



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

最新医学 (2010.11) 65巻11号:2436～2447.

血液および血液疾患を語る
鉄代謝研究の現状

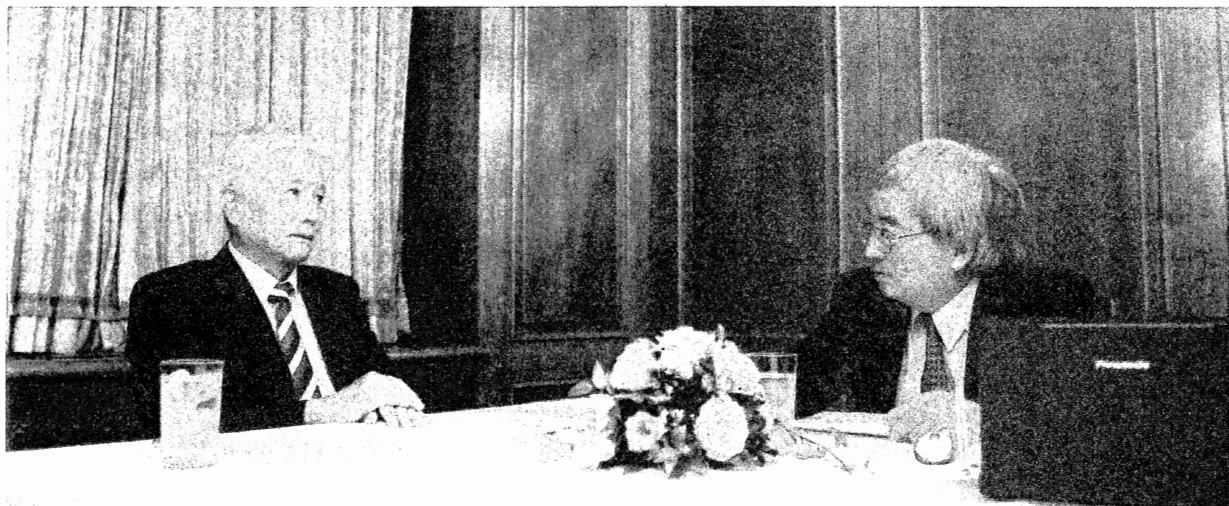
高後 裕、齋藤英彦

● 対談 血液および血液疾患を語る (20)

鉄代謝研究の現状

高 後 裕*

聞き手 齋 藤 英 彦**



齋藤 本日は旭川医科大学の高後教授においでいただき、鉄代謝を中心とする今までの研究についてお話を伺いたと思います。医学部を卒業されて、その後先生の頃はインターン制度はなかったですね。

高後 はい。ストレート入局です。

齋藤 卒業してからどこの教室に入られたのですか。

高後 札幌医科大学の附属がん研究所の内科部門で、「がん研内科」と言われているところに入りました。

齋藤 研究所の臨床部門に行かれましたが、理由は何があったのですか。

高後 私は釧路の出身で、父が内科の開業医をしていました。末っ子で何をやってもいいということで、子どもの頃から患者さんと身近に過ごしていたので医学部に入りました。研究にも興味があったので、臨床と研究の両方ができ

るのは内科で、その頃がんの研究がちょうど始まり、腫瘍ウイルスなどいろいろなことが注目されてきました。札幌医科大学にはがん研究所というところがあり、内科部門が結構いろいろやっているようなので、そこに入りました。

齋藤 昭和何年ですか。

高後 昭和 49 年です。学園紛争があったので、大学時代は授業があつたりなかったりという時期でした。

齋藤 当時のがん研究所内科はどのような臨床をされていたか。

高後 漆崎一朗先生が主任教授で、今で言う腫瘍内科学の先取りだったと思います。そこでは消化器と血液疾患の診断と治療が主でした。

齋藤 臨床腫瘍学ですか。

高後 そうです。しかし時代の要求がそこまでいっていなかったもので、途中で内科学第四講座になりました。

齋藤 当時、入院患者さんは、がんの方が多かったのですか。

* 旭川医科大学医学部 教授

** 名古屋セントラル病院 院長

高後 20 床ぐらいで、ほとんどが消化器と血液の悪性腫瘍の患者さんでした。化学療法も 5-フルオロウラシル (5-FU) が始まった頃で、ダウノマイシンを使うかどうか悩むような時代でしたが、日常的にがん患者さんを診ていました。

齊藤 大学院での最初の研究のテーマはどんなことをやったのですか。

高後 漆崎先生は北海道大学の出身でしたが、東京大学の第三内科にも勉強に行かれていたことがあり、トキソホルモンやがんの悪液質の研究の流れを汲んでいたのが「がんと貧血」のことに興味があり、フェリチンタンパクの等電点が腫瘍で変化するという研究を、福田守道先生や新津洋司郎先生とともにやっておられました。その頃、腫瘍マーカーの一種が血清のフェリチンではないかという話が出ており、次の教授となる新津先生が米国留学から帰ってきたときに私が研究室に入ったので、新津先生の下で「血清フェリチンのことをしなさい」と言われ、研究を始めました。

齊藤 血清フェリチンの研究はうまくいきましたか。

高後 血清フェリチンのラジオイムノアッセイ系を作るのが私の最初の仕事だったのですが、新津先生の指導でうまくいきました。それがその後臨床に使うプロトタイプになり、大体 1 年半で仕事が終わりましたので、生化学の勉強をしに米国へ留学しました。

