

小腸における鉄吸収調節機構 鉄欠乏性貧血時に消化管内の過剰鉄に応答する吸収抑制

鉄欠乏は世界的な栄養問題であり、日本においても若年女性の貧血頻度は欧米諸国に比べて極めて高く、早急な予防対策が望まれている。一方で、末梢動脈疾患の男性患者の生体内鉄を瀉血によって低減すると発がんおよび死亡リスクが低下するという報告⁽¹⁾や、サプリメントからの鉄摂取量が高いほど、また摂取期間が長くなるほど死亡リスクハザード比が高くなるという米国女性38,772名を対象とした the Iowa women's health study⁽²⁾の結果などから、鉄過剰の問題が注目されている。鉄は必須栄養素で生体内のさまざまな代謝に関与するが、過剰に存在すると有害であり、肝臓病や糖尿病、人工透析患者など、鉄蓄積の予防が必要な集団が日本でも急速に大きくなっている。生体外への積極的な排泄経路をもたない鉄代謝では、鉄の欠乏と過剰を予防する鍵は小腸における鉄の吸収調節にある。

鉄吸収に関する研究の歴史は長い。細胞内へ2価鉄を輸送する非ヘム鉄輸送体 Divalent Metal Transporter 1 (DMT1)⁽³⁾ がクローニングされたのは1997年であり、近年、分子栄養学レベルの研究成果の蓄積が飛躍的に進んでいる。2000年前後には基底膜側の非ヘム鉄輸送体 Ferroportin (FPN)、鉄吸収を抑制するペプチドホルモン Heparin、鉄還元・酸化酵素 Duodenum cytochrome b (Dcytb) や Hephaestin などさまざまな鉄吸収に関連するタンパク質が見つかったが、その多くが転写レベルではなく mRNA レベルで調節されており、遺伝子発現の解析だけでは吸収調節を理解することはできない。

鉄の動態を調節するこれらのタンパク質発現は、Iron Responsible Element (IRE)-Iron Regulatory Protein (IRP) 系での制御が明らかになっているものが多く、IRE が mRNA の 5' 側非翻訳領域または 3' 側非翻訳領域のいずれに存在するかによってその働きは異なる。鉄貯蔵タンパク質である Ferritin (Ft) の mRNA では、5' 側にある IRE に IRP が結合すると mRNA とリボソームの結合が阻害されて翻訳が抑制され、mRNA は存在するにもかかわらず Ft タンパク質は減少する。一方、DMT1 mRNA の IRE は 3' 側に存在し、IRP が結合するとエンドヌクレアーゼによる切断ができないため

mRNA は安定化する。IRP は鉄濃度のセンサーとして働いていると考えられており、鉄濃度が高い条件では IRE と結合しない。鉄欠乏性貧血ラットの消化管では Ft タンパク質がほとんど発現していないが、高濃度の鉄を投与すると IRP が乖離して粘膜細胞中の Ft mRNA の翻訳が促進され、数時間で通常ラットを上回る Ft が生成することを確認している。一方、管腔から粘膜細胞内へ鉄を輸送する DMT1 の mRNA は過剰な鉄により不安定化して急速に分解される⁽⁴⁾。

鉄欠乏では DMT1, Dcytb, FPN, Hephaestin の発現が亢進し、消化管からの鉄吸収が高くなる。貯蔵鉄が増加すると Heparin の分泌によって FPN が分解され、鉄吸収が抑制される。肝臓で生成される Heparin は生体側から鉄吸収を抑制する中核的役割を担うと考えられ、肝機能障害では Heparin 産生の低下によって鉄吸収が過剰になり、生体内に鉄が蓄積する。

