

特別講演 1

鉄代謝異常症とヘプシジン

川端 浩

(京都大学 医学研究科 血液・腫瘍内科学)

鉄は生命にとって必須の要素であり、酸素の運搬、酸化的リン酸化、核酸合成など様々な生命活動に関わる。人体では鉄が欠乏すると貧血や爪の変形など様々な臨床症状を引き起こす。一方、鉄の過剰もフェントン反応による活性酸素の生成を介して肝臓、心臓、膵臓などの臓器障害を引き起こし、発がんとの関わりも示唆されている。このため、生体内の鉄は厳密にコントロールされなければならない。

遺伝性ヘモクロマトーシスは、生体の鉄代謝制御機構の破綻による鉄過剰症で、白人に高頻度にみられる。近年、その責任遺伝子群が次々と明らかになり、生体の鉄代謝制御機構の理解が大幅に進んだ。遺伝性ヘモクロマトーシスの責任遺伝子として、HFE、TFR2 (トランスフェリン受容体2)、HAMP (ヘプシジン)、HJV (ヘモジュベリン)、FPN (フェロポルチン：鉄の細胞外輸送蛋白) が見つかった。このうち中心的な役割を果たしているのが肝臓で産生されるペプチド・ホルモンのヘプシジンである。HFEとTFR2は細胞膜上で複合体を形成して、トランスフェリン鉄 (Fe-Tf) のセンサーとして働いているものと考えられている。HFE-TFR2複合体の下流にはHJVとbone morphogenetic protein (BMP; TGF β スーパーファミリーの液成因子) 受容体の複合体があり、ヘプシジン・プロモーターへのシグナルを伝える。したがって、これらのいずれかの遺伝子に異常があるとヘプシジンの産生が低下する。ヘプシジンは生体の鉄代謝を負に制御する因子であり、ヘプシジンが低下すると腸管からの鉄の取り込みが増加してヘモクロマトーシスになる。

鉄過剰症は、遺伝性ヘモクロマトーシス以外にも輸血によるものや、サラセミアなどの無効造血に伴うものがあり、临床上大きな問題となっている。とくに、 β サラセミアでは輸血を受けていなくても鉄過剰症が起これ、これが心不全や肝硬変など重篤な合併症を引き起こしている。Tannoらは、 β サラセミアではgrowth differentiation factor 15 (GDF15: TGF β スーパーファミリーの液成因子) が無効造血の骨髄から大量に分泌され、これが肝臓でのヘプシジン産生を抑制して、鉄過剰症を引き起こしていることを明らかにした (Nature Med 13, 1096-1101, 2007)。その後の研究で、遺伝性赤芽球異形成貧血1型や、骨髄異形成症候群のRARS(環状鉄芽球を伴う不応性貧血)でも血清GDF15が異常高値となっていることが示されている。

肝臓におけるヘプシジンの発現は、Fe-Tfのほかに、炎症性サイトカインであるインターロイキン6 (IL6) 刺激によっても増加する。これは、感染症に対する生体防御反応、すなわち、病原微生物の利用できる鉄を減らす反応として理解できる。キャッスルマン病などでみられる慢性炎症性貧血は、IL6によるヘプシジンの過剰産生が一因と考えられる。すなわち、炎症により増加したIL6がヘプシジンの発現を刺激し、増加したヘプシジンが腸管からの鉄の吸収と網内系細胞からの鉄の放出を抑制する。その結果、造血系が利用できる鉄が減少して貧血を引き起こす。実際キャッスルマン病では、抗IL6受容体抗体投与により血清ヘプシジンの低下、血清鉄の上昇、ついで貧血の改善がみられる。一方、低酸素刺激は、筋肉から可溶性HJVを放出させて、これが肝臓でのヘプシジンの発現を負に制御する。赤芽球造血も、何らかの液性因子を介してヘプシジンの発現を負に制御する。これらの制御機構は、低酸素あるいは造血亢進状態で多くの鉄が必要となることから、合目的的といえる。

このように、近年ヘプシジンを中心とした鉄代謝制御に関する知見はめざましく進展しており、様々な原因による鉄代謝異常症の病態の理解が進んでいる。今回の講演では、分子レベルから臨床に至るまでの鉄代謝に関する最近のトピックも併せてご紹介したい。