齊藤 ニューヨークのアルバート・アインシュタイン大学の生化学の教室ではどんな研究をしていたのですか。

高後 ここにはいろいろな教授がいて、私が師事した教授は純粋な生化学の代謝の先生でした。糖代謝から脂質代謝の関連も、放射性同位元素を入れたらどうなるかという純粋の熱力学的研究を 1 年間しましたが、あとで考えると非常に良かったと思います。

齊藤 その後、ボストンのタフツ大学に移られたのですか。

高後 ちょうど 1 年間で補助金が切れるのが

分かっていたので、次にどうしようかとみんな心配してくれました。何か所かオファーがあり、生化学教室で糖化タンパク質 (現在の HbA1c) 研究の先駆者でチェアマンである Sam Seifter 先生から「これからは糖尿病の時代だからこちらに来ないか」と言われました。また Philip Aisen というトランスフェリンの研究をしている先生もいて懇意にいただいたのですが、分子生物学に興味があったのでボストンの Jim Drysdale 教授の下でフェリチンの生合成の研究をやりたいと思っていたのですが、Seifter 先生の部屋に呼ばれて「どうしておまえは鉄なんてマイナーなことをやるんだ。これからは糖尿病だ、HbA1c の時代だからこちらに進んだほうが良いのではないか。私のところに残れ」と強く誘われました。私は「でもフェリチンの生合成の研究をやりたいから」と話をしてボストンに向かったのをよく覚えています。

齊藤 そのときにも HbA1c の分野に進んでいたら大分変わりましたね。

高後 人生すっかり変わっていたと思います。

齊藤 でもどちらの選択も良かったのではないのでしょうか。

高後 その後グリコシル化の時代になってきましたから、それはそれでまた良かったのかもしれません。

齊藤 当時、ニューヨークやボストンの生活はいかがでしたか。

高後 26 歳のときでしたから、個人的にも充実した毎日でした。皆、自分の子どもみたいに可愛がってくれました。毎週いろいろなセミナーがあって、ノーベル賞級の人が絶えず来ていました。ほとんど白紙の状態で米国に行ったようなものですから、その影響が大きく、その後の自分の思考過程や生き方というのはそれで決まったような気がします (図 1)。

齊藤 その間の 3 年ぐらいでしょうか、米国に留学されている間は少し臨床から離れていて、その後札幌医科大学に戻られたわけですね。

高後 はい。教員の中で私が一番若かったのですが、学位を取らせていただき、新津先生と

図1 タフツ大学時代



後列右から2番目が高後先生。

一緒に研究をやりながら、だんだん自分のアイデンティティーを出していきました。教室の主体はフェリチンでしたが、鉄の合成や regulation 全般のことも興味があり、ちょうどトランスフェリンの細胞取り込み機構が分かってきたときで、受容体に関する研究を自分の仕事にしようと思い、大学院生と一緒に始めました。

齊藤 では、血液の臨床として第四内科ではどのような疾患を診ておられたのですか。

高後 診療の中心は白血病や悪性リンパ腫の化学療法が主体でした。途中から移植も始めました。研究面ではがんに伴う貧血や鉄欠乏というのを並行してやっていきました。

齊藤 がんとの関係でフェリチン、そして鉄代謝をされたということですね。

高後 フェリチンにしても、トランスフェリン受容体にしてもがんで増えますから、血流中の物質が腫瘍マーカーや腫瘍の検出に関係あるのではないかと考えましたが、トランスフェリン受容体は圧倒的に赤芽球に多いので、むしろ赤血球造血に真正面からぶつかったほうが良いだろうと思い、自分の考え方を赤血球造血と鉄代謝に切り替えました。

齊藤 普通、フェリチンや鉄代謝というのは大体血液分野のほうから入ってきますが、先生

の場合、がんとの関係で入られて、赤血球の生成機構などの研究はされましたか。

高後 赤血球の分化を *in vitro* 系で作リ、その中でどのように発現してくるかということも同時に行い、基礎的なバックグラウンドを作りました。初めはいろいろな疾患で測りましたが、鉄欠乏性貧血や溶血性貧血で高いことが分かりました。赤血球系の増生と関係があるだろうということで、症例数は少なかったのですがこれをまとめ、エリスロポエチンの全く新しいマーカーになるだろうと大胆な仮説を作り、『Blood』に出したら認めてもらい、世界的に急速に広がったというラッキーな部分もありました。

