

# 分子レベルからみた鉄代謝の概念

高後 裕\*1 佐々木勝則\*2 大竹孝明\*1

\*1 国際医療福祉大学病院消化器内科 \*2 元旭川医科大学消化管再生修復医学講座

key words : 鉄代謝, トランスフェリン, DMT-1, フェロポルチン, BMP-6

## 要 旨

生体の鉄代謝は、多くの分子により厳密に制御されている。消化管からは非ヘム鉄およびヘム鉄として吸収される。細胞鉄代謝は、フェリチンとトランスフェリン受容体の発現のように、鉄調節たんぱく質 IRP と鉄反応エレメント IRE の相互作用で行われる。生体の鉄代謝の全体を調節しているのは主にヘプシジンで、鉄過剰では産生亢進、鉄欠乏では低下が起こり、消化管からの鉄吸収と網内系での鉄再利用を調節している。

## はじめに

鉄は、生体の酸素運搬、エネルギー産生、細胞増殖など多くの機能発現に必須の原子である。鉄は欠乏、過剰でおのおの鉄欠乏性貧血、鉄過剰症を引き起こす。後者では鉄原子がフェントン反応を介してラジカル産生を促進し細胞障害を引き起こす。そのため、表 1 に示すように、生体の鉄代謝では吸収、利用、貯蔵の各段階に、きわめて多くの鉄代謝制御や輸送に関連する分子が関連し、相互に厳密に制御されている。これらの詳細な分子機構に関しては、最近明らかになった知見が多く、常に再整理が必要とされている。

本稿では、これらの鉄代謝の概観を、分子レベルからどのように考えていくか、その知見をアップデート

する。

## 1 鉄吸収の分子機構

### 1-1 生体鉄の分布

生体には、4~5 g の鉄が存在し、図 1 に示すように、厳密に鉄の吸収、動員、貯蔵と再利用により調節されている<sup>1)</sup>。鉄の体外への排泄には、銅など他の金属にみられる能動的な排泄機構は存在せず、皮膚や腸管細胞の剥離によるもので、1日あたりの喪失量はわずか1~2 mg、残りは赤血球に存在するヘモグロビン鉄や筋肉のミオグロビン鉄、肝臓・脾臓などの貯蔵鉄である。もっともプールの大きいのは、赤血球ヘモグロビン合成に必要な鉄で、一日あたり25~30 mg、その90%は老廃赤血球の脾臓マクロファージによる分解と鉄の再利用、残りの10%は食餌鉄に由来する。したがって、鉄代謝の基本的なフレームワークは、腸管吸収、骨髄での赤血球ヘモグロビン鉄、網内系マクロファージでの赤血球の分解と鉄の再利用、肝臓・脾臓での鉄貯蔵、それを橋渡しするトランスフェリン鉄など、多くの分子により成り立っている。

トランスフェリンは分子量75,000で、相同な二つのローブ(NおよびCローブ)から成り立ち、おのおの分子に2分子の3価鉄が結合する構造をとっている。おのおのローブの分子量では、腎糸球体からろ過されて尿中に排出されてしまうため、進化の過程で遺伝

Update of molecular basis on iron metabolism

Department of Gastroenterology, International University of Health and Welfare Hospital

Yutaka Kohgo

Takaaki Ohtake

Department of Gastrointestinal Immunology and Regenerative Medicine, Asahikawa Medical University

