

AMCoR

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

G.I.Research (2011.10) 19巻5号:455～461.

【消化管の輸送体】
鉄輸送体

生田克哉、高後 裕

鉄輸送体

生田克哉* 高後 裕*

Summary

鉄は、赤血球のヘモグロビンの構成要素であるなど、生体にとって必要不可欠な金属元素である。鉄の吸収は十二指腸から上部小腸の消化管上皮細胞によっておこなわれるが、ヘム鉄と非ヘム鉄ではその吸収機構が異なっている。いまだ不明な部分は多いが、こうした消化管における鉄の吸収には多数の分子が関与していること、また生体内の鉄の貯蔵状態や需要に応じてヘプシジンを介しておこなわれる吸収効率の調節機構が、近年明らかにされてきている。

Key words

ヘム鉄 非ヘム鉄 ヘプシジン DMT1 腸管上皮細胞

はじめに

鉄は、生体内に存在する微量金属のなかで最も多く存在する元素である。生体に重要な鉄の特性として、酸素を結合しやすく、しかも状況によっては酸素を離しやすくなるため、赤血球の酸素運搬に好都合であり、ヘモグロビンのなかに鉄が利用されている。また、もう一つの重要な特性として、鉄は2価と3価のあいだを容易に行き来することが可能であるため、全身の細胞において酸化還元にかかわる多くの酵素に鉄が利用されている。このように、生体内において鉄は必要不可欠である¹⁾。しかし、逆に鉄が過剰に存在するようになると、ラジカル産生が引き起こされ、生体に対して障害をもたらすことも明らかとなっている。そのため、鉄はいわば「諸刃の剣」であり、生体内において鉄代謝は厳密に制御される必要が

出てくる。そうした生体内鉄代謝は、ここ十数年の分子生物学的研究の進展によって、非常に多くの関連分子が関与して巧妙に制御されていることがわかってきた¹⁾。本稿では、とくに消化管における鉄の輸送、すなわち鉄の吸収にかかわる機構やそれを調節する機構に関してみていくことにする。

1 ■ 生体の鉄吸収機構

生体は必要な鉄を得るため、消化管からの吸収機構を有している。この消化管における鉄の吸収は、部位的には十二指腸から上部小腸においておこなわれる。消化管からの鉄吸収は、まず消化管内腔側に入ってきた鉄を消化管上皮細胞内に取り込む過程、つぎに細胞内に入った鉄を利用可能な形態にする過程、さらに利用可能となった鉄を血管内腔側細胞膜を通過させて血液中に流入させる過程、に分けて考えることができる。各段階にお

*IKUTA Katsuya, KOHGO Yutaka/旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野

