

AMCoR

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

分子消化器病 (2012.03) 9巻1号:48～53.

臨床検査の分子生物学(第13回)
鉄代謝関連マーカーの検査と消化器疾患

生田克哉

臨床検査の 分子生物学

連載 第13回

鉄代謝関連マーカー の検査と消化器疾患

生田克哉*

*IKUTA Katsuya/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

SUMMARY

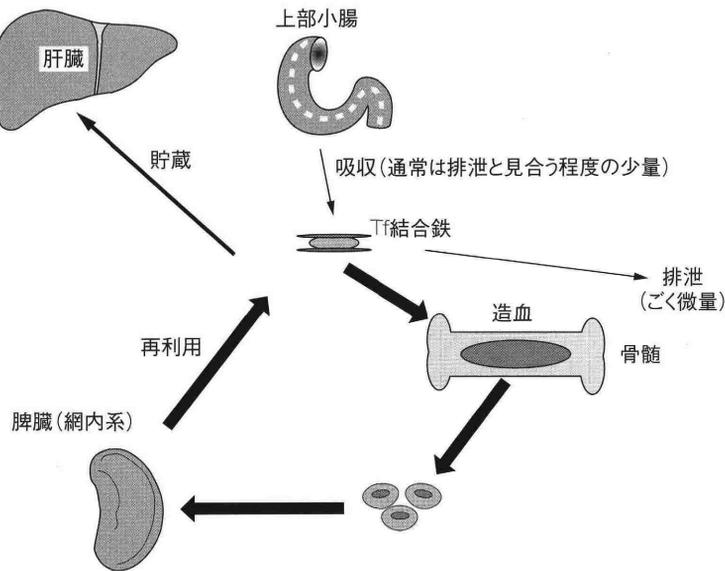
ここ十数年のあいだの分子生物学的研究の進展によって数多くの鉄代謝関連分子が同定され、生体内鉄動態は非常に複雑かつ巧妙に制御されていることが判明してきた。しかし、そうした制御が何らかの原因で崩れ、鉄欠乏もしくは逆に鉄過剰に傾く場合がある。こうした病態を正確に把握し、さらに治療が必要な場合には治療過程でのモニタリングのために、鉄代謝関連マーカーの検査が重要となる。従来からある血清フェリチンをはじめとしたマーカーに加え、近年では鉄代謝調節因子ヘプシジンの測定も可能になりつつある。鉄欠乏や鉄過剰は血液内科領域の疾患と思われがちだが、鉄の吸収や貯蔵は消化器が担っており、消化器臨床医にとっても鉄代謝やその関連マーカーの意義を理解することは重要である。

KEY WORDS

血清フェリチン
ヘプシジン
ヘモクロマトーシス
トランスフェリン (Tf)

はじめに

ここ十数年のあいだの分子生物学的研究の進展によって、鉄代謝に関連する数多くの分子が同定され、それらの分子の機能解析が進み、生体内での鉄の動態がこれまで考えられていた以上に非常に複雑かつ巧妙に制御されていることが判明してきた¹⁾²⁾。とくに、生体内鉄代謝全体を調節する因子であるヘプシジンの発見は、生体内鉄代謝の基礎的理解の飛躍的進展をもたらしただけではなく、慢性疾患に伴う貧血 (anemia of chronic disease : ACD) や遺伝性ヘモクロマトーシスといった各種疾患



図① 生体内での鉄の動き

の病態生理の解明にも大きく寄与してきた³⁾。鉄は生体にとって必要不可欠であることは間違いないが、逆に過剰に存在するとフリーラジカル産生を引き起こし細胞・組織に対して毒性を呈すため、通常鉄代謝は厳密に制御されている。しかし、何らかの原因でこうした制御が崩れ、鉄欠乏もしくは逆に鉄過剰に傾く場合があるが、こうした病態を正確に把握し、さらに治療が必要な場合には治療過程でのモニタリングのために、各種鉄代謝関連マーカーの検査は重要となる。従来から用いられている血清フェリチンをはじめとした鉄代謝関連マーカーに加え、近年ではヘプシジンの測定も可能になりつつある。鉄欠乏や鉄過剰は血液内科領域の疾患と思われがちであるが、生体内鉄代謝において重要なはたらきを担う臓器、すなわち、鉄を吸収する上部小腸や、鉄を貯蔵する肝臓は消化器であり、消化器病を専門とする臨床医にとっても、生体内鉄代謝の概要やその関連マーカーの意義を詳しく理解することは重要であると考えられる。