Katsunori Sasaki

表 1 生体鉄代謝に関与する主な分子

1. 腸管吸収
① 食餌鉄：無機イオン鉄，ヘム鉄，フェリチン鉄
② 腸細胞の鉄吸収に関与する分子
・ divalent metal transporter 1 (DMT1/NRAMP2)：2 価鉄
・ 葉酸トランスポーター (PCP/HCP1/SCL46A)：ヘム鉄
・ エンドサイトーシス：フェリチン鉄
③ 腸細胞からの鉄排出に関与する分子
・ フェロポルチン 1
2. 細胞鉄代謝
① 鉄の細胞内への取り込み
・ トランスフェリン受容体 1 (赤芽球)：トランスフェリン鉄
・ ファゴサイトーシス (網内系細胞)：老廃赤血球
・ ZIP14/SLC39A14 (肝細胞)：非トランスフェリン結合鉄
② エンドソーム
・ DMT1 (NRAMP2, SCL1A)
・ TMPRSS6
③ 細胞からの鉄排出
・ フェロポルチン 1
④ 細胞内鉄代謝制御
・ 鉄反応たんぱく質 IRP/鉄反応エレメント IRE
⑤ ミトコンドリア鉄代謝
3. 鉄貯蔵
① フェリチン (H 鎖, L 鎖)
② ヘモシデリン
4. 細胞間鉄輸送
① トランスフェリン
② 非トランスフェリン結合鉄 (NTBI)
5. 生体鉄ホメオスタシス
① ヘプシジン合成促進
・ 鉄シグナル (トランスフェリン受容体 1, 2)
・ 鉄/BMP シグナル (BMP6, BMP 受容体, HFE, ヘモジュベリン)
・ 炎症/IL-6 シグナル (インターフェロン, アクチビン B, 外因性 IL-22)
・ その他：テストステロン, 増殖因子 (EGF, HGF, PDGFBB など), グルコース新生, 小胞体ストレス
② ヘプシジン合成抑制
・ エリスロフェロン
・ TMPRSS6 (BMP 切断)
・ その他：細胞増殖シグナル, 低栄養

子の複製 duplication が起こり，トランスフェリン鉄の尿中への排泄が生じることがなくなったとされている<sup>2)</sup>。

### 1-2 食餌中鉄の消化管吸収の分子機構

食餌鉄の消化管の腸細胞での吸収と代謝機構を図 2 に示す。食餌中に含まれる鉄は，消化管，とくに十二指腸と上部小腸で吸収されるが，大別して 3 種類に分けられる。無機イオン鉄，ヘム鉄 (肉)，フェリチン (ferritin) 鉄 (マメ科植物) である<sup>3)</sup>。無機イオン鉄は低分子鉄イオン錯体で，十二指腸内で 3 価鉄が duodenal cytochrome b ferrireductase (Dcytb) により 2 価鉄に還元され，腸細胞の血管側に存在する divalent metal transporter-1 (DMT-1, NRAMP2, SCL1A) を介

して細胞内へ取り込まれる。DMT-1 は腎糸球体から排泄された鉄イオンを尿細管で再吸収するさいにも関連している<sup>4,5)</sup>。さらに網内系細胞のエンドソーム内では，赤血球ヘム鉄が分解，生じた無機イオン鉄が細胞質内へ取り込まれる場合にも利用されている。

一方，ヘム鉄の吸収には，葉酸トランスポーターとして当初発見された分子である PCP/HCP1 (SCL46A) がその役割を担っている<sup>6)</sup>。ヘム鉄は，動物性たんぱく質 (肉) を摂取したさいに吸収される分子形態である。さらに，植物からの鉄吸収には，マメ科由来のフェリチン鉄が重要である。このフェリチン鉄は，食餌中の鉄摂取量から考えると重要な分子で，細胞内へはエンドサイトーシスによって取り込まれる。