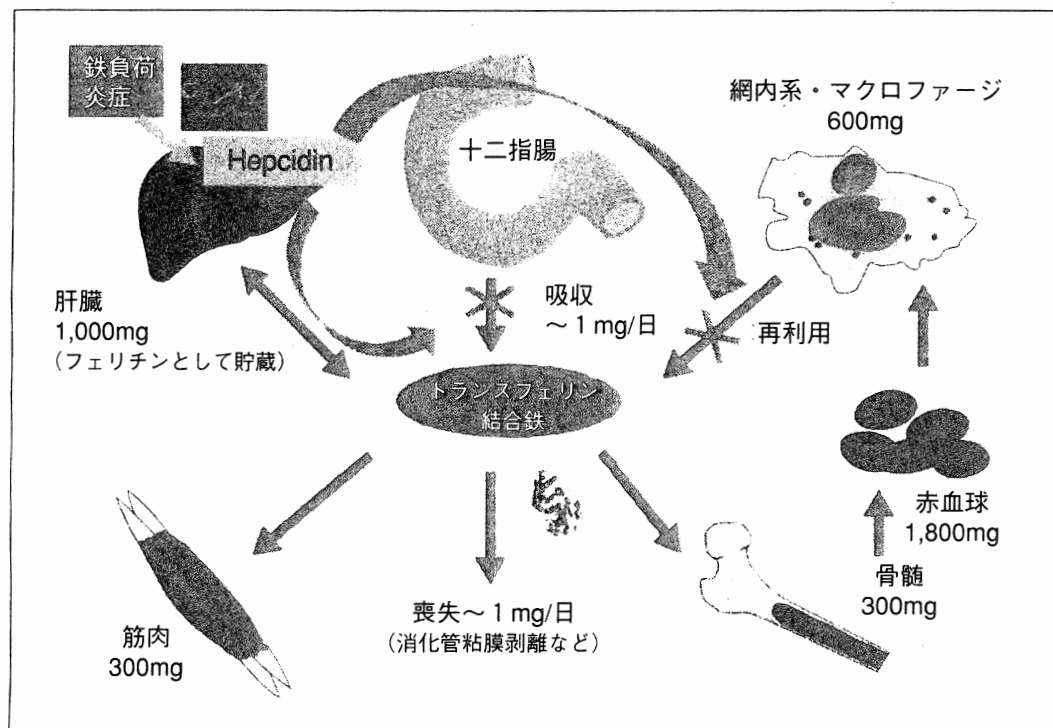
齊藤 当時はフェリチンや鉄代謝の研究の手法も今と違って限られていたと思いますが、どんなことが一番苦勞されましたか。

高後 当時はトランスフェリンとフェリチンしかなかったので、二者択一みたいな感じでした。今のように何十種類も関連タンパク遺伝子が見つかっていなかったの、興味の焦点は世界中同じでした。

齊藤 赤血球回転はされなかったのですか。

高後 私はその次の時代ですね、留学から帰ってきたらちょうど血清フェリチンが貯蔵鉄のマーカーであるということが一大ブレイクし、

図2 生体鉄代謝の概要



血液学会などで大きなシンポジウムをやっている時代でした。真正面から血液学の鉄代謝に取り組んだことになります。鉄の研究でも、タンパクはいいのですが一緒に存在する鉄はどこにでもあるので、鉄の contamination を除く実験系を作り、的確にアッセイしていくことが難しかったです。

齊藤 私も若い頃、鉄を測ろうとすると、微量な鉄は水の中やいろいろなところにあるので、それをきれいにするのが大変でしたね。

高後 それは今でも同じですね。実際に若い人が実験をやろうとするとときに、いろいろな知識やノウハウを持っていないと実験が成り立たないところがありますね。

齊藤 実際に、どのように水をきれいにされているのですか。

高後 蒸留水をさらに2回蒸留します。ガラスの試験管は6規定の塩酸で洗い、さらに2回蒸留した蒸留水で洗い、下に向けて風乾します。バッファーもすべてイオン交換樹脂を1回通して鉄を除きます。準備に時間がすごくかかるので、一緒にやった大学院生は大変でしたけれど、そうしないとデータが出ません。鉄の直接作用

を検討する実験のできる研究施設は少なく、名古屋大学もその1つでした。

齊藤 鉄欠乏性貧血は臨床的に非常に多く、慢性疾患やがんの貧血も多いですが、鉄代謝に基づく考え方を分かりやすく説明していただけますか。

高後 鉄代謝の概要というのは随分前から分かっていました。ほとんどの鉄は赤血球の再利用によって使われていて、1 mg 程度の鉄しか外から吸収されないということは昔から分かっていました。

齊藤 いったん体内に入ったら出ないですね。

高後 そうです。肝臓でフェリチンとして貯蔵され、必要に応じてトランスフェリン鉄を介して利用されます。血清鉄という指標があるのですが、非常にぶれるのと、必ずしも貯蔵鉄を反映しないので皆、困っていました。鉄代謝関連で一番多い病気は鉄欠乏性貧血で、世界で最も多い疾患です。ただ鉄剤をのめば治るので、大体仕事は終わったのではないかという話になっていました。

齊藤 図2にある hepcidin という新しいペプチドについて少し説明いただけますか。

高後 鉄は足りなくなったら吸収が増え、普通になったら吸収が減るという mucosal barrier theory があります。血中に何が出ているか分からなかったのですが、米国の Thomas Ganz という研究者が尿中から抗菌ペプチドを取り出してきたら、それが鉄の代謝を制御する物質そのものであるということがたまたま分かったわけです。

齊藤 抗菌物質ですか。

高後 免疫感染防御と鉄代謝は完全に裏腹になっているということが分かりました。

齊藤 その抗菌ペプチドはどのような役割をするのですか。

高後 1つは、鉄が吸収される腸細胞に働いて鉄の吸収を阻害します。フェロポーチンという鉄を排泄するタンパクと結合してフェロポーチンの分解を促進します。もう1つは、老廃赤血球はマクロファージが貪食して分解しますが、その後分解されてフリーの鉄になったものをまたトランスフェリンに渡さないといけません。ここをブロックすることで調節しています。肝臓では体の鉄が増えたり、何らかの理由で炎症が起こると、hepcidin というタンパクが作られます。

