

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (2003.09) 58巻9号:2050～2055.

【肝疾患の分子生物学 治療への応用】
肝がん
鉄代謝と肝がん予防

高後 裕、大竹孝明、斉藤浩之、加藤淳二

肝がん

鉄代謝と肝がん予防

高後 裕**¹ 大竹 孝明*¹斉藤 浩之*¹ 加藤 淳二*²

要 旨

鉄イオンは人体で最も多い遷移金属で、2価と3価の状態を行き来する際に活性酸素種 (ROS) やフリーラジカルを産生する。ROS やフリーラジカルは、脂質過酸化やタンパク質・DNA 分子の修飾を介して組織障害や発がんに関与する。C型慢性肝炎では、肝細胞に鉄が沈着していること、IFN など他治療に抵抗性の症例で、瀉血療法が ALT の低下や肝線維化を改善することが明らかになってきている。瀉血の持続は、肝内炎症の沈静化ばかりでなく、将来の肝がん発生のリスクを低下させる可能性も示唆している。

はじめに

鉄イオンは人体で最も多い遷移金属で、2価と3価の状態を行き来する際に活性酸素種 (ROS) やフリーラジカルを産生する。ROS やフリーラジカルは脂質過酸化やタンパク質・DNA 分子の修飾を介して組織障害を来す。C型慢性肝炎では、肝細胞に鉄が沈着していること、インターフェロン (IFN) など他治療に抵抗性の症例で、瀉血療法が ALT の低下や肝線維化を改善することが明らかになってきている。瀉血の持続は、肝内炎症の沈静化ばかりでなく、将来の肝がん発生のリスクを低下させる可能性をも示唆している。

ここでは生体鉄代謝の分子機構をレビュー

し、その要点を明らかにするとともに、肝臓という鉄貯蔵の中心臓器に焦点を当て、そこでの細胞内鉄代謝機構、肝細胞障害と鉄、過剰鉄と発がんの関係、それを基盤にした肝がん予防の可能性などについて論じてみたい。

鉄イオンの生理的役割と鉄代謝の分子機構

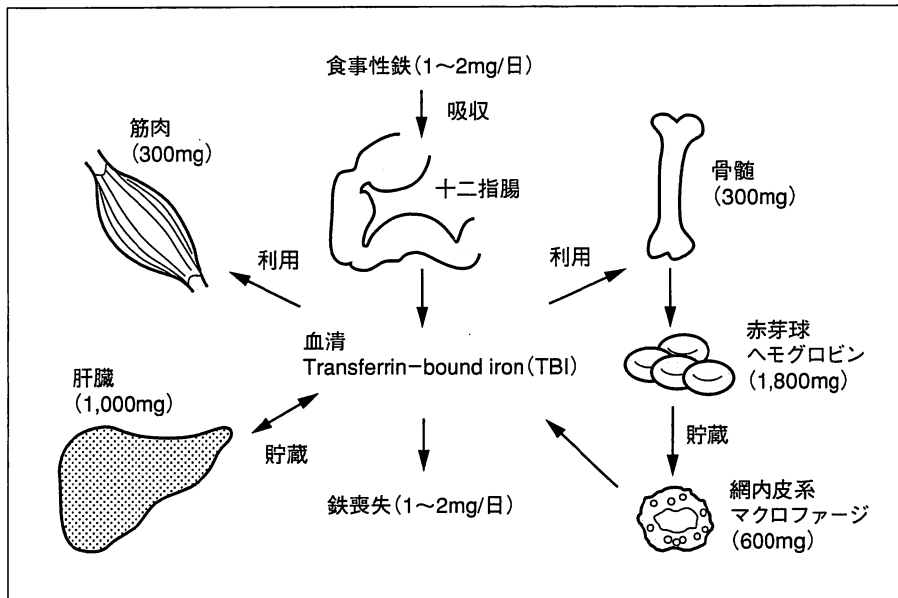
鉄イオンは生体で最も大量にある金属元素で、主に赤血球内のヘモグロビンや筋肉内のミオグロビンの鉄として分子状酸素の運搬に働いている¹⁾。さらに、すべての細胞内に存在し、細胞内の酸化還元を触媒する多くの酵素の活性中心を形成するほか、細胞の増殖・アポトーシスなどに関与している。鉄イオンが体内に過剰に存在すると極めて毒性が強く、細胞障害の原因となるため、細胞内ではフェリチン、血液内ではトランスフェリンと結合し、細胞毒として働かないようにして貯蔵、輸送を行うようになっている。