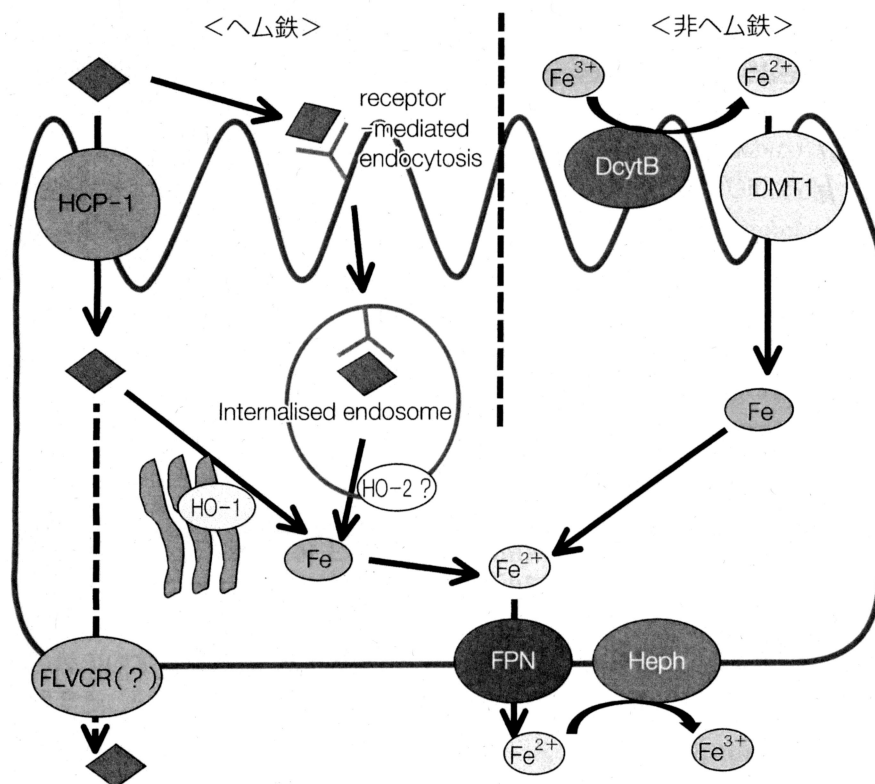


図 1. 腸管上皮細胞における鉄の吸収機構

食事の鉄はヘム鉄と非ヘム鉄に大別されるが、ヘム鉄は HCP-1 や receptor-mediated endocytosis によって腸管細胞内に運ばれ、HO-1 や HO-2 によって鉄が取り出される。非ヘム鉄はおもに 3 価であるが、腸管細胞の消化管内腔側膜表面の DcytB によって 2 価にされ、DMT1 によって細胞内に運ばれる。細胞内から血管内腔への輸送は FPN により 2 価の状態でおこなわれ、その後 hephaestin のはたらきで 3 価になり、Tf と結合して全身を運搬される。また、腸管細胞内に取り込まれたヘムは、そのままの形で FLVCR によって血管内に直接流入する可能性も指摘されている。

いて、厳密な意味では鉄輸送体ではないが、消化管からの鉄の吸収に必要な不可欠な分子が密接に関与しているため、本稿ではこれらの分子の機能も含めた形で概説する。消化管上皮細胞における鉄吸収機構を模式的にまとめたものを図 1 として示す。

2 消化管内腔から腸管上皮細胞への鉄取り込み

1) ヘム鉄の吸収機構

まず、食事に含まれる鉄であるが、形態的には大きくヘム鉄と非ヘム鉄に分けられるため、こうした観点から整理してみたい。食事に含まれる鉄は、量的には非ヘム鉄が多いとされているが、吸収効率はヘム鉄のほうが圧倒的によいとされて

おり、たとえば菜食主義者が鉄欠乏性貧血をきたしやすい事実などからみても、どちらも生体にとっての鉄供給路として重要であると考えられる²⁾。

まずヘム鉄の吸収に関してみていくが、じつはヘム鉄の吸収に関しては、現在でもいまだ不明な点が多い。まず、食事に含まれるヘム鉄が消化管上皮細胞内に取り込まれる部分に関してみていく。ヘムの吸収は温度および ATP 依存性であり^{3,4)}、さらに、同等の分子量で同等の電荷を有するビタミン B12 などは腸管上皮細胞に取り込まれない事実などから⁵⁾、単なる拡散による取り込みではなく、active な取り込み機構であることがわかっている。その機構を大きく分けると、①ヘム鉄の受容体を介した receptor-mediated endo-

cytosis と ② ヘム鉄の輸送体を介した経路, の 2 つが想定されている⁶⁾.

まず receptor-mediated endocytosis 仮説であるが, これは 1979 年に上部小腸の microvillus membrane にヘムと高い親和性で結合する蛋白が発見されたことに端を発する⁷⁾. これに加え, 鉄欠乏状態のラットの十二指腸ではヘムの取り込みが亢進しているが, それはヘムと腸管上皮の結合能の亢進を伴っていた事実などから⁵⁾, receptor-mediated endocytosis が想定されるに至った. また, ラットなどの十二指腸の閉鎖ループを作成してそこにヘムを入れると, はじめは microvillus membrane にヘムが付着し, その後細胞内に取り込まれるが, ヘムはその後細胞外では検出されなくなる事実からも, ヘムが receptor-mediated endocytosis で取り込まれ, 腸管細胞内で catabolize されていることが考えられている⁸⁾⁹⁾. この仮説における弱点であるが, 腸管上皮細胞内に取り込まれたヘムから鉄を取り出したとして, その鉄をエンドソームから細胞質内へ移送しなくてはならないが, その機構がまったくわかっていないことである. ただ, これには赤芽球などにおいてトランスフェリン受容体 (transferrin receptor : Tfr) 1 によるエンドサイトーシスの際にエンドソームで機能する divalent metal transporter 1 (DMT1) が候補として考えられるため, 今後の検討が必要と思われる⁶⁾.