齊藤 それが鉄の吸収を抑えるわけですね。

高後 そういうことになりますね。

齊藤 鉄が欠乏してくるとどうなるのですか。

高後 hepcidin が下がり鉄の吸収が上がります。完全にフィードバックがかかっています。

齊藤 先ほどの hepcidin の抗菌作用に関して、感染と鉄代謝にはどういう関係があるのですか。

高後 バクテリアが増えるときには鉄を必要としますので、鉄を渡さないようにしなければならないということが1つ。もう1つは hepcidin 自身、細菌を殺す作用があります。どこかで二機能性になったと思います。また同じような細胞膜タンパクがもう1つあり、もともと結核菌や抗酸菌に対する防御タンパクとして見つかった NRAMP-2 が、細胞内エンドソームから鉄を取り込むトランスポーターそのもの

だということが分かりました。鉄の代謝と免疫は両面で進化しているようです。それから家族性のヘモクロマトーシスの遺伝子が一番多いのは、白人の HFE という遺伝子です。これはヒト白血球型抗原 (HLA) そのものに、たまたまそのグループが狭く、認識されるべきペプチドが入らなくなったタンパクだということで、感染に対する防御と鉄代謝はほとんど同じようなタンパクを少し変えて使っているというストーリーになっており、いつも面白いなと思っています。

齊藤 系統発生的に見ると、赤血球に鉄を持っているのはどの辺までさかのぼりますか。

高後 鉄を結合するヘモグロビンを持つか、銅を結合するヘモシアニンを持っているかということですが、バクテリアもバクテリアフェリチンと言って、フェリチンを持っています。系統発生的に、フェリチンは鉄を貯蔵するだけでなく、酸化還元作用を持つ酵素でもありました。フェリチン自体は非常に原始的なタンパク分子です。Hepcidin は種に共通して存在し、アミノ酸が 25 残基しかない短いもので、抗体もなかなか作りにくいとされています。

齊藤 Hepcidin を血中で測ることはできますか。

高後 今言ったように抗体が非常に作りにくいので、抗原抗体反応を用いた測定には難渋していたのですが、最近、質量分析計で測れるようになりました。現在第三の鉄のマーカーになるかどうかということが検証されています。

齊藤 鉄過剰や欠乏を来す疾患で、臨床で一番多いのは鉄欠乏性貧血ですけれども、その診断治療のポイントを分かりやすく説明いただけますか。

高後 鉄欠乏性貧血は、世界で最も多い栄養因子としての鉄が欠乏する状態であるのは明らかで、発展途上国から先進国まで見られます。発展途上国では特に低栄養の問題として、鉄を入れて貧血を改善しようというグローバルなプログラムが進んでいるぐらいですし、欧米の先進国ではコーンフレークみたいな食品に鉄を添

加することで、鉄欠乏性貧血の出現率が下がってきています。逆に日本では鉄欠乏状態の人は非常に多く、若い女性の3割以上は献血もできないような状態で、社会的にも非常に影響が大きいです。ですから、集団としての鉄欠乏状態を何とか改善するというのと、早期に発見して鉄を補充してやれば良いのではないかという考え方が一般的になってきています。あと鉄剤は昔から広く使われているので、エビデンスを求める時代より前から、治療薬として確立したということが特徴です。

齊藤 人間ドックや健康診断で血球の数や貧血がすぐ分かりますが、鉄欠乏性貧血のポイントは何でしょうか。

高後 ヘモグロビン値が低いということで貧血であるということと、もう1つ、血清フェリチンが低値になるということであれば鉄欠乏性貧血ということになります。

齊藤 今、人間ドックで血清鉄とフェリチンは測っているのでしょうか。

高後 最近の人間ドックではフェリチンの測定を削ってしまう傾向が出てきているので、問題があると思います。

齊藤 人間ドックで貧血が見つかって精査するときに、フェリチンや血清鉄を測れば良いわけですか。

高後 あと、%トランスフェリン飽和度(TSAT)が重要です。

齊藤 鉄欠乏性貧血の場合は、普通経口的な鉄剤が処方され、いろいろな腸溶剤が工夫されていますね。一方で、お茶でのむといけなとか言われていますが、その辺はどうですか。

高後 今、日本で使われている鉄剤は腸管からの吸収効率が良く、胃酸の影響も少なく、効率の良い鉄剤になっています。

齊藤 ではお茶を飲んでも構わないわけですね。

高後 大体大丈夫です。お茶も食後1杯飲むのであれば良いですけども、鉄はタンニンと複合体を作って沈殿しますから、お茶の栽培農家の人のような1日中お茶を飲んでいる人は確



高後 先生

高後 裕 (こうご ゆたか)