*¹ 旭川医科大学 第三内科 **¹ 同 教授

*² 札幌医科大学医学部 第四内科 助教授

キーワード：鉄, 肝発がん, 瀉血, ラジカル, DNA 障害

図1 生体鉄代謝の恒常性と肝臓の役割



生体の鉄代謝は、半閉鎖系で微量な食事性鉄が十二指腸から吸収されるにすぎない。肝臓は生体内において、鉄の貯蔵プールである。鉄が過剰に沈着すると肝細胞障害を引き起こす。ウイルス性肝炎やアルコールの過剰摂取により、2次的に肝臓での鉄沈着が増加する。

体内の鉄代謝を恒常的に維持するために、生体は図1に示すような巧妙な機構を有している。食事性の鉄は十二指腸・小腸上部で吸収され、血中へ入りトランスフェリンと結合する。多くは骨髄での赤血球造血に利用されるが、残りは貯蔵鉄として肝臓、脾臓に蓄えられる。生体は体内から鉄を積極的に排泄する機構を備えておらず、わずか1日1mg程度の鉄が微量の出血や粘膜剥離により体外へ漏出するのみであり、通常はそれに見合った鉄量が腸管から吸収される。原発性ヘモクロマトーシスは、一般には鉄の腸管吸収が亢進し、鉄が肝臓をはじめとした実質臓器で過剰となり、組織障害を来す病態である。また原因は明らかではないが、C型慢性肝炎でも肝細胞に鉄の沈着が認められる²⁾。

さらに近年の分子生物学の進歩により、従来明らかでなかった生体膜を介して受け渡される鉄イオンのトランスポーターやそのレギュレーターが次々とクローニングされ、従

来ミッシングリンクの多かった細胞内鉄代謝の全貌が理解可能になってきている³⁾。表1にその一覧を示すが、主なものは細胞内の鉄貯蔵にかかわるフェリチン、血中で鉄を搬送するトランスフェリン、トランスフェリンの細胞内取り込みにかかわるトランスフェリン受容体1およびトランスフェリン受容体2、腸管上皮での2価鉄吸収と細胞内エンドソームでの鉄の取り込みに働くDMT1 (DCT1またはNRAMP2)、細胞からの鉄のくみ出しに参与するIREG-1 (ferroportin 1)、鉄タンパク質の翻訳調節因子であるIRP (IRE-BP)、原発性鉄過剰症の責任遺伝子であるHFE、細胞表面で3価鉄を2価に還元するDcytb、2価鉄を3価へ酸化するhephaestinや血清中で同様の働きをするセルロプラスミンなどが挙げられ、さらに生体鉄代謝の新規調節分子としてのhepcidinなどがある⁴⁾。

表1 主要な鉄関連タンパク質とその生理的役割

タンパク質	生理的役割
Transferrin	血清中の鉄輸送
Transferrin receptor 1	細胞内への鉄の取り込み
Transferrin receptor 2	細胞内への鉄の取り込み (Fleming R E: Proc Natl Acad Sci USA, 2000)
H-ferritin L-ferritin	鉄の貯蔵
Nramp2/DMT1/DCT1	十二指腸における鉄吸収 (Gunshin H B: Nature, 1997) エンドソームから細胞質への鉄のくみ出し
Ferroportin1/Ireg1/MTP1	細胞外への鉄の放出 (Donovan A: Nature, 2000)
HFE	細胞内の鉄サイクルの制御 (Feder J N: Nat Genet, 1996)
Hephasetin	鉄酸化酵素 ($Fe^{2+} \Rightarrow Fe^{3+}$) (Vulpe C D: Nat Genet, 1999)
Dcytb	鉄還元酵素 ($Fe^{3+} \Rightarrow Fe^{2+}$) (McKie A T: Science, 2001)
Ceruloplasmin	血清中铁酸化酵素 ($Fe^{2+} \Rightarrow Fe^{3+}$)
IRP	IRE 結合タンパク質 鉄関連タンパク質の翻訳制御
Hepcidin	鉄調節ホルモン? (Park C H: J Biol Chem, 2001)