一方, ヘム鉄の輸送体を介した経路に関しては, 近年同定された候補の分子として heme carrier protein-1 (HCP-1) がある¹⁰⁾. HCP-1 は, 低トランスフェリン (Tf) 血症マウスの十二指腸および回腸から抽出された complementary DNA (cDNA) を使用した subtractive hybridisation によって同定された. 上部小腸の腸管上皮細胞の腸管腔側細胞膜上に発現する輸送体である. 発見された後, small interfering RNA (siRNA) で HCP-1 の発現を低下させると葉酸の取り込みが減弱すること, 遺伝性の葉酸吸収障害の患者で

HCP-1 の点突然変異が認められたことなどから, ヘム鉄の輸送体としてよりも, じつは葉酸の輸送を担う分子ではないかという報告も出ている¹¹⁾. 葉酸の輸送能のほうが, ヘムの輸送能を大きく超えていることから, 生理的には葉酸輸送体としての機能が大きい可能性を指摘されているが, 食事中にはヘムも多く含まれる場合があり, 生理的にヘム鉄輸送に機能している可能性は高く, 現在も検討が進められているところである¹²⁾.

2) 非ヘム鉄の吸収機構

一方, 食事中に含まれる非ヘム鉄の吸収機構に関しては, もう少し理解が進んできている. 食事中に含まれる非ヘム鉄はおもに 3 価鉄の形であるが, 上部小腸の腸管上皮細胞の腸管腔側細胞膜上に存在する duodenal cytochrome b (Dcytb) によってまず 2 価に還元される¹³⁾. 2 価となった鉄は, DMT1 という輸送体によって腸管細胞内に運ばれる¹⁴⁾. この DMT1 は日本人の軍神宏美博士によって発見されたものであり, 鉄代謝領域においてきわめて重要な分子の 1 つであるが, 鉄以外にもさまざまな 2 価の金属イオンを輸送することのできる輸送体でもある.

3) 2 価金属輸送体としての DMT1

DMT1 は消化管上皮細胞膜上に発現する 12 回膜貫通型の蛋白である (図 2). これは当初, 鉄の輸送体としてだけでなく, さまざまな金属元素の輸送体, とくに 2 価金属イオンの輸送体として同定された¹⁴⁾. Fe^{2+} のほかに, Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} の輸送もおこなうことが確認されている. 輸送が確認されている各種の金属イオンに関して, 実際にはどの金属イオンの輸送が生理的意義を有しているのかに関しては情報が少なく, 今後の更なる検討が必要であるが, DMT1 は消化管上皮細胞に発現しているだけではなく, たとえば骨髄の赤芽球において Tf 結合鉄を Tfr1 を介してエンドソームを形成して取り

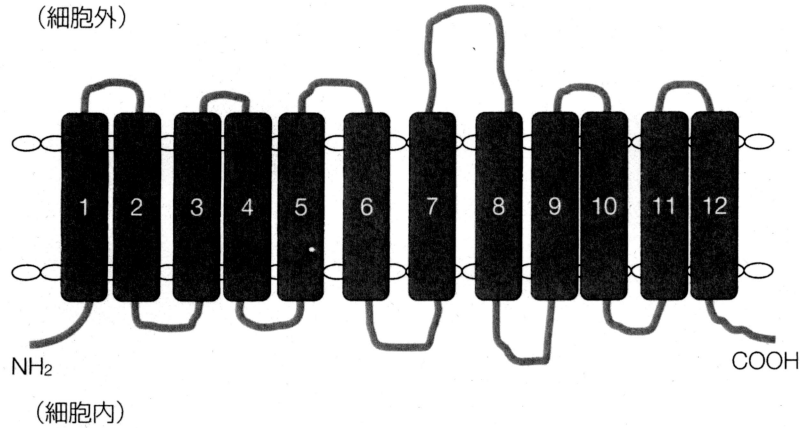


図 2. DMT1 の構造模式図

DMT1 は、十二指腸から上部小腸の消化管上皮細胞の消化管内腔側細胞膜上に発現しているが、膜を 12 回貫通する形で存在している。細胞外から細胞内へ向けて鉄を 2 価の形で輸送する。ほかの 2 価金属イオンを運搬する機能も有しているとされる。