筆者らは、鉄吸収が亢進した小腸に過剰な鉄が存在することによって誘導される“Mucosal Block”という現象を、食品レベルの鉄過剰条件で研究している。“Mucosal Block”は、過剰鉄によって遺伝子やタンパク質の発現が抑制され、そのため数時間から数日にわたって鉄の吸収が低下する現象で、生体を鉄の過剰から守るシステムと考えられている。動物実験で一般に過剰鉄として用いられる鉄量は 10 mg (精製飼料を摂取しているラットの 1 日鉄摂取量の約 20 日分に相当する) であるが、結紮した腸管を用いた実験で、より低濃度の鉄でも小腸管腔から粘膜細胞内への取り込みが速やかに抑制されることを確認している。興味深いことに、鉄欠乏状態にある血液への鉄の輸送は高く維持されており、この吸収抑制が即時的であるため DMT1, FPN, Ft 遺伝子発現の変化を伴わない。これまでの“Mucosal Block”と区別して Short-acting mucosal block と呼んでいるこの現象は、Ft タンパク質発現の低下によって鉄の酸化ストレスに無防備な小腸粘膜細胞を、“Mucosal Block”による鉄吸収の抑制が始まるまで守るシステムであると考え、この方面からの研究を進めている。

DMT1 タンパク質は 12 回膜貫通型のタンパク質で、粘膜側に存在して消化管管腔から粘膜細胞内へ Fe²⁺ を

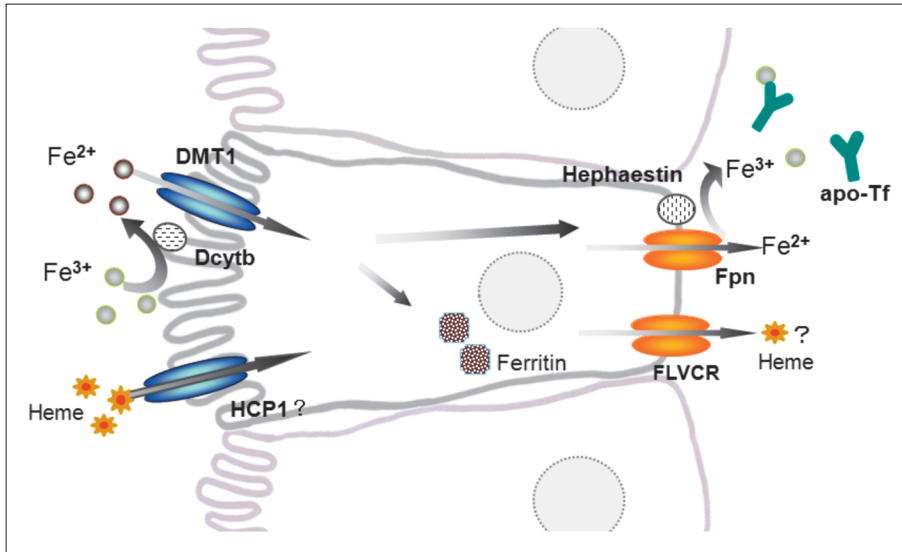


図1 ■ 十二指腸粘膜上皮細胞における非ヘム鉄吸収メカニズム

DMT1: Divalent Metal Transporter 1, Fpn: Ferroportin, Dcytb: Duodenum cytochrome b, FLVCR: feline leukemia virus, subgroup C, receptor, HCP1: Heme carrier protein 1, apo-Tf: apo-transferrin.

非ヘム鉄はDcytbによって Fe^{3+} から Fe^{2+} に変換され、DMT1を介して粘膜細胞内へ取り込まれる。取り込まれた鉄はFpnを介して血中へ輸送され、Hephaestinで Fe^{2+} から Fe^{3+} に変換されてapo-Tfと結合し輸送される。血液へ輸送されない鉄はFerritinに貯蔵されて粘膜細胞の脱落とともに排泄されるが、Ferritinへの蓄積が決定されるメカニズムについては明らかではない。

輸送するSLCトランスポーターである。近年、Caco-2細胞のDMT1タンパク質が過剰鉄に反応して粘膜側から基底膜側へ内在化するという報告⁽⁵⁾ がされている。DMT1が細胞内へ内在化するメカニズムは明らかになっていないが、DMT1の内在化や機能変化によって即時的に鉄吸収が抑制されると考えられ、また日常的に摂取可能な食品レベルの過剰鉄でも誘発される可能性がある。一方、IRE-IRP制御系とは矛盾する結果であるが、腸管のIRP欠損マウスではDMT1とFpnの発現が高く保たれるにもかかわらず鉄吸収が抑制されることが報告されている⁽⁶⁾。小腸粘膜細胞内に取り込まれた鉄イオンの基底膜側への移動とFtタンパク質への蓄積に関しては不明な点が多いが、IRPが鉄吸収に関連するタンパク質発現の調節だけでなく、細胞内鉄濃度の調節や“Mucosal Block”にも関与する可能性が指摘されている。

