

# AMCoR

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

カレントセラピー (2007.03) 25巻3号:182～186.

【貧血-病態の理解と最新の治療】  
鉄の欠乏症と過剰症—state-of-the-art—  
鉄過剰症—最近の知見—

生田克哉, 鳥本悦宏, 高後 裕

# 鉄過剰症

## —最近の知見—

生田克哉\*<sup>1</sup>・鳥本悦宏\*<sup>2</sup>・高後 裕\*<sup>3</sup>

### abstract

鉄は赤血球の酸素運搬、細胞の分裂や増殖、各種代謝などに必須の元素である。しかし、過剰に存在すると逆に生体に障害をもたらすため、生体では多くの分子が関与して鉄代謝を巧妙に制御している。鉄代謝調節機構が破綻し、生体内で鉄が過剰になると、さまざまな臓器が非可逆的に障害されるが、これらの病態は総称して、鉄過剰症または鉄過剰症候群とよばれる。鉄過剰症候群は、鉄代謝関連遺伝子の変異から生じる原発性と、それ以外の原因による続発性に大別される。近年、鉄代謝関連遺伝子が次々と発見され、生体内鉄代謝に関する理解が飛躍的に進歩しているが、特に原発性鉄過剰症のうち遺伝性ヘモクロマトーシスが、各種鉄代謝関連遺伝子の多岐にわたる変異によって起こることが明らかとなっており、非常に注目を集め、盛んに研究されるようになった。詳細な分子生物学的発症機構の解明による新しい治療法開発の可能性が期待されている。

#### I はじめに

鉄は生体内に最も多く存在する金属元素であり、赤血球の酸素運搬、細胞の分裂や増殖、各種代謝などに必須である。しかし、鉄が過剰に存在すると細胞を障害するため、生体内鉄代謝は多くの分子が関与して巧妙に制御されている<sup>1)</sup>。鉄過剰症(hemochromatosis)は、その鉄代謝制御機構が破綻し、生体内に鉄が過剰に蓄積し、さまざまな臓器に最終的には非可逆的な障害が生じる病態である。これにはさまざまな原因があるため、現在では鉄過剰状態を呈するものを鉄過剰症候群(iron overload syndrome)として総称してとらえるようになっている。

#### II 生体内での鉄動態

鉄過剰症を理解するためには、生体内鉄代謝の分子機構についての理解が必要である。近年多くの関連分子が相次いで同定され、生体内での鉄動態は、現在図1のように理解されている。

食事の鉄は、小腸上皮でdivalent metal transporter 1 (DMT1)によって吸収され、ferroportin 1 (FPN1)によって血中に入り、transferrin (Tf)と結合して体内を循環し、一部は肝臓に蓄えられるが、大部分の鉄は骨髄での赤血球産生に利用される。赤血球は全身を循環するが、老廃赤血球は網内系のマクロファージに捕捉され破壊される。ここで得られた鉄はFPN1を介して2価鉄として放出されるが、その際にはセルロプラスミン(ceruloplasmin : Cp)により3価鉄に酸化され、Tfに結合して再び体内を循環し再利用される。生体に

\*1 旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科  
 \*2 旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科助教授  
 \*3 旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科教授