込んだ後、エンドソームから細胞質内への輸送を担っていたり¹⁾、さらには肝臓の肝細胞において肝細胞膜表面に発現し Tf に結合していない形態の鉄〔非 Tf 結合鉄 (non-transferrin-bound iron: NTBI)〕を取り込む機能を有していることをわれわれも確認しており¹⁵⁾、生体内のさまざまなロケーションにおいて 2 価鉄の輸送に参与しているが、ほかの金属元素に関しても細胞内への取り込み分子として機能している可能性はある。

3 ■ 腸管上皮細胞内での鉄のはたらき

まずヘムとして吸収された鉄であるが、基本的にはそのままヘムの形で血液中へ送られるのではなく、腸管細胞内でヘムとしての形態が分解されて、なかから鉄が取り出されると考えられている。これを支持する検討はいずれも古くにおこなわれているが、たとえば、放射性同位元素で標識したヘモグロビン鉄を胃内に投与された dog では 3 時間後に門脈血中で確認された鉄のほとんどが非ヘム鉄の形であったとする報告や¹⁶⁾、receptor-mediated endocytosis を介して取り込まれたヘムは、その後 2~3 時間で internalized vesicle 内で分解されるとする報告がある⁸⁾⁹⁾。こうした腸管細胞内でのヘムの分解を担うのは、heme oxy-

genase (HO) と考えられている。HO は、ミクロソームや小胞体に存在する酵素であり、別々の遺伝子から産生されるアイソフォームである HO-1 と HO-2 が知られている。腸管細胞内でのヘムの分解に関する研究は古いものが多く、こうしたアイソフォームを区別した検討がなされていないため、現在でも不明な点が多いが、ヘムの吸収と HO-1 発現が鉄欠乏の際に亢進している事実や¹⁷⁾、これらが鉄の吸収が最も多い十二指腸において発現が最も強く認められることから⁷⁾¹⁸⁾、HO-1 が主体として機能していると考えられている。この HO-1 は、HCP-1 を介して腸管細胞内に取り込まれたヘムを分解して鉄を取り出すと考えられるが、receptor-mediated endocytosis を介したヘム輸送経路に関しては、HO-1 の細胞内での局在がエンドソームとは重ならないことから、その関与には疑問も残る⁶⁾。HO-2 はその細胞内局在がエンドソームにも一致することから、この経路では HO-2 がヘムの分解を担っている可能性も指摘されている¹⁹⁾。

4 ■ 腸管上皮細胞から血管内への鉄の移動

さて、DMT1 によって腸管細胞内に取り込ま

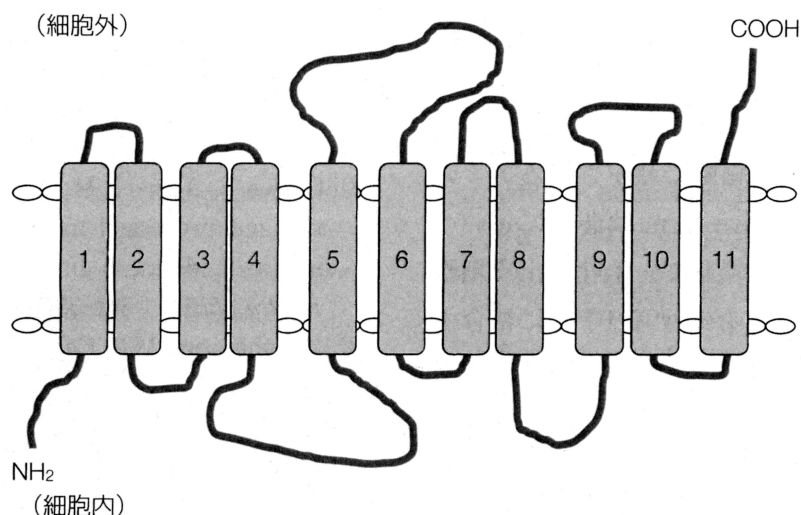


図 3. FPN の構造の構造模式図

FPN は、DMT1 と同じく消化管上皮細胞に発現しているが、血管内腔側 (basolateral 側) の細胞膜上に発現している。膜の貫通回数に関しては現在でも諸説あるが、最近 11 回膜貫通モデルが提唱されている。細胞内から細胞外への鉄の排出を担う輸送体であり、こうした方向に機能する鉄の輸送体は全身を見渡しても FPN 以外には発見されていない。鉄は 2 価の状態では細胞内から細胞外へ排出される。