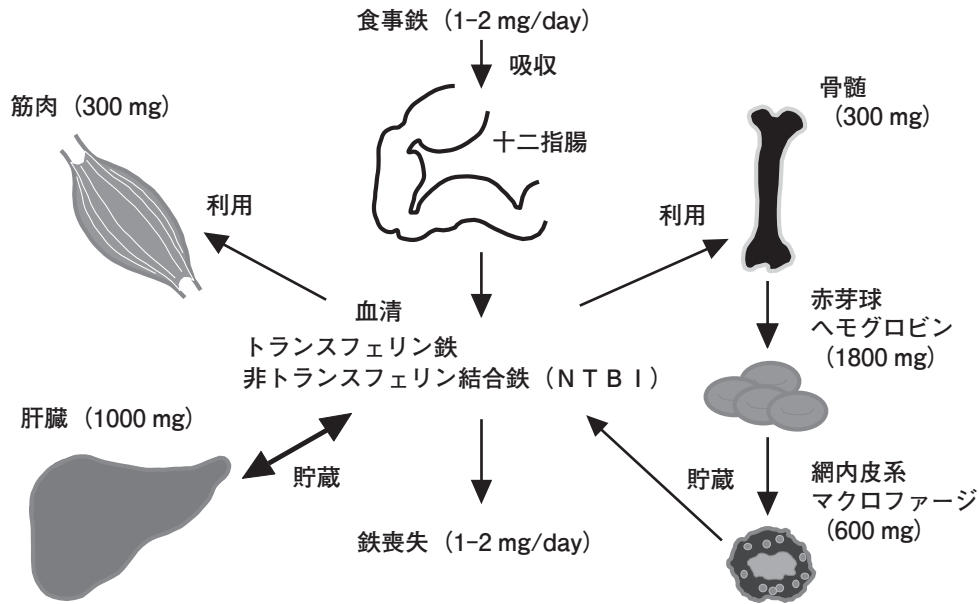


図1 生体鉄代謝の概要

生体の鉄代謝の大部分は赤血球ヘモグロビン鉄の再利用から供給され、わずか1~2 mgの鉄が食餌から消化管で吸収されるにすぎない。生体の各臓器、細胞間の鉄輸送はトランスフェリンが仲立ちする。トランスフェリンが鉄で飽和されると、非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin-bound iron; NTBI) が出現し、細胞毒性を發揮する。

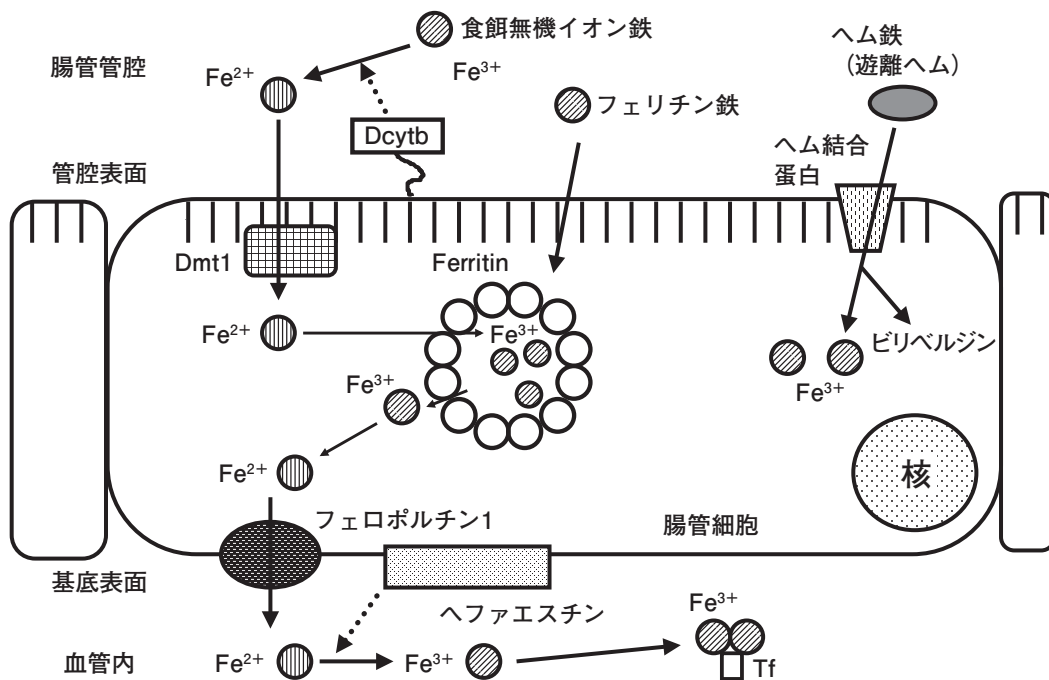


図2 消化管からの食餌由来鉄の吸収と排出機構

消化管からの食餌由来鉄は、食餌内の無機イオン鉄、肉・魚のヘム鉄、マメ類のフェリチン鉄などがおのおののDMT1、葉酸トランスポーターとして当初発見されたPCP/HCP1 (SCL46A)、およびエンドサイトーシスで腸細胞に取り込まれる。超細胞内から血管内への鉄の搬出は、フェロポルチン1によって行われる。