1950年 釧路市生まれ
1974年 札幌医科大学医学部 卒業
1976年 米国アルバート・アインシュタイン医科大学
大学生化学 リサーチ・アソシエート
1977年 米国タフツ大学医学部生化学 リサーチ・
アソシエート
1979年 札幌医科大学大学院医学研究科 修了
1982年 同 大学医学部 講師 (内科学第四講座)
1988年 同 大学医学部 助教授 (内科学第四講座)
1994年 旭川医科大学医学部 教授
(内科学第三講座)
2007年～ 同 大学医学部 教授 (内科学講座消化
器・血液腫瘍制御内科学分野)

専門分野：消化器・肝臓内科学、
血液・腫瘍内科学、鉄代謝

かに鉄の吸収は下がります。そういうことをしなければ問題ないというのが今の考え方です。

齊藤 また鉄剤をのんである程度回復しても、貯蔵鉄が回復するまでのみ続けないといけないですね。

高後 フェリチンが正常になるまで半年くらいはのんだほうが良いと思います。

齊藤 鉄を静脈注射しなければいけないのはどんな場合ですか。

高後 経口剤で胃腸の症状が出てくるような人には静脈注射ですね。あと急激に出血して大量の鉄がないことが明らかな場合、鉄を急激に回復しなければならないときには静脈注射をします。

表1 臓器・細胞における鉄代謝関連分子

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 腸管の鉄吸収にかかわる分子 <ul style="list-style-type: none"> ・ duodenal cytochrome b (Dcyt b) ・ divalent metal transporter (DMT1) ・ heme carrier protein (HCP) ・ hemeoxygenase-1 (HO-1) ・ ferroportin ・ hephaestin/ceruloplasmin ・ transferrin (Tf) 2. 骨髄赤芽球の鉄取り込みにかかわる分子 <ul style="list-style-type: none"> ・ transferrin receptor 1 (TfR1) ・ transferrin (Tf) 3. 網内系における赤血球鉄再利用にかかわる分子 <ul style="list-style-type: none"> ・ hemeoxygenase ・ ferroportin ・ transferrin (Tf) | <ol style="list-style-type: none"> 4. 血液中の鉄運搬にかかわる分子 <ul style="list-style-type: none"> ・ transferrin (Tf) ・ non-transferrin bound iron (NTBI) ・ (serum ferritin) 5. 肝細胞での鉄の貯蔵・利用にかかわる分子 <ul style="list-style-type: none"> ・ ferritin ・ hemosiderin ・ transferrin receptor 1 (TfR1) ・ transferrin receptor 2 (TfR2) ・ HFE ・ β_2-microglobulin ・ DMT-1 ・ ZIP 14 ・ hemojuvelin 6. 生体鉄代謝を調節・統御する分子 <ul style="list-style-type: none"> ・ storage regulator : hepcidin ・ erythroid regulator : GDF15 |
|--|---|

(ミトコンドリアへの鉄の移送, 代謝にかかわる分子については触れていない。)

齊藤 ただ静脈注射のやり過ぎに気をつけないといけませんね。たしかいろいろな式がありましたね。

高後 漫然とやらないで計算することが大事です。たまたま延々とやり続けることによる二次性の鉄過剰症があります。そういう知識も今、消えてしまっていると思うので大事だと思います。鉄バイオサイエンス学会でも鉄剤の適正使用のガイドラインというのを出し、改めて注意喚起しています。鉄剤を製造する会社自体がその情報を適正に伝えるパンフレットを作らなくなっていますので、教科書や学会やいろいろなところで適正使用の情報を入れることが必要になってきています。

齊藤 次に鉄代謝異常として、がんのときの貧血というのはどのようなメカニズムですか。

高後 がんの貧血は一言で言うと、鉄の利用障害です。鉄が使われませんので鉄欠乏と似たように血清鉄が低くなります。

齊藤 この概要図(図2)のどこがブロックされるのですか。

高後 鉄負荷や炎症による hepcidin の増加による鉄利用障害です。また、いろいろな細胞の中で鉄が使われるときに利用される分子は、以前フェリチンとトランスフェリンだけでしたが、今はこれだけリストされます(表1)。

齊藤 すごいですね。

高後 また、臓器や細胞によって使っているシステムがかなり違っている可能性があります。赤芽球の場合はトランスフェリンを介した取り込みが圧倒的に多いですが、肝臓などはいまだにどうやって鉄が入ってくるのかははっきりしたことは分かりません。ほかの臓器や心臓でもどのようなになっているかというのはこれからの問題です。1つ1つの細胞がどのように鉄を使っているかということは、その後の病態形成や治療に関連する大きな問題として残っています。

齊藤 がんのときには、炎症やサイトカインが出てくるのですか。

高後 IL-1 や IL-6 などの炎症性サイトカインが出てきてそれが hepcidin の合成に影響を与え、鉄の利用障害になると思われます。

表 2 鉄過剰を来す疾患

1. 遺伝性鉄過剰症

1) 遺伝性ヘモクロマトーシス (hereditary hemochromatosis: HH)

(1) *HFE* 関連ヘモクロマトーシス (Type 1; 6q21.3); *HFE* 遺伝子異常(2) *HFE* 非関連ヘモクロマトーシス

(a) 若年性ヘモクロマトーシス (juvenile hemochromatosis, Type 2)

・ *Hemojuvelin* (*HJV*, *HFE2*) 遺伝子異常 (subtype A; 1q.21)・ *Hepcidin* (*HAMP*) 遺伝子異常 (subtype B; 19q13.1)(b) *TFR2* 関連ヘモクロマトーシス (Type 3; 7q.22)