略語：巻末の「今月の略語」参照

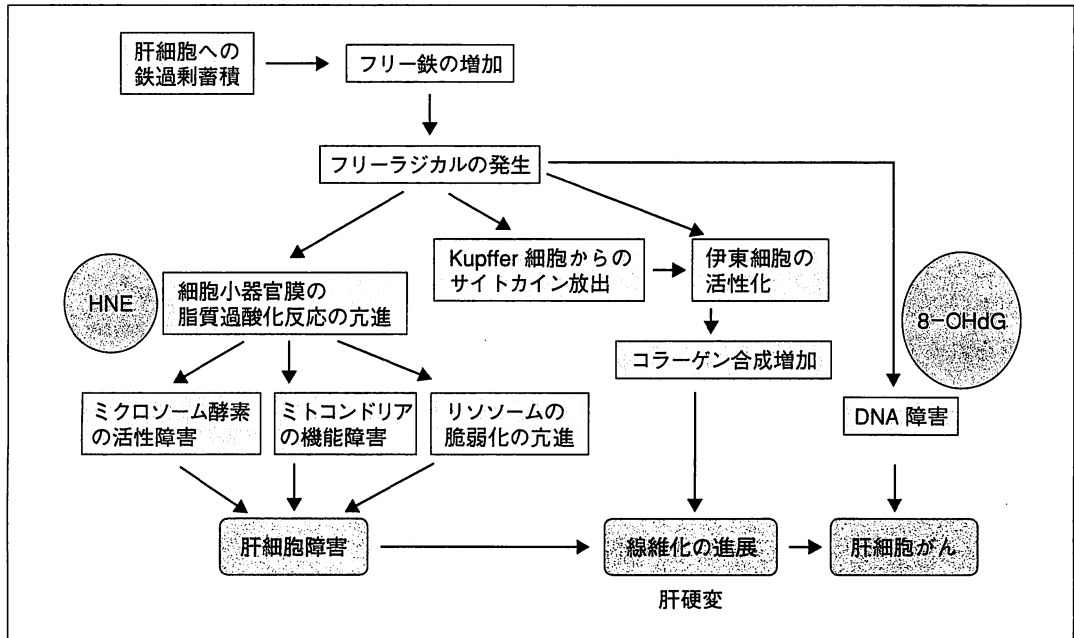
鉄と肝発がん

まず、鉄が肝発がんに関与するエビデンスを検証してみる。特発性ヘモクロマトーシス患者では肝細胞がんの発生率が高い⁶⁾。疫学調査では、大規模なコホート調査および症例対照研究で、鉄代謝に関連する血清鉄、トランスフェリン飽和度、血清フェリチンなどのマーカーとがんの発生およびがん関連死を比較すると、生体の鉄貯蔵の増加に応じて一般的に発がんのリスクが上がることを示されている。肝細胞がんでも同様の傾向が見られるが、アルコール摂取や HFE 遺伝子異常、ポルフィリアの併発など交絡因子を除外できず、断定的なものは少ない。しかし、肝臓での過形成結節周辺の肝組織では鉄量が多く、肝硬変や肝がん患者の肝臓鉄量は対照群のそれより多いことが明らかで、ヘモクロマトーシス以外の患者でも肝臓内鉄量と肝細胞がんの発生とは関係があるとする仮説は、1989年に Hann らによりすでに提唱されてい

る⁶⁾。動物では、1980年代に鳥類で鉄過剰と肝腫瘍の関係が論じられ、ヒト Wilson 病と同じ遺伝子異常を持つ LEC ラットで同時に鉄が沈着し、鉄欠乏食により肝炎、肝がんの発症を予防できることを我々のグループが初めて示した⁷⁾。しかしながら多くの動物実験では、大量の鉄錯体単独負荷によって肉腫や腎がんなどの誘発には成功しているが、肝がんができることは証明されていない。現在までのところ、化学発がん剤による肝発がんモデルで鉄を負荷すると発がん過程での促進効果は明らかであり、基盤の肝発がんに関連する遺伝子異常にさらに付加的遺伝子異常を付加していく際の鉄の役割がより重要であると考えられる。

次に、鉄による細胞障害、発がん機構について考えてみる。図2に示すように鉄が肝臓に過剰に沈着すると、肝細胞障害、肝線維化を引き起こすとともに、酸化ストレスの誘導、腫瘍増殖の促進、および免疫システムの修飾の3つを通して発がんに関与すると考えられ

図2 肝細胞障害と肝発がんにおける鉄の役割



肝細胞内に過剰の鉄が存在すると、一部はフリー鉄となり、フリーラジカルの産生を増強させる。主に脂質過酸化（4-ヒドロキシノネナル：HNE が指標）と DNA 障害（8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン：8-OHdG が指標）の増強を引き起こし、その結果、肝細胞障害から肝硬変、肝がんへの進展を促進させると考えられる。