## 2 細胞鉄代謝の分子機構

### 2-1 細胞内への鉄の取り込み機構

細胞内への鉄の取り込みは、トランスフェリン

(transferrin) と非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin-bound iron; NTBI) の取り込み機構に大別される。トランスフェリン鉄は、トランスフェリン受容体1 (transferrin receptor 1; TfR1) と結合した後、エン

ドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれる<sup>7)</sup>。そのほか、NTBIが存在するが、後者の細胞内取り込み機構については不明であった。最近、NTBIの肝細胞への取り込みには、SLC39A14 (ZIP14) が関与することが、マウスヘモクロマトーシスモデルで明らかにされた<sup>8)</sup>。このNTBIは、血中のトランスフェリンが鉄原子で飽和状態に近くなった場合に、血中に有意に出現し、生体の不安定な鉄として鉄毒性の発現に関わっている<sup>9)</sup>。

## 2-2 細胞外への鉄のくみ出し機構

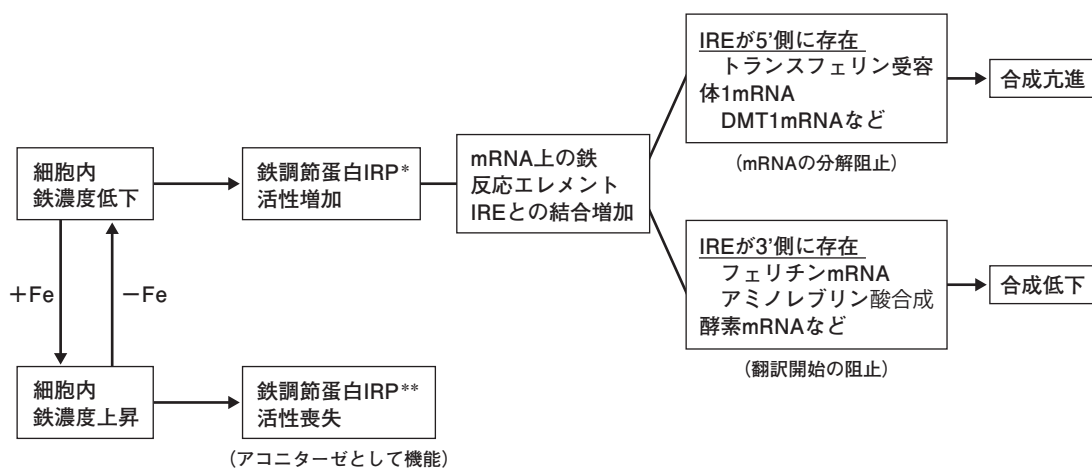
細胞内の鉄が細胞外へくみ出される分子では、フェロポルチン (ferroportin-1; Fpn1) が唯一同定されている分子である<sup>10)</sup>。Fpn1は、2価鉄を細胞外へくみ出すが、その後、ヘファエスチン (hephaestin)、ないしセルロプラスミン (ceruloplasmin) など鉄還元活性をもつマルチ銅たんぱく質により3価鉄となりトランスフェリンと結合、トランスフェリン-鉄複合体を形成し、循環血中で鉄が輸送される。トランスフェリン-鉄複合体は、細胞表面のTfR1と結合、エンドサイトーシスで細胞内へ取り込まれる。その後、3価鉄はSTEAP3鉄還元酵素で2価鉄になり、ミトコンドリアへ輸送され、ヘム合成や鉄・硫黄クラスター形成に用いられる。

## 2-3 細胞内の鉄濃度の感知と鉄たんぱく質の

### 合成制御機構

細胞質内鉄濃度を感知するのは、図3に示すような、鉄調節たんぱく質 (iron regulatory proteins; IRPs) と鉄反応エレメント (iron responsive elements; IREs) の相互作用による調節機構である<sup>11)</sup>。細胞内鉄濃度が低い場合には、IRPsとIREsが高親和性をもって結合し、その結果、IREが5'UTR (たとえばフェリチン) に存在する場合にはmRNAの翻訳が阻害され、逆にIREが3'UTR (たとえばトランスフェリン受容体1) に存在する場合には、mRNAを安定化させ翻訳を亢進させる。反対に細胞内鉄濃度が高い場合には、フェリチン合成の抑制は解除され、トランスフェリン受容体1は合成抑制が生じる。