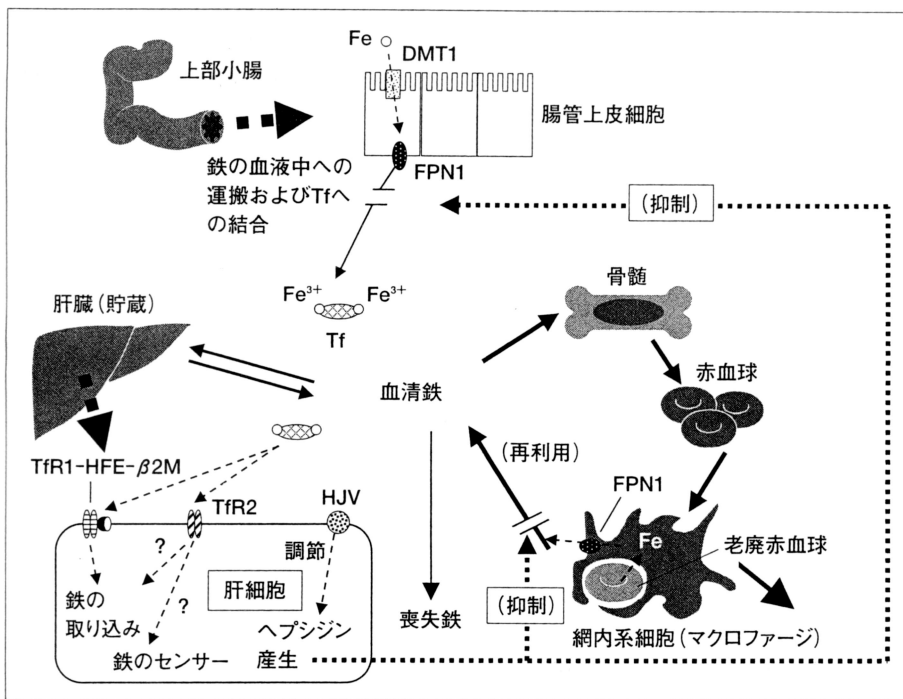


図1 生体内での鉄動態

は鉄を積極的に体外に放出する機構がなく、こうした再利用される鉄が大部分を占め半閉鎖的回路を構築している。

肝臓は鉄貯蔵に機能しており、鉄過剰症では障害を受ける代表的な臓器である。肝では、血液中の鉄を結合したTfが細胞膜表面に発現するtransferrin receptor 1 (TfR1) を介して取り込まれる経路がよく知られている<sup>2)</sup>。ほかに、transferrin receptor 2 (TfR2) やfluid phase endocytosisを介する経路も想定されているが詳細は解明されていない。細胞内に取り込まれた鉄はフェリチンに蓄えられる。

上述のTfR1, FPN1, DMT1, およびフェリチンの発現量は、細胞内鉄濃度によって制御されている。これらをコードする各々のmRNAの非翻訳領域には、iron responsive element (IRE) とよばれるループ構造が存在し、そのIREと結合する蛋白としてiron regulatory protein (IRP) が存在する。このIRPは、細胞内の自由鉄濃度の多寡によってIREに対する親和性が変化するため、その結合状態が変化する。その変化に応じて、翻訳が調節され、最終的に鉄の取り込みや貯蔵が合目的に制御されている<sup>1)</sup>。

最近の鉄代謝の分野で最も注目されているのは鉄代謝調節因子ヘプシジンである。生体には鉄を積極

的に体外に排出する機構がないため、鉄は主に消化管での吸収と網内系での貯蔵・放出のレベルで調節を受けることになる。こうした調節は、骨髄での造血状態や、肝での鉄貯蔵状態の影響を受けることはわかっていたが、生体内で鉄の吸収・貯蔵・利用の部位が各々離れているため、鉄代謝を調節する液性因子の存在が長年想定されていた。最近、肝で産生される内因性抗菌ペプチドとして発見されたヘプシジンが、その後、消化管における鉄吸収を抑制し、網内系からの鉄放出を抑制する鉄代謝調節ホルモンとして機能することが判明し、生体内鉄代謝全体の理解に飛躍をもたらしているが、鉄過剰症においても、ヘプシジンは病態形成に深く関与することが判明している<sup>3)</sup>。

肝細胞におけるヘプシジン産生の調節については、HFE, hemojuvelin (HJV), TfR2といった蛋白がその調節に関与していると考えられるようになってきており、現在盛んに研究が進められている。

### III 鉄過剰症候群 iron overload syndrome

鉄過剰症候群は表1に示すように、鉄代謝に関連する遺伝子に異常が認められる原発性鉄過剰症と、

表1 鉄過剰症候群 (Iron Overload Syndrome)