れ、利用可能となった鉄は、つぎに血管内腔側の細胞膜を通過して血液中に入る必要がある。これを担う分子が、血管内腔側に存在する ferroportin (FPN) である²⁰⁾。FPN は、腸管上皮細胞の細胞膜上に、膜を貫通する形で発現している輸送体である。膜の貫通回数はそれぞれ違ったモデルが提唱されており、最近出されたモデルを図 3 としてあげる²¹⁾。FPN による細胞内から細胞外への鉄の放出であるが、鉄の価数は 2 価鉄の形でおこなわれる。放出された 2 価鉄は、つぎに同じく血管内腔側細胞膜上に発現している hephaestin とよばれる分子によって 3 価に酸化される²²⁾。Hephaestin は、血液中に存在するセルロプラスミン (CP) と相同性をもつ分子である。

なお、HCP-1 を介して取り込まれたヘム鉄の一部に関しては、HO-1 による分解を受けずにヘム鉄の形のままで血管内腔側を通過する経路が存在する可能性もある。ここで機能する分子として可能性があるのが、HCP-1 と同様にヘム鉄そのものの輸送体として機能する feline leukemia vi-

rus subgroup C receptor (FLVCR) である²³⁾²⁴⁾。FLVCR は、赤血球造血に必須のヘムの exporter として同定された分子であるが、腸管細胞のモデルとして汎用される Caco-2 細胞において発現しており、腸管細胞内に取り込まれたヘムをそのままの形で血管内に通過させている可能性を示す報告がある²⁵⁾。しかし、いまのところ *in vitro* の結果のみであり、今後の *in vivo* での研究成果が待たれる段階である。

さて、血液中に放出され 3 価の形となった鉄であるが、同じく血液中に存在する Tf に非常に高い親和性をもってすみやかに結合した形で全身を輸送・運搬され、全身の組織で利用されることになるのである。

5 ■ ヘプシジンによる鉄吸収の調節

これまで消化管における鉄の吸収に照準をあわせてみてきたが、生体内鉄代謝全体の調節の一環として、鉄の需要に応じて消化管での鉄吸収は調節を受けており、その調節機構に関して試みる。

生体内全体の鉄の調節を担う分子として現在最も中心的な役割を果たしていると考えられているのが、ヘプシジンとよばれる分子である。

ヘプシジンはおもに肝細胞で産生されるアミノ酸 20~25 個という mature form は非常に短いペプチドであり、全身を循環して、消化管上皮細胞の血管内腔側細胞膜上に存在する FPN に結合する。ヘプシジンが FPN に結合すると、FPN は internalization を起こし degradation に向かう。そのため、ヘプシジンが存在すると、腸管上皮細胞血管内腔側の FPN の細胞膜表面への発現量が減少する方向に傾く。そうになると、消化管上皮細胞は、細胞質内にせっかく取り込んだ鉄を血管内腔内に放出することができなくなる。これはすなわち、消化管からの鉄の吸収が抑制されることを意味する²⁶⁾。ほかにもヘプシジンは、老廃赤血球を順次破壊して鉄を取り出し再利用に回している、網内系マクロファージに存在する FPN の機能をも抑制しており、これらの作用によって最終的には血清中の利用可能な鉄が減少することになり、生体内の鉄代謝をいわば「負の方向」に調節しているのである。ヘプシジンは、生体内の鉄の貯蔵状態などを反映して発現量が調節されるが、それに引きつづいて、ヘプシジンが消化管上皮細胞にはたらきかけ、鉄の吸収効率を変化させ、体内の鉄量を一定に保つよう機能しているのである¹⁾²⁶⁾²⁷⁾。

おわりに

消化管における鉄の吸収は、非常に多くの分子が関与しておこなわれている。近年の分子生物学的研究の進展に伴い、飛躍的に理解は進展しているものの、いまだ不明な点が多く残されている。また、ヘプシジンを介した、生体全体の鉄の状態を反映した鉄吸収の調節機構も存在しているが、これに関してもすべてが明らかになっているわけではない。今後、更なる知見の集積が望まれる分野である。