この鉄による転写後調節機構は、鉄の細胞内取り込み、貯蔵、利用に関連する一連のたんぱく質発現を調節している。IRPsは、細胞質内に存在する細胞質アコニターゼであり、細胞内鉄濃度が低下するとアコニターゼの活性中心に存在する鉄-硫黄クラスターが形成されず、IREとの結合活性を持つIRPとなる。また、IRP活性の増加は細胞内鉄濃度の低下だけでなく、インシュリン/インシュリン様増殖因子による細胞増殖刺激や炎症・細胞内ストレスによっても生じる。フェリチン合成が、細胞内鉄濃度ばかりでなく、炎症や酸化ストレスで亢進することが説明できる<sup>12)</sup>。



\*鉄調節蛋白質 Iron regulatory protein IRP

\*\*鉄反応エレメント iron responsive element IRE

図3 鉄反応蛋白質 IRP と鉄反応エレメント IRE による合成調節機構

細胞内でのフェリチン、トランスフェリン受容体などの鉄関連たんぱく質の合成調節は、鉄反応蛋白質 (iron regulatory protein; IRP) とおのおの mRNA 上に存在する鉄反応エレメント (iron responsive element; IRE) の相互作用で巧妙に調節されている。

### 3 鉄ホメオスターシスの分子機構

#### 3-1 鉄ホメオスターシスの関連分子

「全身の鉄代謝（鉄ホメオスターシス）」は、主に肝臓で合成される抗菌ペプチド、ヘプシジン（hepcidin）によって調節されている。ヘプシジンは、細胞膜上に発現しているフェロポルチンと結合して、鉄の細胞外へのくみ出しを阻害する。ヘプシジンの結合したフェロポルチンは、細胞内へ内包化された後分解される。生体内鉄が増加して生じる高ヘプシジン血症は、腸管細胞で血管側に存在するフェロポルチンの発現を低下させ、鉄の消化管からの吸収を障害する。同時に、網内系細胞の赤血球リサイクリングによるヘモグロビン鉄の再利用機構に対して、抑制的に働く。

#### 3-2 ヘプシジンの合成制御機構

ヘプシジンの合成は、主に鉄、炎症および赤芽球の3経路を介して、ヘプシジン遺伝子である HAMP 発現の転写レベルで制御されている。鉄と炎症刺激は合成促進に、骨髄での赤芽球増殖過程での刺激は合成抑

制に働く。ヘプシジン遺伝子をノックアウトしたマウスや、ヒトのヘモクロマトーシスでは、ヘプシジンの低下が起こり、結果的に鉄過剰症が生じる。

鉄によるヘプシジン合成調節は、bone morphogenic protein6 (BMP6)/BMP 受容体経路を介し、これに関連するアクセサリー分子や鉄センサーが複合体を形成し、合成が促進される。これらの分子として、トランスフェリン鉄が結合するトランスフェリン受容体1, トランスフェリン受容体2, ヘモクロマトーシス関連遺伝子である HFE, HFE2 (hemojuvein) などがある。BMMP6の切断酵素である transmembrane protease serine6 (TMPRSS6, matriptase6とも言われる)は、BMP/BMP6を抑制的に制御する<sup>13)</sup>。BMP6とならんで重要な亢進経路は interleukin6 (IL-6) を中心とした炎症・生体防御系である<sup>14)</sup>。インターフェロン、アクチビン B, BMP2, 外因性 IL-22などはIL-6を介して刺激を伝達する。さらに、テストステロン、増殖因子 (EGF, HGF, PDGFBB など), グルコース新生, 小胞体ストレスなどもヘプシジン合成を亢進する<sup>15)</sup>。