生体内鉄代謝の概要

各種の鉄代謝関連マーカーの詳細や意義を理解するためには、生体内鉄代謝の概要を知る必要がある(図①)。

生体は当然のことながら必要な鉄を体外から吸収する必要があるが、食事に含まれる鉄、もしくは鉄欠乏の際に治療として投与される経口鉄剤を吸収するのは、十二指腸から上部小腸の腸管上皮細胞である。腸管上皮細胞の消化管内腔側膜表面では、ヘム鉄は heme carrier protein-1 (HCP-1) などを介して、また非ヘム鉄はほとんどが 3 価であるのでまず duodenal cytochrome b (DcytB) によって 2 価に還元された後で、divalent metal transporter 1 (DMT1) によって細胞内に吸収される。吸収された鉄はつぎに血管内腔側細胞膜から血液の中に入る必要があるが、この際には ferroportin (FPN) という分子がはたしている(図②)。血液中に入り込んだ鉄は、トランスフェリン (transferrin: Tf) と結合して全身を運搬される。生体内において、鉄の一部は肝臓などのフェリチンという蛋白質に貯蔵されたり、筋肉ではミオグロビンの構成要素となったり、さらに全身の細胞の呼吸酵素などの一部として利用されるが、大部分の鉄(60~70%)はヘモグロビン (hemoglobin: Hb) の構成成分として、骨髄における赤血球造血に利用されている。骨髄で産生された赤血球は、その後末梢血に入り全身を循環し酸素の運搬をおこなうが、生理的に約 120 日の寿命をもち、老廃した赤血球は網内系にて順次捕捉され、破壊される。その破壊の過程で Hb からは鉄が取り出されるが、生体はこれを体外に捨てることなく再び血液中

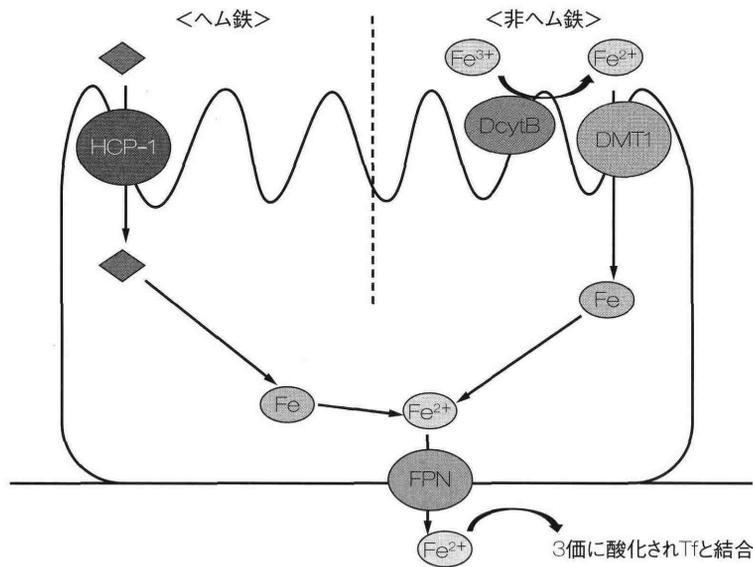


図2 腸管上皮細胞における鉄吸収にかかわる分子群

に放出する。放出された鉄は再び血液中の Tf と結合し、全身を巡り再利用されている。最も重要な生体内鉄代謝の特徴は、生体には鉄を積極的に排泄する機構が備わっていないという事実である。そのため、出血などが無い生理的状況下では、消化管上皮細胞が日々脱落する際に一緒に剝がれ落ちていく鉄や、尿などにごく僅かに含まれる程度の鉄の喪失しかない。このように鉄を排泄する機構がないため、通常の状態では鉄の消化管からの吸収も実は量的には少ない。そのため、生体内に存在している鉄のほとんどの部分は、生体の中で利用・再利用をくり返して動いており、よく「半閉鎖的回路」と形容されている。

