

第 33 回日本鉄バイオ 基調講演 「Hepcidin-25 の制御機能」
金沢医科大学 総合医学研究所先進医療研究部門 友杉直久

細胞内の鉄は、細胞膜に存在する ferroportin (Fpn) を通じて血中に供給される。その制御因子はリガンドである hepcidin-25 であり、Fpn との結合により細胞内に取り込まれ共に分解され、Fpn の細胞膜分布密度が低下する結果として血中への鉄供給が抑制される。いったん hepcidin-25 発現が亢進すると、Fpn が新規に合成され細胞膜表面に回復するのに 2-3 日を要すると考えられており、この間血中への鉄の供給は制限されることになる。では、どのように血清鉄代謝の恒常性が保たれているのであろうか。

鉄の血中濃度を一定に保つためのセンサーは肝の TfR-II であり (Kawabata, J Biol Chem, 1999)、鉄 transferrin の変動に応じて hepcidin-25 の産生を制御し、Fpn を介して血清への鉄供給量をフィードバック制御している。骨髄造血に際し、赤芽球 TfR-1 を介して 20-25mg/日もの大量の血清鉄が鉄 transferrin の形で取り込まれるが、この消費された血清鉄を補うため老化赤血球を処理したマクロファージが主たる鉄の供給源となり、細胞内の鉄を速やかに血中に供給し少量の血清鉄のプール (総量 3-4mg) の濃度がほとんど変化しないようにセンサー機構が機能している。

このような血清鉄のセンサーを介さない hepcidin-25 制御系が、炎症細胞と肝臓および骨髄造血細胞と肝臓のクロストーク機構である。炎症免疫担当細胞の産生した IL-6 は肝細胞を刺激して hepcidin-25 を産生させる (Kawabata, Haematologica, 2007)。この場合は上記フィードバック機構から逸脱し、hepcidin-25 が血清鉄を支配することになり、貯蔵鉄からの血清への鉄供給が低下し、機能的鉄欠乏状態に陥る。この病態は、感染症での血清鉄の低下として経験される。一方、EPO 不足による腎性貧血や、MDS/白血病などでみられる造血機能低下状態では、骨髄での鉄消費量が低下し hepcidin-25 発現が増加することが知られている (Tomosugi, Blood, 2006)。動物実験でも (Vokurka, Physiol Res, 2006)、骨髄抑制薬や放射線照射で造血機能を障害すると hepcidin-25 発現が亢進する。このような病態下では、骨髄から hepcidin-25 制御因子が分泌され、肝臓を刺激し hepcidin-25 産生が亢進するものと推測されている。しかし、現在のところその因子/受容体は同定されていない。同様の機序は thalassemia でもみられ、骨髄赤芽球由来の GDF-15 が肝に作用し、hepcidin-25 産生を抑制していると考えられている (Tanno, Nat Med, 2007)。

以上のように、血清 hepcidin-25 値を解釈する際には、血清鉄—TfR-II—hepcidin-25 のフィードバック機構と、そこから逸脱したクロストーク機構による hepcidin-25 発現に支配される鉄代謝を考慮する必要がある。