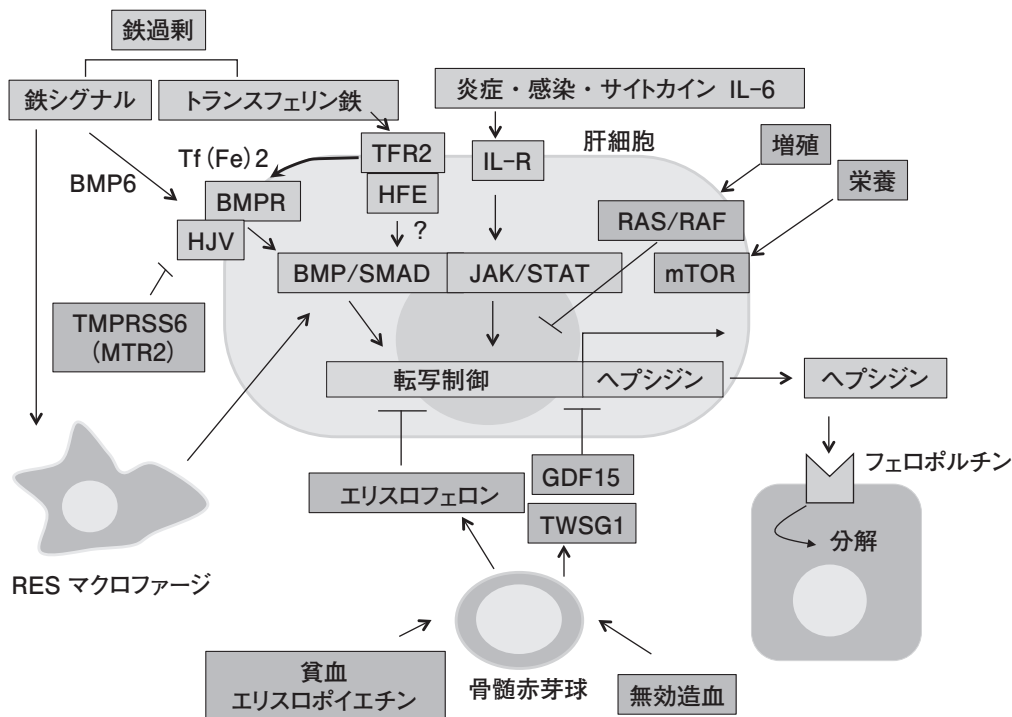


図4 鉄ホメオスターシスのヘプシジンによる調節機構

鉄ホメオスターシスの中心分子はヘプシジンで、主に鉄、炎症および赤芽球の3経路を介して、ヘプシジン遺伝子である HAMP 発現の転写レベルで制御されている。鉄濃度を介した調節は、トランスフェリン/トランスフェリン受容体と bone morphogenic protein (BMP-6)/BMP 受容体を介し、炎症では interleukin 6 (IL-6) につながる炎症性サイトカイン、骨髄ではエリスロフェロンが中心的役割を果たす。

### 3-3 感染・慢性炎症とヘプシジン

ヘプシジンによる生体鉄ホメオスターシス調節は、もっとも重要な機構と考えられ(図4)、慢性炎症のさいに生じる炎症貧血での鉄利用障害の原因である。ヘプシジンの高値は血清鉄の低下をきたし、いわゆる「炎症貧血」の主因である<sup>16)</sup>。ヘプシジンは生体内の自然免疫系の1種であるデフェンシン(defensin)ファミリーの分子であり、鉄代謝の制御と同時に抗菌活性を持っており、鉄/ヘプシジン系は生体防御・自然免疫系の重要な因子である<sup>17)</sup>。炎症貧血として一括される病態には、感染症、免疫疾患、がん、慢性腎障害などが含まれ、共通にヘプシジンによる消化管鉄吸収の障害と網内系細胞からの鉄利用障害が基本にある。そのため、ヘプシジンとその受容体を標的とした治療法の開発が進められている<sup>18)</sup>。