こうした各臓器が固有の機能を果たせるように、数多くの分子が関与して鉄はダイナミックに動いているが、半閉鎖的な回路であるという特性もあわせて、全体として制御する機構が必要となる。これらを統合的に調節する因子が、ヘプシジンである。ヘプシジンは、おもに肝臓で産生され血液中を循環する液性因子であり、活性型が 25 アミノ酸からなる小さなペプチドである。ヘプシジンの分子生物学的作用機序であるが、腸管上皮細胞の血管内腔側細胞膜上や網内系マクロファージの細胞膜上に存在していて、細胞内から細胞外に鉄を排出する分子である FPN と結合することがわかっている⁴⁾。細胞膜上でヘプシジンが FPN と結合すると、FPN の細胞内への

internalization が起き degradation へ向かうため、膜表面における FPN の発現は減少する方向に傾く。そうすると最終的に、消化管での鉄吸収は抑制される方向になり、また、マクロファージからの鉄放出も抑制する方向に作用するため、全身を循環して利用されている Tf 結合鉄の濃度は減少する方向に向かう。いいかえると、ヘプシジンは生体内の鉄を負の方向に傾ける negative regulator であるといえる (図3)。

鉄代謝関連マーカー

1) 血清鉄

血液中において鉄は、分子量約 8 万の Tf と結合した形で全身を運搬されており、血清鉄は「Tf に結合した鉄量」を示す指標である。血清鉄は、生体の鉄の状態変化を確認するために広く検査される項目であり、正常値はおおむね 70~160 $\mu\text{g}/\text{dl}$ である。ただし、血清鉄は採血時における鉄の動的平衡状態を示している。そのため、ある一時点での検査だけで全身の鉄代謝の状態をすべて反映しているわけではないため、その解釈には注意が必要である。たとえば、血清鉄は、食後や鉄剤を服用後には増加することが知られ、時間経過で大きく変化する。そ

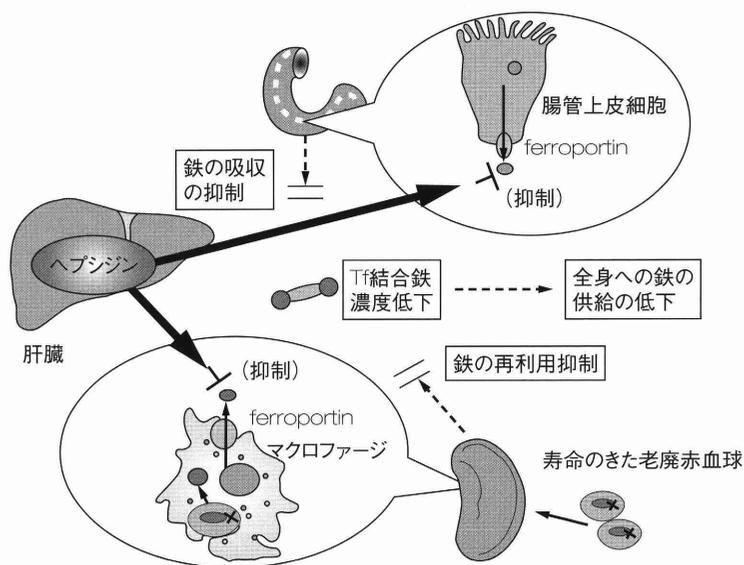


図3 生体内におけるヘプシジンの作用

のため、少なくとも血清鉄のみではなく、ほかのマーカーと組み合わせて鉄代謝状態を把握する必要がある⁵⁾。

2) 不飽和鉄結合能 (UIBC), 総鉄結合能 (TIBC)

不飽和鉄結合能 (unsaturated iron binding capacity : UIBC) は「まだ鉄と結合していない Tf と結合しうる鉄量」を示し、総鉄結合能 (total iron binding capacity : TIBC) は「血液中に存在するすべての Tf に結合しうる鉄量」を示す指標である。そのため、血清鉄 + UIBC = TIBC という関係が成り立つ。生体が鉄欠乏に傾くと、肝臓における Tf の合成が増加し、UIBC および TIBC は増加するため、生体内の鉄の状態を推測するのに有用であるが、Tf が肝臓で合成されるため、栄養状態が悪化した際や肝硬変などで肝合成能が低下した際などには値が低下することもあり、結果の解釈に注意が必要な場合がある。