ヘム鉄の吸収率が非ヘム鉄に比べて高いことは広く知られている。本稿では非ヘム鉄の吸収調節について述べてきたが、ヘム鉄の吸収メカニズムの解明は始まったばかりである。ヘム鉄の細胞外への輸送体 feline leukemia virus, subgroup C, receptor (FLVCR)⁽⁷⁾ は2008年に単離されたが、Heme carrier protein 1 (HCP1) は葉酸の輸送体であるということが明らかになり、ヘム鉄輸送体としての機能に曖昧な点のあることが指摘されてい

る。粘膜細胞内に取り込まれたヘム鉄は heme oxygenase 1 によって分解され、遊離した鉄は非ヘム鉄と同様にFpnによって細胞外へ放出されると考えられてきたが、基底膜のFLVCRを介してヘム鉄が血中へ輸送される可能性がある。鉄の吸収メカニズムの解明にはまだ多くの検証が必要であるが、新たな輸送体の発見や機能制御の解明によって人類の直面する鉄欠乏と鉄過剰の問題に貢献できることを期待している。

- 1) L. R. Zacharski, B. K. Chow, P. S. Howes, G. Shamayeva, J. A. Baron, R. L. Dalman, D. J. Malenka, C. K. Ozaki & P. W. Lavery: *J. Natl. Cancer Inst.*, **100**, 996 (2008).
- 2) J. Mursu, K. Robien, L. J. Harnack, K. Park & D. R. Jacobs Jr.: *Arch. Intern. Med.*, **171**, 1625 (2011).
- 3) H. Gunshin, B. Mackenzie, U. V. Berger, Y. Gunshin, M. F. Romero, W. F. Boron, S. Nussberger, J. L. Gollan & M. A. Hediger: *Nature*, **388**, 482 (1997).
- 4) A. Arita, K. Tadai & S. Shinoda: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 655 (2010).
- 5) M. T. Núñez, V. Tapia, A. Rojas, P. Aguirre, F. Gómez & F. Nualar: *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **298**, C477 (2010).
- 6) B. Gray, D. Ferring-Apple, C. Becker, N. Gretz, H. J. Gröne, K. Schumann & M. W. Hentze: *Cell Reports*, **3**, 844 (2013).
- 7) S. B. Keell, R. T. Doty, Z. Yang, J. G. Quigley, J. Chen, S. Knoblaugh, P. D. Kingsley, I. De Domenico, M. B. Vaughn, J. Kaplan *et al.*: *Science*, **319**, 825 (2008).

(篠田 粧子, 首都大学東京大学院人間健康科学研究科)



プロフィール



篠田 粧子 (Shoko SHINODA)

<略歴>1977年バージニア州立 Longwood College, Dept. of Home Eco., Food and Nutrition course 卒業/東京都立短期大学助手, 助教授, 教授を経て, 2006年より首都大学東京人間健康科学研究科教授/1990年農学博士 (東京大学)/1997年 Harvard University Medical School, Brigham and Women's Hospital で在外研究員として鉄輸送体の研究に参加<研究テーマと抱負>DMT1発見の論文発表時に Harvard Univ. に滞在して関連する実験に従事し, 微量元素の吸収調節に関する研究が飛躍的に進むだろうという強い impactを受けた. DMT1をはじめとして鉄に関連するタンパク質が次々に発見され, この研究分野は大変ホットな状況にある. 小腸の粘膜細胞が管腔側の鉄濃度をモニターする仕組みや, 分単位で吸収調節を可能とするシステムなど, 私の研究の残り時間をこの解明に当てたい<趣味>読書, 乗馬, ガーデニング