognizes oxidized IRP2. *Nat Cell Biol* **5** : 336–340, 2003.

- 25) Ishikawa, H., Kato, M., Hori, H. et al. : Involvement of heme regulatory motif in heme-mediated ubiquitination and degradation of IRP2. *Mol Cell* **19** : 171–181, 2005.
- 26) Finch, C. : Regulators of iron balance in humans. *Blood* **84** : 1697–1702, 1994.
- 27) Beutler, E. : Hemochromatosis: Genetics and Pathophysiology. *Annu Rev Med* 2006.
- 28) Andrews, N. C. : Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* **113** : 1251–1253, 2004.
- 29) Hayashi, H., Takikawa, T., Nishimura, N. et al. : Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* **89** : 986–988, 1994.