3) トランスフェリン飽和度

血液中の全 Tf のうち、鉄を結合しているものの割合を示す指標であり、トランスフェリン飽和度 (%) = $\frac{\text{血清鉄} (\mu\text{g/dl})}{\text{TIBC} (\mu\text{g/dl})} \times 100$ で表される。通常血液中では 30% 程度の Tf しか鉄で飽和されていないが、鉄過剰症などではこの値が上昇するため有用な指標となる。

4) 血清フェリチン

フェリチンは分子量約 45 万の蛋白質であり、本来は肝細胞をはじめとした各種細胞質内に存在する。H-および L-サブユニットとよばれる 2 つの異なるサブユニットが計 24 個集合し、大きな殻状構造を形成し、そのなかに鉄を最大 4,500 分子格納できる⁶⁾。フェリチンは、鉄が過剰になると細胞障害を防ぐため発現が亢進するが、その一部が血液中に逸脱し、これを検出したものが血清フェリチンである。その濃度は全身の鉄の貯蔵状態をよく反映するため、臨床の場で広く活用されている。血清フェリチンの低下は、生体の鉄欠乏状態と考えて問題ない。しかし、逆に増加している際は解釈に注意が必要な場合がある。血清フェリチンは、鉄貯蔵量が増加した際に増加するだけではなく、鉄貯蔵量が変化しなくても炎症状態においては炎症性サイトカインの影響などを受け増加を呈するためである。

5) ヘプシジン

ヘプシジンは、肝臓で産生されて血液中を循環し、消化管からの鉄吸収を抑制し、また、網内系マクロファージからの鉄放出も抑制することで、生体内鉄代謝を調節する因子である。そのため、この値の測定は、各種の鉄代謝異常を有する病態において、その際に起きている鉄動態の変化の詳細な理解につながる。ヘプシジンの活性

型は25アミノ酸からなる小さなペプチドで、急峻なヘアピンカーブ構造をもつため、抗体の作製が従来困難とされてきたが、近年ではプロテオミクス技術を利用した方法や⁷⁾、最近ではenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)も開発されてきており⁸⁾、一般臨床の場での測定が広く可能になることが強く望まれる。

消化器疾患と鉄代謝関連マーカー

消化器疾患の診療において、鉄代謝関連マーカーが重要となる病態について、代表的なものをみとめる。

1) 消化管出血をきたす疾患

まず臨床的に最も頻度の高いものが、鉄欠乏性貧血をきたしうる疾患、すなわち、消化管からの出血をきたす疾患である。胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの良性疾患から、食道癌・胃癌・大腸癌などの悪性疾患まで幅広い疾患が含まれるが、これらによる出血で貧血を呈する場合、貧血の確認だけでなく、必ず血清鉄やUIBC、血清フェリチンなどの鉄代謝関連マーカーにも目を向ける必要がある。とくに重要なのは血清フェリチンであり、これが低下していると鉄欠乏は確実であるので、貧血の改善のために現疾患の治療はもちろんであるが、鉄の補充を検討する必要がある。

2) 胃切除後

食事に含まれる鉄は非ヘム鉄とヘム鉄に分けられるが、このうち非ヘム鉄は、腸管上皮細胞において2価鉄の形で吸収される¹⁾²⁾⁹⁾。胃酸は3価鉄を2価に還元するはたらきをもつため、胃切除後に症例によっては鉄の吸収が効率的にいかなくなり、鉄欠乏性貧血の原因となる場合があり、さらにこうした症例に鉄剤を服用させても血清鉄や血清フェリチン値が十分に上昇してこない場合もある。こうしたマーカーのモニタリングは、経口鉄剤を諦めて静注での鉄剤投与に切り替えるタイミングの判断材料にもなるため、有用である。

3) 炎症性腸疾患 (IBD)