2) その他の鉄過剰症

(1) フェロポーチン関連鉄過剰症; *SLC40A1* 遺伝子異常 (Type 4; 2q32)

(2) 無セルロプラスミン血症

(3) 無トランスフェリン血症

(4) H-フェリチン遺伝子 *IRE* 異常(5) その他 (アフリカ *Bantu siderosis* など)

2. 二次性鉄過剰症 (1, 2, 5 は顕著, その他は比較的軽度のことが多い)

1) 無効造血に伴う鉄過剰症 (サラセミアなど)

2) 輸血, 長期経口鉄剤摂取に伴う鉄過剰

3) アルコール摂取 (アルコール肝障害)

4) 慢性肝障害 (B・C型肝炎, 肝硬変)

5) ポルフィリア

6) *NASH/NAFLD*, インスリン抵抗性, 肥満

7) その他

齊藤 もし *hepcidin* が減れば鉄を吸収するわけですから, そのときは *hepcidin* を増やすように働くわけですか。

高後 そういうことになりますね。がんのときは赤血球からの再利用が抑えられてしまうのも大きいです。

齊藤 それで鉄の吸収を抑えるわけですね。

高後 そうです。私自身もその過程を延々と追いつけてきました。

齊藤 トランスフェリンが先天的にない人は無トランスフェリン血症として知られていますが, *hepcidin* のない人は知られていますか。

高後 最近 *hepcidin* 遺伝子異常のある人が家系的に発見されました。

齊藤 それは鉄過剰になりますか。

高後 はい, そうです。この一群は, 遺伝性の鉄過剰を来す疾患でも, *HFE* 非関連の若年性ヘモクロマトーシスという病態になります。

齊藤 次に鉄過剰を来す疾患を分かりやすく説明いただけますか。

高後 強い鉄過剰を来す疾患というのは遺伝性のヘモクロマトーシスが一番有名で, これは欧米では 200 人に 1 人がキャリアです (表 2)。

齊藤 これはたしか常染色体優性遺伝ですね。

高後 そうです。人類最大の遺伝病です。*HFE* の遺伝子異常が欧米の遺伝性ヘモクロマトーシスの大部分を占めますが, それ以外にも, 先ほど示したいろいろな関連分子の異常で鉄過剰が起こります。例えば *hemojuvelin* や *hepcidin*, それからトランスフェリン受容体 2 の異常なども起こります。先ほど先生がおっしゃったような無トランスフェリン血症や無セルロプラスミン血症でも鉄の行き場がおかしくなりますし, フェロポーチンの遺伝子異常でも出現します。

齊藤 セルロプラスミン欠乏の場合はなぜ鉄



齋藤 先生

齋藤 英彦 (さいとう ひでひこ)

1939年 名古屋市生まれ
 1963年 名古屋大学医学部 卒業
 1968年 同 大学大学院医学研究科 修了
 1968年 米国ボストン小児病院病理 フェロー
 1971年 米国ケースウエスタンリザーブ大学
 内科 フェロー
 1976年 同 大学内科 Assistant Professor
 1979年 同 大学内科 Associate Professor
 1982年 佐賀医科大学 教授 (内科学)
 1984年 名古屋大学 教授 (内科学第一講座)
 1991年 同 大学医学部長 兼任
 1998年 同 大学医学部附属病院院長 兼任
 2001年 国立名古屋病院 (国立病院機構名古屋医
 療センター) 院長
 2002年 名古屋大学 名誉教授
 2006年 国立病院機構名古屋医療センター
 名誉院長
 東海旅客鉄道株式会社
 名古屋セントラル病院 院長

専門分野：血栓止血学，造血幹細胞移植，
臨床腫瘍学

過剰になるのですか。セルロプラスミンは銅を結合するタンパク質ですね。

高後 セルロプラスミン自身は銅を活性中心に持っていますが、鉄が2価から3価になるときに絶対必要な酵素です。それがなくなるとトランスフェリン鉄を受け渡せなくなります。そうすると鉄が勝手に動いたり、赤芽球のほうに行けなくなり、頭やいろいろなところに鉄が溜まってしまいます。

齋藤 セルロプラスミンが低いのは、たしかウィルソン病でしたね。

高後 ウィルソン病は血清のセルロプラスミンが下がります。

齋藤 そうするとウィルソン病も鉄過剰になりますか。

高後 ウィルソン病は二次的に鉄過剰になります。ウィルソン病は古くから教科書に「溶血発作」という表現があって、溶血するとウィルソン病が悪くなり、劇症肝炎を起こして死に至るという記載があります。おそらく急激に溶血を起こしてヘモグロビン鉄が感作部に入ってくるためのようです。それから動物モデルではLEC ラットというのが北海道大学で樹立され、これがウィルソン病に相同する動物だと言われている。私たちはそれだけではなく、鉄が溜まっているのも見つけ、ヒトのウィルソン病と同様のことが起こっていることを証明しました。

齋藤 頻度として多いのは二次性の鉄過剰症ですが、これは輸血や先ほどお話があったような長期間鉄剤を投与したときに起こるものですね。

高後 はい。一番多いのは二次性の鉄過剰症で、特に輸血すると鉄過剰状態になるということが最近注目されています。月に1回2～4単位の輸血をすると4年ぐらいで鉄過剰症になり、心不全や肝不全による死亡を起こしています。