文献

- 1) Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B *et al* : Two to tango : regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* **142** : 24-38, 2010
- 2) Gibson S, Ashwell M : The association between red and processed meat consumption and iron intakes and status among British adults. *Public Health Nutr* **6** : 341-350, 2003
- 3) Worthington MT, Cohn SM, Miller SK *et al* : Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **280** : G1172-G1177, 2001
- 4) Vaghefi N, Guillochon D, Bureau F *et al* : The effect of cysteine and 2,4-dinitrophenol on heme and nonheme absorption in a rat intestinal model. *J Nutr Biochem* **11** : 562-567, 2000
- 5) Roberts SK, Henderson RW, Young GP : Modulation of uptake of heme by rat small intestinal mucosa in iron deficiency. *Am J Physiol* **265** : G712-G718, 1993
- 6) West AR, Oates PS : Mechanisms of heme iron absorption : Current questions and controversies. *World J Gastroenterol* **14** : 4101-4110, 2008
- 7) Gräsbeck R, Kouvonen I, Lundberg M *et al* : An intestinal receptor for heme. *Scand J Haematol* **23** : 5-9, 1979
- 8) Parmley RT, Barton JC, Conrad ME *et al* : Ultrastructural cytochemistry and radioautography of hemoglobin—iron absorption. *Exp Mol Pathol* **34** : 131-144, 1981
- 9) Wyllie JC, Kaufman N : An electron microscopic study of heme uptake by rat duodenum. *Lab Invest* **47** : 471-476, 1982
- 10) Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS *et al* : Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* **122** : 789-801, 2005
- 11) Qiu A, Jansen M, Sakaris A *et al* : Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* **127** : 917-928, 2006
- 12) Yanatori I, Tabuchi M, Kawai Y *et al* : Heme and non-heme iron transporters in non-polarized and polarized cells. *BMC Cell Biol* **11** : 39, 2010
- 13) McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO *et al* : An iron-regulated ferric reductase associated

- with the absorption of dietary iron. *Science* **291** : 1755-1759, 2001
- 14) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV *et al* : Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* **388** : 482-488, 1997
 - 15) Shindo M, Torimoto Y, Saito H *et al* : Functional role of DMT1 in transferrin-independent iron uptake by human hepatocyte and hepatocellular carcinoma cell, HLF. *Hepatol Res* **35** : 152-162, 2006
 - 16) Brown EB, Hwang YF, Nicol S *et al* : Absorption of radiation-labeled hemoglobin by dogs. *J Lab Clin Med* **72** : 58-64, 1968
 - 17) Collins JF, Frank CA, Kowdley KV *et al* : Identification of differentially expressed genes in response to dietary iron deprivation in rat duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **288** : G964-G971, 2005
 - 18) Raffin SB, Woo CH, Roost KT *et al* : Intestinal absorption of hemoglobin iron-heme cleavage by mucosal heme oxygenase. *J Clin Invest* **54** : 1344-1352, 1974
 - 19) West AR, Oates PS : Subcellular location of heme oxygenase 1 and 2 and divalent metal transporter 1 in relation to endocytotic markers during heme iron absorption. *J Gastroenterol Hepatol* **23** : 150-158, 2008
 - 20) Donovan A, Brownlie A, Zhou Y *et al* : Positional cloning of zebrafish *ferroportin1* identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* **403** : 776-781, 2000
 - 21) Yeh KY, Yeh M, Glass J : Interactions between ferroportin and hephaestin in rat enterocytes are reduced after iron ingestion. *Gastroenterology* **141** : 292-299. e1., 2011
 - 22) Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL *et al* : Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the *sla* mouse. *Nat Genet* **21** : 195-199, 1999
 - 23) Quigley JG, Yang Z, Worthington MT *et al* : Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell* **118** : 757-766, 2004
 - 24) Keel SB, Doty RT, Yang Z *et al* : A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science* **319** : 825-828, 2008
 - 25) Uc A, Stokes JB, Britigan BE : Heme transport exhibits polarity in Caco-2 cells : evidence for an active and membrane protein-mediated process. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **287** : G1150-G1157, 2004
 - 26) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J *et al* : Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* **306** : 2090-2093, 2004
 - 27) Ganz T : Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood* **117** : 4425-4433, 2011