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) やクローン病 (Crohn's disease : CD) などの炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) では、鉄代謝関連マーカーの解釈には注意を要する。こうした疾患では高頻度で消化管からの出血をきたすため、鉄欠乏に傾く頻度が高いことが予想される。しかし、これらの病態ではそれに加えて炎症が背景にあるため、鉄の状態にかかわらず独立して血清フェリチン値は上昇する可能性を同時に有している。そのため、血清フェリチン値が貯蔵鉄量を正確に反映しない場合が多く、注意が必要となる。

4) 肝疾患

各種の肝疾患においても、鉄代謝関連マーカーは変動する。これは非常に忘れられがちであるが、重要な点である。たとえばB・C型肝炎ウイルスによる慢性肝炎・肝硬変で肝の合成能が低下すると、肝臓で産生されるTfも減少するため、UIBCやTIBCは低下してしまう。逆に、急性の肝障害などで多くの肝細胞が一気に破壊されるような病態では、肝細胞内のフェリチンが血清中に逸脱し、血清フェリチンが増加することも考えられる。このように、鉄代謝関連マーカーもつねに鉄の状態のみを正確に反映していない場合があるため、こうした可能性をつねに念頭に置いていないと、誤った治療方針を取りかねない。

5) ヘモクロマトーシス

体内の鉄が何らかの原因で過剰になり、各種臓器に蓄積してくる病態を、ヘモクロマトーシスとよぶ¹⁰⁾。心臓や肝臓、膵臓などの実質臓器、皮膚や中枢神経など全身において、過剰鉄が臓器障害をもたらす、それだけで予後にも影響する¹¹⁾。全体の鉄過剰を反映する血清フェリチン高値や、血液中での鉄の過剰を反映する血清鉄高値やTf飽和度高値が認められるため、これらの検索や治療過程でのモニタリングが必要となる。ヘモクロマトーシスの原因は、遺伝性のものと二次性のものに大きく分けられるが、遺伝性の大部分は、ヘプシジンの発現が正常に作動しなくなり、鉄過剰であるのにヘプシジンが十分分泌されず、どんどん鉄過剰に傾いてしまうのが病態

生理として判明してきており、逆に二次性のものは無効造血や溶血などで鉄がうまく利用できない病態や、体外から輸血などで大量の鉄が入ることなどが原因であるため、ヘプシジンはそれを代償しようとしてむしろ高値をとる。そのため、ヘプシジンの直接測定が可能であれば、鉄過剰症の鑑別診断にも有用であると考えられ、早期の普及が望まれる。

おわりに

本稿でみたように、生体内鉄代謝は、小腸、血液、骨髄、肝臓、脾臓（網内系）などの複数の臓器が固有の機能を果たしつつ、ヘプシジンによって全体的に調節されており、ダイナミックに動いている。血液内科領域と考えられがちな鉄代謝であるが、消化器の関与も非常に重要であり、各種の消化器疾患において、鉄動態の把握のために鉄代謝関連マーカーの検査は有用となる。この際に個々の検査項目が表す内容や特徴を理解しながら、検査値の解釈をおこなう必要がある。



文献

- 1) Andrews NC : Forging a field : the golden age of iron biology. *Blood* **112** : 219-230, 2008
- 2) Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B *et al* : Two to tango : regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* **142** : 24-38, 2010
- 3) Fleming RE, Sly WS : Hpcidin : a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98** : 8160-8162, 2001
- 4) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J *et al* : Hpcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* **306** : 2090-2093, 2004
- 5) 生田克哉, 高後 裕 : 鉄代謝のバイオマーカー. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂 [第2版], 日本鉄バ イオサイエンス学会治療指針作成委員会 編, 響文社, 札幌, 2009, pp. 64-65
- 6) Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P : Ferritins : a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta* **1790** : 589-599, 2009
- 7) Hosoki T, Ikuta K, Shimonaka Y *et al* : Heterogeneous expressions of hepcidin isoforms in hepatoma-derived cells detected using simultaneous LC-MS/MS. *Proteomics Clin Appl* **3** : 1256-1264, 2009
- 8) Ganz T, Olbina G, Girelli D *et al* : Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* **112** : 4292-4297, 2008
- 9) 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
- 10) Pietrangelo A : Hereditary hemochromatosis : pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* **139** : 393-408, 2010
- 11) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S *et al* : Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes : Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* **78** : 487-494, 2007