齋藤 ヘモクロマトーシスですね。

高後 輸血による鉄過剰症の予後が思っていた以上に悪いことが最近分かりました。それに対する鉄キレート法というのが注目されています。このほかに、地中海性貧血という遺伝性に赤血球の寿命が短くなる病があります。日本では再生不良性貧血や骨髄異形成症候群 (MDS) が圧倒的に多いですね。実際に厚生労働科学研究費補助金「特発性造血障害に関する調査研究班」(小澤班)で調べたら、日本の患者さんも非常に高頻度に罹患していて、心不全、肝不全、感染症で亡くなるということが分かってきました。

齋藤 慢性肝障害のときに鉄過剰症になるの

はどういうメカニズムでしょうか。

高後 肝硬変などで鉄過剰がかなりの頻度で起こることが分かってきました。慢性肝炎でもより軽度ですが鉄が沈着し、おそらくは慢性炎症の結果、肝細胞自体が積極的に鉄を取り込んで軽度から中等度の鉄の増加が起こり、それがラジカル産生を促しているのではないかと考えています。実際に、慢性C型肝炎で瀉血療法をやると劇的に効くという結果が出てきており、思ったより鉄が病態に関与していることが分かってきました。

齊藤 その場合のフェリチン濃度は随分高いですか。

高後 高いと言っても 200 や 300ng/ml 程度ですね。遺伝性のヘモクロマトーシスの場合は何千ということになり、輸血後も 1,000 以上ですから、そのレベルとは違いますけれども、フェリチンを見ていると明らかに通常よりは高くなっています。慢性のウイルス肝炎だけではなく、最近では非アルコール性肝炎 (NASH) や、もちろんアルコール性肝炎や肥満や糖尿病の患者さんでもフェリチンが上がって、軽度の鉄過剰症というのはいろいろな臓器の病態や血管病変などと絡んでいるだろうということが注目されています。健康を考えたときに過剰な鉄を摂らない、肝炎の治療のときには絶対に鉄を制限するということが最低限必要だということになってきています。さらに日本人の場合は、加齢とともにだんだん鉄を摂取する量が増えてきます。国民栄養調査で鉄の摂取量を調べると、40 歳以降、じわじわ鉄の摂取量が増えています。

齊藤 それはどういう理由ですか。鉄の吸収はコントロールされているわけですね。

高後 そうなのですが、実際にコントロールされていると言っても厳密なコントロールではないので、おそらく日常的に食事から入る鉄分や食事の嗜好が、だんだん鉄分を吸収しやすいものになるのだと思います。健康食品やシジミなどの貝類は鉄分が多いですが、健康に良いからといって食べ続けるのは良くないというサインだと思います。

齊藤 白人で頻度が高い遺伝性のヘモクロマトーシスが一般人口の中で高頻度が増えた理由は、何かあるのですか。

高後 もともと遺伝子異常を起こした人はバイキングが先祖だと言われています。北欧の大きな白人で、おそらく人間の進化の過程で、ヨーロッパは鉄が少ない貧しい土地ですから、そこで鉄を吸収できる人のほうが生き残ったのだらうと思います。それが最終的に世界中に広がった理由だと思います。

齊藤 北欧系の人に多いですか。

高後 そうですね。

齊藤 面白いですね。

高後 一方、地中海は亜熱帯のようなところですから、イタリアではむしろマラリア感染に対して赤血球寿命が短いほど生き残りやすく、サラセミアによる輸血後鉄過剰が多くなるようです。さらに、よく分からないのですが hemojuvelin や hepcidin などの遺伝子異常も地域的に起こっているということになります。それに対し HFE の遺伝子異常というのはいわゆる北欧型になります。

齊藤 日本人には HFE の遺伝子異常は少ないですか。

高後 純粋な日本人には見つかっていないと思います。

齊藤 ヘモグロビンの成分としての機能以外に、鉄はいろいろな酵素の働きを助けていますが、そのあたりのことをお話してください。

高後 生体内の酸化還元を促進する場合は、鉄と硫黄とリンを使います。これはマッチと同じことです。細胞の中ではゆっくりとした生体反応のときに鉄をうまく使うようです。鉄自身は不安定なフリーの形になっている必要があります。もう 1 つは鉄硫黄クラスターを使った酵素がたくさんあります。そういうものは鉄が必要ですから、鉄欠乏になると酵素異常が起こって細胞分裂異常や発育障害が起きると言われています。

齊藤 そうですね。進行した鉄欠乏性貧血でスプーンネイルとか古典的な症候がありますね。

最近はあまり見ないですが、やはり細胞の成長異常ですか。

高後 チトクローム還元酵素などにも鉄が入っていますから、実際に酵素活性を測ると鉄欠乏性貧血では下がるということが分かっています。

齊藤 古い記憶なのですが、プラマービンソン症候群など、鉄欠乏のときに食道などに何か起きますか。

高後 上皮細胞の増殖異常過形成が起こるだろうと言われています。それから有名なのは異食症 (PICA) ですね。

齊藤 それはどのようなものですか。

高後 中枢神経の鉄欠乏による臨床症状そのものです。実はショウジョウバエでも PICA が起きるということが分かり、ヒトだけではないようです。

齊藤 ショウジョウバエに鉄欠乏を起こさせるわけですね。

高後 起こさせると PICA が起きます。

齊藤 それは面白いですね。

高後 PICA 自身は精神的なものではありません。

齊藤 一言で言うと、変わったものが食べなくなる病気ですね。

高後 そうです。外国だと壁を食べるとかするようです。日本ではそういうことはないですが、氷を食べるというのが多いようです。

齊藤 昔から進行した鉄欠乏症では氷を食べるといわれているようです。

高後 あとはタバコを食べることも知られています。また今、注目されているのは、中枢神経の異常と鉄代謝異常が非常に密接に関連しており、アルツハイマーなどもラジカル産生によるタンパク変性ですから、鉄と銅が絡んでおり、特に鉄がかなり重要ではないかという論文が随分出てきています。ヨーロッパでは鉄キレート剤を神経変性疾患の治療薬にしようとしているようです。

齊藤 鉄キレート剤を神経変性疾患の治療に使うということですか。

高後 いろいろな疾患に対する鉄キレート剤の開発・応用というのは、水面下でかなり行われていると思います。

齊藤 したがって鉄代謝は貧血だけではなく、いろいろな生体内の代謝にかかわっているということですね。

高後 かつては鉄の研究をやっていると、「鉄は貧血に効けばいいではないか」という話で、研究費を申請しても鉄というのがタイトルに入ると自動的に落ちるような時代もありました。したがって鉄の研究をやる人は、何かほかのことをやらないと研究補助金の維持はできませんでした。私もそうでした。今は欧米のように、鉄自身で真正面から取り組んでもファンディングがありますから、これから研究する人は思いきりやれるのではないかと思います。

齊藤 国際的に見て鉄の研究というのはどこの国が一番進んでいますか。

高後 やはり米国とヨーロッパが非常に盛んですね。歴史的にも今も非常に盛んで、鉄研究がいろいろな生命科学のブレークスルーをしたというのは多いです。1つは血清鉄の問題から始まり、その次に鉄が増えるとうとうしてフェリチンが上がるかということ。最終的に mRNA の regulation のかかった因子が見つかり、それがすべての分子生物学の分野での翻訳調節の機構解明の始まりでした。『Nature』、『Science』に出て、今の分子生物学の regulation の仕事が一気に始まったと言っても過言ではないと思います。今、分子生物学をやっている有名な人は、鉄の分子生物学から始まった人が多いと思います。

齊藤 ところで、今まで先生が最も影響を受けた人は誰で、どのような理由ですか。

高後 私のいろいろな実験や研究のアプローチという意味で影響を受けたのは、やはり米国で出会った2人のボスです。非常にマニアックな人たちで、ディスカッションするときにデータを毎日見て、電気泳動ゲル1枚の写真を見てここから何を考えるかということを教えてくれました。Henry Hoberman という生化学の教

授、それから鉄の Jim Drysdale という 2 人です。2 人には毎日びっしり 3 年間、個人教授を受けました。

もう 1 つ、ハーバードに入って最大の刺激を受けたのは、毎週いろいろな講義やレクチャーがあって、Günter Blobel という初期のシグナルペプチドを見つけた人の話を聞いてものすごく感激しました。私が 27, 8 歳のときです。分泌タンパクというのは必ずシグナルペプチドを持っているという有名なセオリーを提唱した方です。その人の話はものすごく強烈でした。

齊藤 インパクトがあったわけですね。

高後 やはり最終的にノーベル賞をとりました。びっくりするとともに感激しました。それからもう 1 つは、論文発表や学会の発表のときの公平性ですね。非常に感銘を受けたのが、ワシントン大学の Clement A. Finch 教授という方がおられました。私が血清のトランスフェリン受容体の仕事をしたときに非常に評価してくれました。私は日本人ですから、論文を書くのが少し遅れますよね。最終的に『Blood』に投稿したときに、彼も私の話を聞いて動物実験でその確認をやり、全部できたので投稿しようと思っているけれども、「あなたの論文を先に出すからここだけ直してすぐに出せ」と言ってくれました。今も手紙を持っていますけれども非常に強烈な印象を受けました。ああでなければ

ならないなということを学びました。Finch 先生は最近亡くなられ、とても残念です。

齊藤 本日は内科の先生のお話でしたが、生化学の先生のお話みたいな印象を受けました。最後に若い医師に対するアドバイスか何かありましたらお願いします。

高後 内科はやはり生化学が基本で、患者さん 1 人 1 人の病態というのを常に考えていく視点がないといけません。単に診断基準だけでは解明できないと思います。何となく結果表を見ると分かったような気になりますが、本当に分かっているかどうかということをいつも反芻しながらみんなでディスカッションしていく必要があると思います。まだまだ思いがけないものや現象を見つけたりしますし、患者さんの治療もできるのではないかと思います。そんな考え方を忘れないようにしたいなと思っていますし、若い人もそのようにしてもらえたらと思います。分かっているのではないかとっても、実際によく考えたら分かっていないということがあまりにも多いということと、定型的になりすぎないようにするのが大事だといつも思っています。

齊藤 今日本当に長時間、鉄に関する大変興味深い話をありがとうございました。

(とき：平成22年7月28日 ところ：東京山の上ホテル)