#### おわりに

生体鉄代謝は、多くの鉄関連たんぱく質の発現の多寡を介して巧妙に調節されている。大まかには、肝臓でのヘプシジン、腎臓でのエリスロポイエチン、骨髄でのエリスロフェロン、網内系細胞でのIL-6をはじめとする炎症性サイトカインとBMPなどの分子、腸管からの吸収にかかわるDMT1、細胞外への鉄排泄にかかわるフェロポルチン、細胞内鉄貯蔵にかかわるフェリチン、細胞間鉄輸送にかかわるトランスフェリンなど枚挙にいとまがない。血液透析患者をはじめ、慢性腎臓病における鉄代謝の全貌解明も大きな課題である。これらの分子の機能は、ここ10年で明らかにされたものが多く、未だに未解決の問題も多い。鉄の腸管吸収、細胞内への鉄の取り込みとくみ出し、全身の鉄ホメオスターシスに関する詳細な分子機構の理解は、鉄の過剰や欠乏により形成される病態の理解に必須である。

#### 文 献

- 1) 高後 裕: 鉄代謝と鉄過剰. 日本内科学会雑誌 2013; 100(9): 2412-2424.
- 2) Williams J, Grace S, Williams JM: Evolutionary significance of the renal excretion of transferrin half-molecule fragments. *Biochem J* 1982; 201: 417-419.
- 3) Theil EC, Chen H, Miranda C, et al.: Absorption of iron from ferritin is independent of heme iron and ferrous salts in

- women and rat intestinal segments. *J Nutr* 2012; 142(3): 478-483.
- 4) Canonne-Hargaux F, Gros P: Expression of the iron transporter DMT1 in kidney from normal and anemic mice. *Kidney Int* 2002; 62(1): 147-156.
- 5) Veuthey T, Hoffmann D, Vaidya VS, et al.: Impaired renal function and development in Belgrade rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(3): F333-43.
- 6) Le Blanc S, Garrick MD, Arredondo M: Heme carrier protein 1 transports heme and is involved in heme-iron metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 301(12): C17805-5.
- 7) Isacke CM, van Geer P, Hunter T, et al.: p180, a novel recycling transmembrane glycoprotein with restricted cell type expression. *Mol Cell Biol* 1990; 10(6): 2606-2618.
- 8) Jenkitasemwong S, Wang CY, Coffey R, et al.: SLC3914 is required for the development of hepatocellular iron overload in murine models of hereditary hemochromatosis. *Cell Metal* 2015; 22(1): 138-150.
- 9) 佐々木勝則, 生田克哉, 鳥本悦宏, 他: 非トランスフェリン結合鉄. 臨床検査 2012; 56(19): 1070-1082.
- 10) Gozzelino R, Arosio P: Iron homeostasis in health and disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(1): pii E130.
- 11) Theil EC, Mckenzie RA, Siezputowska-Gracs H: Structure and function of IREs, the noncoding mRNA sequences regulating synthesis of ferritin, transferrin receptor and (erythroid) 5-aminolevulinic acid synthase. *Accs Ex Med Biol* 1994; 356: 111-118.
- 12) Jiang X, Wang H, Shi W, et al.: Hyperinsulinemia induces iron overload by increasing liver TFR1 via the PI3K/IRP2 pathway. *J Mol Endocrinol* 2014; 53(3): 381-392.
- 13) Daher R, Kannengiesser C, Houamel D, et al.: Heterozygous mutations in BMP6 pro-peptide lead to inappropriate hepcidin synthesis and moderate iron overload in humans. *Gastroenterology* 2016; 150(3): 672-683.
- 14) Noguchi-Sasaki M, Sasaki Y, Shiomonaka Y, et al.: Treatment with anti-IL-6 receptor antibody prevented increase in serum hepcidin levels and improved anemia in mice inoculated with -IL-6-producing lung carcinoma cells. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 270. doi 10.1186/s12885-016-2305-2
- 15) Vecchi C, Montosi G, Garuti C, et al.: Gluconeogenic signals regulate iron homeostasis via hepcidin in mice. *Gastroenterology* 2014; 146(4): 1060-1069.
- 16) Wang CY, Babit JL: Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol* 2016; 23(3): 189-197.
- 17) Michels K, Nemeth E, Ganz T, et al.: Hepcidin and host defense against infectious diseases. *PLoS Pathog* 2015; 11(8): e1004998.
- 18) Rochette L, Gudionici A, Guenancha C, et al.: The iron-regulatory hormone hepcidin: a possible therapeutic target? *Pharmacol Ther* 2015; 146: 35-52.