1. 原発性鉄過剰症
  - (1) 遺伝性ヘモクロマトーシス  
hereditary hemochromatosis (HH)
    - (A) type 1 : HFE遺伝子 (6p21.3) 異常 (C282Y変異など)
    - (B) type 2 : subtype A : hemojuvelin遺伝子 (1q21) 異常  
subtype B : ヘプシジン遺伝子 (19q13) 異常
    - (C) type 3 : transferrin receptor 2遺伝子 (7q22) 異常
    - (D) type 4 : ferroportin 1遺伝子 (2q32) 異常 (ferroportin disease)
  - (2) フェリチン遺伝子異常  
: H-フェリチン遺伝子異常 (mRNA IRE\*変異)
  - (3) DMT1遺伝子変異 (1285G>C変異)
  - (4) セルロプラスミン遺伝子異常
  - (5) 無トランスフェリン血症  
: トランスフェリン遺伝子異常
2. 続発性 (二次性) 鉄過剰症
  - (1) 無効造血をきたす疾患  
: サラセミア, 鉄芽球性貧血など
  - (2) 長期にわたる大量の輸血
  - (3) 長期鉄剤投与 (経口および静注)
  - (4) 食餌性鉄過剰症
  - (5) 肝疾患に伴うもの  
: アルコール性肝障害, C型慢性肝炎, 非アルコール性脂肪性肝炎
  - (6) その他  
: ポルフィリン症など

\*IRE : iron responsive element

それ以外の原因による続発性 (二次性) 鉄過剰症に大別できる。

## 1 原発性鉄過剰症

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

HHは、欧米諸国に多い遺伝性疾患で、肝臓をはじめとした全身に鉄の過剰な沈着をきたし、最終的には重度の臓器障害をもたらす。1996年のFederらによるHFE遺伝子の発見<sup>4)</sup>後、相次いで鉄代謝関連遺伝子が発見され、それらの遺伝子異常がHH発症に関与していることが判明してきた。そのため現在では、HHは原因遺伝子別に分類されるようになった。

- (A) HH type 1

HH type 1は、HFE遺伝子の変異によって起こる。HHの約85%でHFE遺伝子のC282Y変異が認められており、最も多い変異である<sup>4)</sup>。HFE遺伝子産物であるHFE蛋白に関しては、 $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2M)

およびTfR1と結合して細胞膜表面に発現し、TfR1とTfとの親和性を低下させること、TfとTfR1の細胞内リサイクリング過程に変化をもたらすこと、C282Y変異では $\beta$ 2Mとの結合や細胞膜表面への表出が認められなくなることなどから、TfR1を介した鉄の取り込みを調節する蛋白と考えられていた<sup>5)~7)</sup>。しかし、最近、HFE蛋白はヘプシジン発現を調節する因子の一つである可能性も報告され、いまだ詳細な生理機能は完全には明らかになっていない。

- (B) HH type 2

HHのなかには、若年性ヘモクロマトーシスとよばれる一群が存在するが、その原因遺伝子として、2004年に1番染色体 (1q) 上にHJVが見いだされた<sup>8)</sup>。最近、HJVが、bone morphogenetic protein (BMP) co-receptorであることが判明し、BMP signalingを介してヘプシジン発現を増加させることが報告された<sup>9)</sup>。これは鉄代謝と細胞内シグナル伝達の関連を示唆するもので、注目されている。HJV遺伝子に変異が生じるとヘプシジン発現が低下するため、HHを発症すると考えられるようになっている。

若年性ヘモクロマトーシスのなかでも、HJV遺伝子に変異を有さず、ヘプシジン遺伝子に変異をもつ若年性ヘモクロマトーシス症例が存在することが判明し、HJV遺伝子変異をもつものをsubtype A、ヘプシジン遺伝子変異をもつものをsubtype Bとして区別している。

ヘプシジン遺伝子のframe shiftやストップコドン (stop codon) 介入が認められる家系が報告されている<sup>10)</sup>。さらに、5'側非翻訳領域に変異をもつ症例も報告されている。これらでは、ヘプシジンの発現が低下するため、ヘモクロマトーシスを発症してくと考えられている<sup>11)</sup>。

- (C) HH type 3

TfR2は、TfR1のホモログとして発見された分子であり、当初は細胞内への鉄の取り込みに関与するものと予想されていた<sup>12)</sup>。しかし、その遺伝子異常ではヘモクロマトーシスが発症することが判明してきた<sup>13)</sup>。これをHH type 3とよぶが、もしTfR2が鉄取り込みだけに作用するならば、その遺伝子異常ではむしろ鉄欠乏に傾くはずであり、鉄過剰に陥る機序は説明できない。そこで、TfR2が生体内の鉄の状

態を感知して鉄代謝を調節する機能をもつと想定すると、TfR2遺伝子異常でヘモクロマトーシスが生じることが理解できるが、まだ詳細は解明されていない。

#### (D) HH type 4

FPN1は、細胞内の2価鉄イオンを細胞外へ能動的に排出するtransporterである。腸管上皮細胞では吸収された鉄の血管内への移送に、また、網内系細胞では老廃赤血球の破壊から得られた鉄を放出し再利用にまわす役割を担っている。FPN1の遺伝子異常は現在まで多数知られており、それらは他のHHと異なり常染色体優性遺伝形式ではあるが、同様な鉄過剰状態をもたらすferroportin diseaseともよばれる<sup>14), 15)</sup>。

#### (2) フェリチン遺伝子異常

HH以外でも、その他の鉄代謝関連遺伝子の変異から鉄過剰症をきたす症例がまれではあるが報告されている。フェリチンは、HとLの二つの異なるサブユニットが集合して形成されているが、そのH鎖のIRE領域に点突然変異A49Tを認める家系では、恒常的にIRPが変異IREに結合しH鎖mRNAからの翻訳が抑制されている。H鎖は鉄oxidase活性をもつため、H鎖の低下は細胞外への鉄の排出を障害すると考えられている。この家系は、鉄過剰症が生じるうえに、多発癌であり、鉄過剰と発癌の関連の可能性もあり興味深い<sup>16)</sup>。

#### (3) DMT1遺伝子変異

DMT1は消化管上皮細胞での鉄吸収や、細胞内endosomeから細胞質内への鉄くみ出しに関与する分子であるが、最近、DMT1 1285G>C変異によって小球性低色素性貧血と肝の鉄沈着が認められる症例が報告された<sup>17)</sup>。この変異ではスプライシングに異常が生じ、exon 12が欠損するが、鉄過剰に至る機序は不明である。

#### (4) その他の鉄代謝調節遺伝子変異

Cp遺伝子異常では、細胞内からの鉄放出の際、Cpが担う2価鉄から3価鉄への酸化ができなくなり、鉄過剰症を発症する。他に、Tf遺伝子異常による無Tf血症では、鉄が骨髓赤芽球で利用されないために肝臓などに過剰に蓄積され、ヘモクロマトーシスと同様の症状と小球性低色素性貧血を呈する。

## 2 続発性（二次性）鉄過剰症

サラセミアや鉄芽球性貧血では、骨髓中で無効造血をきたすが、その状態では、ヘモグロビンhemoglobin (Hb) 合成に利用される鉄が少なくなり、鉄過剰をきたす。長期にわたる大量の輸血や鉄剤の投与でも、鉄は過剰に組織に沈着する。また、鉄鍋を用いて鉄を多く含む食事を摂取するために起こるアフリカ型鉄過剰症とよばれる病態も存在する。

その他、最近では、肝疾患に伴う鉄過剰が注目されている。特にC型慢性肝炎においてよく認められているが、これは正常の鉄含有量の食事でも生じるとされている。この機序について、われわれはC型慢性肝炎では肝細胞のTfR1の発現亢進が認められることを報告している<sup>18)</sup>が、ほかにTfR2やFPN1発現が亢進し鉄吸収が増加しているという報告もみられる<sup>19)</sup>。しかし、なぜC型肝炎ウイルス感染でこれらの分子発現に変化が生じるのかは不明である。アルコール性肝障害でも肝に鉄沈着が認められるが、われわれはこの機序に関して、アルコールによって肝細胞でのTfR1発現が亢進することを、肝組織中やラット肝細胞primary cultureで見だし<sup>20)</sup>、さらに、アルコールによって肝でのヘプシジン発現が抑制される事実も見いだしている。最近注目されている非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steato hepatitis : NASH）やポルフィリン症でも、鉄過剰を認める場合があるが、これらの機序の詳細はまだ不明である。

## IV 鉄過剰症の治療

ヘモクロマトーシスでは、原発性および続発性のどちらにおいても、病型によりその進行速度には差があるものの、いずれも高度になると、肝をはじめとした全身の多臓器に鉄が過剰に沈着し、非可逆的な機能障害を呈する。そのため、診断後早期から鉄蓄積を防ぐ必要がある。最も簡便で効果が確実な治療は瀉血であり、計画的な瀉血は鉄過剰症の予後を改善させる。ただ、貧血を伴う鉄過剰症の場合などでは、desferrioxamineなどの鉄キレート剤を用いるが効果は十分とはいえない。現在、新しい経口鉄キレート剤としてICL670などが開発中であり、臨

床利用が切望されている<sup>21), 22)</sup>.

## 参考文献

- 1) Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M : Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 33 : 940~959, 2001
- 2) Aisen P : Transferrin receptor 1. *Int J Biochem Cell Biol* 36 : 2137~2143, 2004
- 3) Fleming RE, Sly WS : Heparin : a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 8160~8162, 2001
- 4) Feder JN, 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
- 5) Parkkila S, Waheed A, Britton RS, et al : Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 13198~13202, 1997
- 6) Feder JN, Penny DM, Irrinki A, et al : The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 1472~1477, 1998
- 7) Ikuta K, Fujimoto Y, Suzuki Y, et al : Overexpression of hemochromatosis protein, HFE, alters transferrin recycling process in human hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1496 : 221~231, 2000
- 8) Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al : Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 36 : 77~82, 2004
- 9) Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al : Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 38 : 531~539, 2006
- 10) Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al : Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 33 : 21~22, 2003
- 11) Matthes T, Aguilar-Martinez P, Pizzi-Bosman L, et al : Severe hemochromatosis in a Portuguese family associated with a new mutation in the 5'-UTR of the HAMP gene. *Blood* 104 : 2181~2183, 2004
- 12) Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al : Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 274 : 20826~20832, 1999
- 13) Girelli D, Bozzini C, Roetto A, et al : Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology* 122 : 1295~1302, 2002
- 14) Montosi G, Donovan A, Totaro A, et al : Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 108 : 619~623, 2001
- 15) Pietrangelo A : Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 39 : 21~29, 2004
- 16) Kato J, Fujikawa K, Kanda M, et al : A mutation in the iron-responsive element of Hferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* 69 : 191~197, 2001
- 17) Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, et al : Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 105 : 1337~1342, 2005
- 18) Saito H, Fujimoto Y, Ohtake T, et al : Up-regulation of transferrin receptor 1 in chronic hepatitis C : Implication in excess hepatic iron accumulation. *Hepatol Res* 31 : 203~210, 2005
- 19) Takeo M, Kobayashi Y, Fujita N, et al : Upregulation of transferrin receptor 2 and ferroportin 1 mRNA in the liver of patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 20 : 562~569, 2005
- 20) Suzuki Y, Saito H, Suzuki M, et al : Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 26 : 26S~31S, 2002
- 21) Neufeld EJ : Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major : new data, new questions. *Blood* 107 : 3436~3441, 2006
- 22) Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al : A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 107 : 3455~3462, 2006