ている。すでに述べたように、鉄は人体で最も多い遷移金属であり、2価と3価の状態を行き来する際に ROS やフリーラジカルを産生する⁸⁾。ROS やフリーラジカルは、脂質過酸化やタンパク質・DNA 分子の修飾を介して組織障害を引き起こす。ROS やフリーラジカルは常時体内で産生されるが、これに対して生体は特異的還元酵素系、脂質過酸化に対する防御系、金属の隔離系、DNA の修復系を有している。鉄イオンは ROS やフリーラジカルを産生する一方、ROS/フリーラジカルに対する防御系システムの調節に関与している。鉄イオンを介して細胞内で産生される過剰な ROS やフリーラジカルは、発がんに関与すると考えられている。一方、鉄は腫瘍細胞の増殖促進能を有する⁹⁾。さらに、鉄は免疫システムを修飾し、腫瘍細胞に対する免疫学的サーベイランス機構を障害している可能性も挙げられている。

C型肝炎患者で、鉄代謝を制御することにより肝発がんを予防できるか

臨床的には、C型肝炎の抗ウイルス療法無効例や非適応例では、血清 ALT を低値に保つことが、肝線維化の進展抑制と肝発がん予防に有効であることが明らかになってきている¹⁰⁾。この際に肝臓内では、鉄の減少とともに、脂質過酸化の指標である 4-ヒドロキシノネナル (HNE) の低下や、DNA 障害を表す 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) の低下が認められる。これまでの世界的なエビデンスから、瀉血と鉄制限食は血清 ALT 値を低下させることは明らかであり、長期的な観察により肝発がんを予防できる可能性がある。Kato らは、IFN 不応性の C 型慢性肝炎患者 34 名を対象に、瀉血と低鉄食の指導によりその後 6 年間経過観察した。その結果、血清 ALT 値の有意な改善と

ともに、肝臓内の ROS の産生に伴って生じ、動物実験で発がん と密接に関与する 8-OHdG が正常化することを見いだした。同時に肝線維化の改善が見られた¹⁰⁾。Yano らも、瀉血後の長期観察により組織学的ステージングの進行が阻止されることを認めている。Kato らの観察期間中には瀉血群での肝細胞がんの発生が認められなかったことより、長期的に鉄制限を行うことにより肝細胞がんの予防効果が得られるものと期待される。肝発がんが予防できるか否かを結論するには、IFN 療法や他の ALT を改善するグリチルリチン製剤や漢方薬による治療と同様、大規模な前向き臨床試験が必要である。現在、体内貯蔵鉄を軽減させる方法としては、瀉血と鉄制限食による栄養指導、鉄キレート剤の3つの方法がある。現在市販されている鉄キレート剤はデフェロキサミンのみであるが、今後より効果的で副作用のない製剤が出てくることが期待されており、生体内の鉄代謝のコントロールによる肝障害・肝発がんの制御もより容易になると考えている。

おわりに

肝臓での鉄代謝の分子機構を解説するとともに、細胞内への鉄の過剰蓄積により生じる細胞障害と発がんの関連について論じ、肝臓鉄代謝を制御することにより、長期的に肝障害の沈静化と線維化の軽減、発がんの抑制が可能となることを論じた。

文 献

- 1) Aisen P, et al: Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 33: 940-959, 2001.
- 2) Ishida M, et al: Iron and copper deposition in chronic active hepatitis and liver cirrhosis; pathogenetic role in progressive liver cell damage. *Eur J Histochem* 39: 221-236, 1995.
- 3) Andrews N C: Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 341: 1986-1995, 1999.
- 4) Ganz T: Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102: 783-788, 2003.
- 5) Fracanzani A L, et al: Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver diseases. *Hepatology* 44 (3): 647-651, 2001.
- 6) Hann H W, et al: Increased serum ferritin in chronic liver disease: a risk factor for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 43: 376-379, 1989.
- 7) Kato J, et al: Hepatic iron deprivation prevents spontaneous development of fulminant hepatitis and liver cancer in Long-Evans Cinnamon rats. *J Clin Invest* 98 (4): 923-929, 1996.
- 8) Okada S: Iron-induced tissue damage and cancer: the role of reactive oxygen species-free radicals. *Pathol Int* 46: 311-332, 1996.
- 9) Kwok J C, et al: The iron metabolism in neoplastic cells: alterations that facilitate proliferation? *Crit Rev Oncol Hematol* 42: 65-78, 2002.
- 10) Hayashi H, 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.
- 11) Kato J, et al: Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61: 8697-8702, 2001.

1) Aisen P, et al: Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*

Prevention of Hepatocarcinogenesis by Iron Deprivation

Yutaka Kohgo¹, Takaaki Ohtake¹, Hiroyuki Saitoh¹, Junji Kato²

¹ Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

² Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine