

Roles of monocytes and macrophages on iron recycle and homeostasis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井本, しおん, 西郷, 勝康, 大淵, 絢子, 河野, 麻理, IMOTO, Shion, SAIGO, Katsuyasu, OHBUCHI, Ayako, KONO, Mari メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20608/00001132

総説

鉄リサイクルと鉄ホメオスタシスにおける単球と
マクロファージの役割井本 しおん¹⁾ 西郷 勝康²⁾ 大瀧 絢子³⁾ 河野 麻理⁴⁾Roles of monocytes and macrophages on iron recycle and
homeostasisShion IMOTO¹⁾, Katsuyasu SAIGO²⁾, Ayako OHBUCHI³⁾, and Mari KONO⁴⁾

要旨

単球・マクロファージ (MΦ) は、鉄リサイクルに重要な役割を果たしている。組織 MΦ には単球由来のものと胎生期の前駆細胞由来のものが存在する。鉄リサイクルの中心である赤脾髄 MΦ (RPM) の単球からの分化は、ヘムによって促進される。末梢血単球には classical, intermediate, nonclassical のサブセットが存在し、機能している。classical monocytes は血管内の鉄ホメオスタシス制御と炎症のエフェクターとして機能し、non-classical monocytes は patrolling monocytes として血管のホメオスタシス制御に機能している。単球・MΦ による鉄リサイクル、鉄ホメオスタシス制御は、アルツハイマー型認知症など中枢神経変性疾患にも、新型コロナウイルス感染 (COVID-19) などの感染症の重症化にも関与し、これらを治療ターゲットとした臨床研究が進行している。

キーワード：単球サブセット、組織マクロファージ、赤脾髄マクロファージ、ヘム、フェロトーシス

Abstract

Monocytes/macrophages play central roles in iron recycling and iron homeostasis. Tissue-resident macrophages derive not only from bone marrow monocytes but also from fetal precursor cells. Development of spleen red pulp macrophages (RPMs), the key players of iron recycling, are induced by heme. Monocytes in peripheral blood consist of three subsets: classical, intermediate, and non-classical. Classical monocytes regulate inflammation and intravascular iron homeostasis. Non-classical monocytes maintain vascular homeostasis as patrolling monocytes. Monocytes/macrophages and iron participate in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's Disease and

1) 保健科学部医療検査学科 2) 姫路獨協大学看護学部 3) 姫路獨協大学薬学部 4) シスメックス学術本部学術研究部

severe infectious disorders such as COVID-19, and are intensively studied as therapeutic targets.

Key words: monocyte subsets, tissue-resident macrophages, red pulp macrophages, heme, ferroptosis

はじめに

単球・マクロファージ (MΦ) は、自然免疫の担い手の一員として生体防御に働くだけでなく、生体にとって不可欠な鉄のホメオスタシスにも重要な役割を果たしている。これまでは、重要なのは MΦ であり、単球は MΦ の前駆細胞に過ぎないと思われてきた。しかし、最近の研究により、単球にはいくつかのサブセットがあること、単球自身も生体防御や鉄リサイクルに働いていること、などがわかってきた。この総説では、単球および MΦ が果たす役割を、鉄リサイクルを中心に最近の論文を紹介する形で解説する。

1. 単球研究の歴史

Guilliams らの 2018 年の総説¹をもとに概説する。

19 世紀半ば、Paul Ehrlich は、白血球には単核球と多核球があり、単核球には大型で腎臓型のものがあることを見出した。Metchnikoff は、貪食細胞による自然免疫の概念を確立した。Monocyte の呼称は、Pappenheim によって 1910 年に提唱された。

単球の遊走能と MΦ への分化能を in vivo で最初に研究したのは Ebert と Florey である。彼らはウサギの耳に傷をつけ (rabbit ear chamber)、傷害部位に単球が遊走して MΦ に分化することを観察した。この研究により傷害部位の MΦ は単球由来と結論された。

1960 年代に、Furth らは mononuclear phagocyte system (MPS) の用語を提唱し、単球の前駆細胞は骨髓 (BM) の pro-monocyte であり、血流中の

単球は組織に出て MΦ に分化すると結論²、これが通常概念となった。

その後 1980-90 年代、組織 MΦ (tissue-resident macrophage) が長寿命であること、放射性 Sr による単球減少は組織 MΦ に影響を与えないこと、胎生期に造血が確立する以前に MΦ が出現すること、などから、一部の組織 MΦ は骨髓単球由来ではなく、胎生期に卵黄嚢または肝臓由来の前駆細胞が組織に移動・定着し、自己増殖して維持されていることが示された³⁻⁵ (図 1)。組織 MΦ と単球由来 MΦ との関係は組織および状況によって異なり、研究が進行中である。

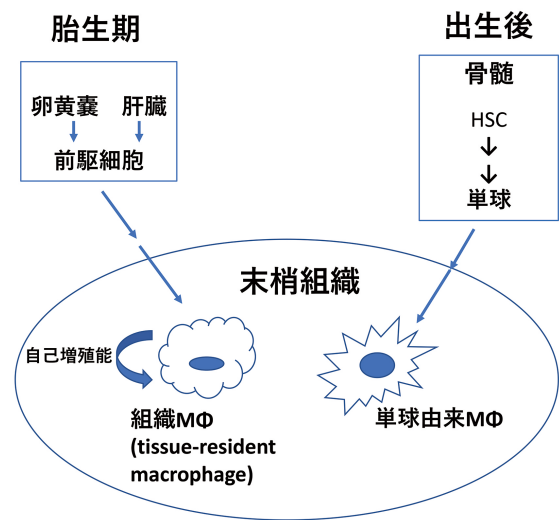


図 1 組織マクロファージの起源
組織 MΦ には、胎生期前駆細胞由来と骨髓造血幹細胞 (HSC) 由来の 2 種類が存在する (文献 5、文献 19 参照)。
HSC : hematopoietic stem cell 造血幹細胞

2. 骨髓での単球への分化

骨髓で血球が分化するプロセスは、全ての血球への分化能を持つ造血幹細胞 (hematopoietic stem

cells, HSC) から次第に分化能が限定された細胞へ枝分かれしていき、最終的にそれぞれの成熟血液細胞に至る、という枝分かれモデルで説明されてきた。最近の single-cell RNA sequencing technology を用いた研究により、複数の分化能を持つ段階ですでに lineage commitment が起きている細胞がある、ということも判ってきた^{6,7} が、ここでは枝分かれモデルで説明する (図2)。

マウス単球の分化プロセスは、HSC から多分化能を保持した MPP (multipotent precursors)、骨髓系共通前駆細胞 CMP (common myeloid precursors)、顆粒球単球系前駆細胞 GMP (granulocyte macrophage precursors)、単球・MΦ・樹状細胞前駆細胞 MDP (monocyte-macrophage/dendritic cell precursors)、単球共通前駆細胞 cMoP (common monocyte precursors)、そして、単球 (Ly6C^{hi} monocyte) になる、というものである。cMoP から CXCR4⁺ pre-monocyte の段階を経て、

Ly6C^{hi}CXCR4⁻ の成熟単球へ分化し、骨髓から血流中への移行に必要な CCR2 を発現して血流中へ放出される (図2)。

3. 単球サブセット

骨髓で分化した単球は血流中へ放出される。末梢血単球にはいくつかのサブセットが存在することが、フローサイトメトリー (FCM) による表面抗原解析や single-cell RNA sequencing technology による研究で判ってきた^{1,8}。

ヒトの単球サブセットは、CD14 と CD16 の発現パターンによって、classical (CD14^{hi}CD16⁻), intermediate (CD14^{hi}CD16⁺), non-classical (CD14^{lo}CD16⁺)、の3つに分類される^{1,8}。classical が末梢血単球の 80-90 % を占め、intermediate、non-classical が残りの 10-20 % を占めている。マウスの単球サブセットは、

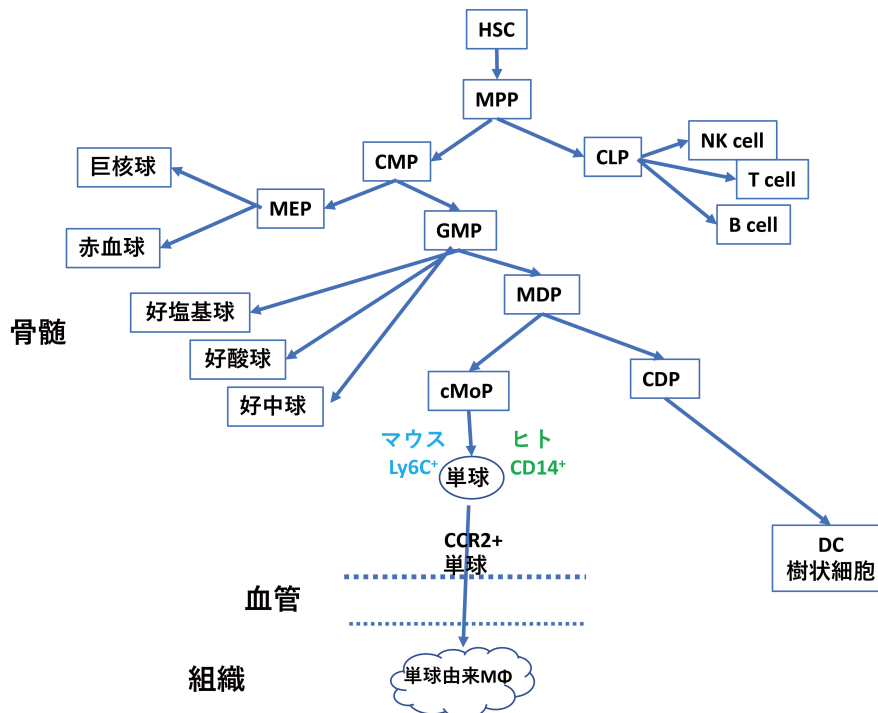


図2 骨髓での単球の分化

HSC から単球までの分化経路を、枝分かれモデルで示す (文献1、文献8 参照)。骨髓で単球分化後に CCR2 を発現すると血管壁を通過することができる。

MPP: multipotent precursors, CMP: common myeloid precursors, CLP: common lymphoid precursors, GMP: granulocyte macrophage precursors, MEP: megakaryocyte erythroid precursors, MDP: monocyte-macrophage/dendritic cell precursors, cMoP: common monocyte precursors, CDP: common dendritic cell precursors.

Ly6C, CX3CR1, CCR2 の発現パターンによって、classical ($\text{Ly6C}^+\text{CX3CR1}^{\text{int}}\text{CCR2}^+$), intermediate ($\text{Ly6C}^{\text{int}}\text{CX3CR1}^{\text{hi}}\text{CCR2}^-$), non-classical ($\text{Ly6C}^-\text{CX3CR1}^{\text{hi}}\text{CCR2}^-$) の3つに分類され、ヒトと対比できる。ヒトでもマウスでも、Classical から intermediate を経て non-classical へと分化していくと考えられている^{1,8} (図3)。

Classical monocyte は、平常時には BM から出て血流中に約1日間とどまってから組織に移動し、一部は組織 MΦ を再構築するが、一部は MΦ に分化せず単球のままで local monocyte reservoir として機能する^{1,8}。Classical monocytes の一部は non-classical monocyte へ分化する。classical monocytes は炎症時には速やかに炎症の場へ移動し、貪食能、炎症性サイトカイン産生、抗原提示など、組織 MΦ よりも高いエフェクター機能を発揮する^{1,8}。生体防御に役立つ反面、炎症が長引けば組織傷害をももたらす^{9,10}。classical monocytes は組織の線維化にも関与する¹¹。その一方、炎症後の組織修復にも関与することが報告されている¹² (図3)。

Intermediate monocyte は遺伝子発現で見ると

heterogenous であり、classical から non-classical への移行段階と考えられ、独立した役割については不明確である^{1,8}。

Non-classical monocyte は、血管内皮細胞に沿って状態をパトロールするように走行するので、Patrolling monocytes と呼ばれ、血管のホメオスタシス維持に役立っている^{1,8} (図3)。Patrolling monocytes は、肺の毛細血管で腫瘍細胞由来物質を貪食処理し NK 細胞を活性化して腫瘍細胞の肺転移を阻止する¹³、あるいは血管のアミロイドβを除去する¹⁴、など、血管という臓器で生体防御の役割を果たしていると言える。

4. 鉄リサイクルMΦ

ヒトでは体内鉄の7割が赤血球のヘモグロビン鉄である。赤血球造血に必要な鉄は1日約25mg、食物から吸収される鉄量は1日1~2mg、つまり大部分の鉄は老化赤血球の鉄をリサイクルすることで賄われている¹⁵⁻¹⁷。老化赤血球は脾臓の赤脾髄 MΦ (red pulp macrophage; RPM) によって貪食処理される。RPM は貪食した赤血球のヘムをヘムオ

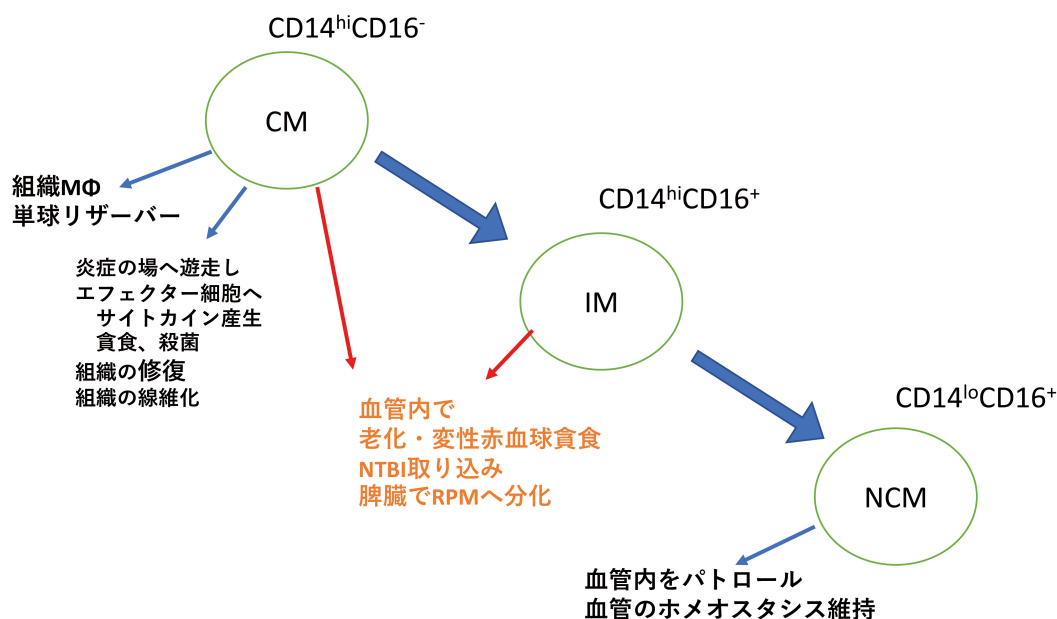


図3 ヒト単球サブセットの分化と機能

ヒト単球は、classical monocyte (CM) から intermediate monocyte (IM) を経て non-classical monocyte (NCM) へと分化しそれぞれの機能を発揮する (文献1、文献8参照。鉄リサイクルに関する機能 (茶色で示す) は文献24参照)。

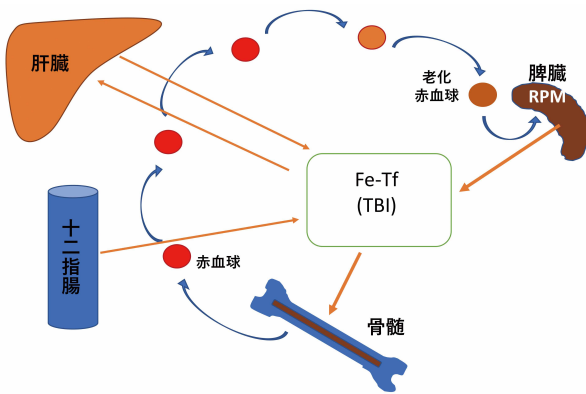


図4 鉄のリサイクル

赤血球を中心とした鉄リサイクルの模式図。骨髄で産生された赤血球は血液中を循環し、老化すると脾臓のRPMに貪食処理される。ヘムの鉄は血中へ放出され、トランスフェリン結合鉄 (TBI) として血液中から骨髄へ運ばれ赤血球造血に利用される。鉄の一部は肝臓で貯えられ、必要に応じて放出される。十二指腸からも少量の鉄が吸収され、利用される (文献 15 参照)。

キシゲナーゼ 1 (HO-1) で分解し、遊離した鉄の一部を鉄排出トランスポーターである ferroportin (FPN) を通じて細胞外へ放出、残りを細胞内にフェリチンと結合した安定な形で貯蔵する^{15,16}。放出された鉄はトランスフェリン結合鉄 (TBI) として骨髄に運ばれ、赤血球造血に使われる (図4)。このように、RPM は鉄リサイクルの中心的な役割を果たしている。最近の研究によって、RPM の分化機構が明らかになってきた¹⁷⁻²¹。

- 2009 年、香山らは、RPM への分化には転写因子 SPIC が必要であることを明らかにした^{18,19}。SPIC は ETS ファミリーに属する転写因子である。RPM に高発現するが、単球、DC、その他の組織 MΦ には発現しない。*spic* 欠損マウスの赤脾髄では RPM がほぼ完全に欠失するが、それ以外の組織 MΦ は正常、骨髄の MDP および末梢血単球も正常であった。骨髄移植実験では、*spic* 正常の骨髄細胞を移植するとドナー由来の RPM が出現するが、*spic* 欠損の骨髄細胞移植では出現せず、*spic* 遺伝子導入して移植すると RPM が出現した。以上より、骨髄細胞から RPM への分化には SPIC が必要であることがわかった (図5)。

- 2014 年、Haldar らは、1) SPIC が骨髄 MΦ (bone marrow macrophage, BMM) の分化にも必要であること、2) *spic* の発現はヘムによって誘導されること、を示した²⁰。BMM は赤芽球島 (erythroblast island) の MΦ であり、増殖中の赤芽球にヘモグロビン合成に必要な鉄を供給する。*spic* 欠損マウスでは RPM と BMM が著減した。また、*spic* 発現を蛍光で確認できる *spic*-EGFP マウスを用いて、ヘムが RPM 前駆細胞 (pre-RPM) に SPIC を誘導することを見出した。高濃度ヘム存在下では、RPM はヘムの細胞傷害作用により減少したが、単球と RPM の中間段階である pre-RPM が増加した。骨髄移植をすると脾臓の pre-RPM はほぼ完全にドナー由来に置き換わるが RPM はレシピエント由来のものが残存した。しかし骨髄移植時に溶血 (すなわち高濃度ヘム) が存在すると、ドナー由来の RPM 比率が増加した。以上より、ヘムは pre-RPM への分化を誘導すること、ヘムなしでは RPM への分化が進まないこと、が示された (図5)。

ヘムが *spic* 発現を誘導するメカニズムは、*spic* 発現の抑制因子 (repressor) である BACH1 がヘムによって分解され、抑制が解除されることによる。

以上、単球から pre-RPM への分化機構は明らかになったが、pre-RPM から RPM への分化を

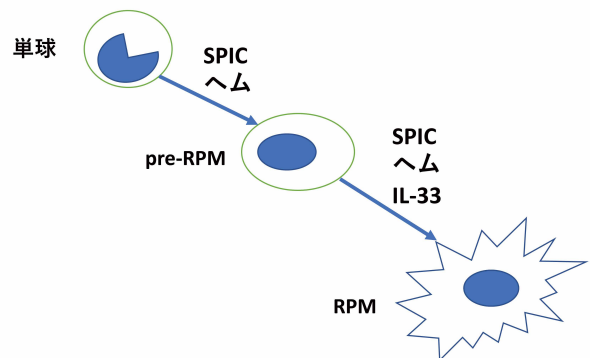


図5 単球から RPM への分化

単球から RPM への分化には転写因子 SPIC の発現が必要である。SPIC の発現はヘムによって誘導される。ヘムによる SPIC 発現だけでは RPM の前段階 (pre-RPM) に留まるが、IL-33 が存在すると RPM に分化できる (文献 21 参照)。

誘導する因子は、まだ不明であった。

- 2020 年、Lu らは、pre-RPM から RPM への分化を誘導する因子が IL-33 であることを示した²¹。IL-33 は IL-1 サイトカインファミリーの一員であり、上皮細胞や血管内皮細胞の核に恒常的に発現し、細胞が傷害されると放出され、IL-33 受容体である IL1RL1 に結合して様々な免疫担当細胞を活性化する。Lu らは、マウス腹腔内にヘミン、IL-33、またはヘミンと IL-33、のいずれかを 3 日間投与した。ヘミン単独では pre-RPM が増加したが RPM は増加しなかった。ヘミンと IL-33 を投与すると pre-RPM も RPM も増加した。IL-33 単独ではどちらも増加しなかった。野生 (WT) マウスと、IL1RL1 欠損マウスを比較すると、IL1RL1 欠損マウスでは、RPM 比率の低下、脾臓重量の増加、脾臓鉄量の増加が認められた。また、IL-33 の受容体結合を阻害する可溶性 IL1RL1 を WT マウスに 6 週間投与すると、RPM はコントロールの約半分に減少し、pre-RPM は不変であった。以上のように、IL-33 がヘムと協働して成熟 RPM への分化を誘導することが示された (図 5)。では IL-33 の供給源はどの細胞であろうか。Lu らは、ヒトおよびマウス赤血球が IL-33 を発現することをウエスタンブロットティングで確認した。また、IL-33 欠損マウスでは RPM が減少するが、WT の赤血球投与によりほぼ正常レベルに回復した。他の研究者も赤血球が IL-33 を貯留・放出することを報告している^{22,23}。以上、赤血球貪食処理の主役である RPM への分化には IL-33 が必要であり、赤血球が IL-33 の供給源である、ということが示された。

また、RPM 以外の組織 M Φ も鉄ホメオスタシスに貢献している¹⁷。全身レベルでの鉄ホメオスタシスを制御するホルモンであるヘプシジンは、主に肝細胞で産生される¹⁵⁻¹⁷。肝臓の組織 M Φ であるクッパー細胞 (Kupffer cell, KC) は、平常時はヘプシジン産生を抑制しているが、活性化すると炎

症性サイトカインを産生し、ヘプシジン産生を促進する¹⁷。また、様々な組織に存在する組織 M Φ は、組織レベルでの鉄ホメオスタシスに貢献している。例えば、中枢神経の組織 M Φ であるミクログリアは、脳内の鉄レベルが上昇するとフェリチンを産生して鉄を貯蔵し他の細胞を鉄毒性から守る。このような M Φ による鉄ホメオスタシスの制御を、Winn らは “ferrostat” と表現している¹⁷。

5. 単球サブセットと鉄リサイクル

単球は RPM など M Φ へ分化して鉄リサイクルを制御することができる。では、単球自身は鉄リサイクルにどのような役割を果たしているだろうか。

2019 年、Haschka らは、3 種類 (classical, intermediate, non-classical) の単球サブセットが鉄リサイクルにどのように働いているかを、正常人ボランティアの末梢血単球を用いて解析した²⁴。classical monocytes は、細胞表面に FPN、トランスフェリンレセプター (TfR1) など鉄リサイクル関連蛋白を高発現していたが、intermediate および non-classical monocytes での発現レベルは低かった。トランスフェリン非結合鉄 (NTBI) は不安定で ROS 産生を促進して細胞傷害作用を示すが、classical および intermediate monocytes は NTBI を TBI よりも優先的に取り込んだ。in vivo での赤血球貪食能も、classical > intermediate > non-classical であった。輸血患者の末梢血単球は、いずれのサブセットも正常人に比べ高い赤血球貪食比率を示した。以上より、classical および intermediate monocytes は、平常時にも輸血による負荷がかかった場合にも、血流中で赤血球貪食細胞として RPM に匹敵する鉄リサイクルの役割を果たしていることが示された (図 3)。

6. 治療ターゲットとしての単球・MΦ

鉄リサイクルにおいて、RPM が中心的役割を果たし、単球は血流中で、組織 M Φ は組織局所で、それぞれ役割を果たしている。溶血性疾患や輸血によって生じる鉄過剰症では、まずこれらの単球・M Φ にヘム鉄が負荷される。負荷が単球・M Φ の処理能力を超えると、全身臓器に鉄過剰が波及する¹⁵⁻¹⁷。サラセミアでは溶血および輸血による鉄過剰が進行すると重要臓器が障害され、特に心臓が障害されると生命予後が著しく悪化する。骨髄異形成症候群 (MDS) や再生不良性貧血などの造血障害で輸血を繰り返す場合も同様である²⁵⁻²⁸。このような病態には鉄キレート剤が有効であり、鉄過剰の緩和だけでなく、酸化ストレスの軽減や造血能の改善も報告されている²⁵⁻³⁰。

ヘム鉄あるいは非ヘム鉄による細胞傷害機序のひとつは ferroptosis である。Ferroptosis は鉄依存性の programmed cell death として提唱された^{31,32}。ヘム鉄による M Φ の細胞死³³⁻³⁵や、脳出血 / 梗塞における神経細胞の傷害^{36,37}は ferroptosis であることが報告されている。ヘム鉄による細胞傷害には ferroptosis 以外の機序も存在する。Bozza らの研究グループは、ヘムが DAMP (Damage associated molecular patterns) あるいは alarmin (警報物質) として機能し、TLR4 等を介してマウスの単球・M Φ を活性化し、炎症を惹起して細胞を傷害することを示している^{38,39}。また、ヘムは好中球も活性化し、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps, NETs) と呼ばれる現象を誘導する⁴⁰⁻⁴²。NETs は炎症だけでなく血栓形成にも関与する^{43,44}。

多発性硬化症 (MS) のモデルである実験的自己免疫脳脊髄炎 (EAE) では、炎症局所に単球が遊走してくる。血流中の単球が少ない CCR2 欠損マウスでは単球の遊走は見られず、EAE の発症も起きないことから、単球が EAE のエフェクターであることが示された⁹。MS では病変部のミクログリ

アが鉄負荷状態を示す。アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患においても病変部には鉄の蓄積が認められる。炎症によるミクログリアおよびその周囲への鉄沈着が神経細胞傷害に関与していると推測されている⁴⁵⁻⁴⁷。脳出血 / 梗塞や神経変性疾患に対する鉄キレート剤の治療が試みられ^{46,47}、ferroptosis 阻害剤や抗酸化剤による治療についても研究が進められている^{46,47}。

2020 年は新型コロナウイルス感染 (COVID-19) が世界を席卷し、現在も患者数は増加し続けている。COVID-19 では感染者の一部が急性呼吸不全 (ARDS) を発症し重症化する。重症化の機序は、単球・M Φ の過剰な活性化 (macrophage activation syndrome) によるサイトカインストームと血栓形成の亢進によるとされている⁴⁸⁻⁵⁰。肺の毛細血管に多発する血栓は、IL-6 などによって活性化された単球や血管内皮細胞表面が組織因子あるいは好中球 NETs 形成などで血管内凝固 (DIC) をきたすためだと考えられる。重症例の治療に様々な免疫調整薬 (immunomodulatory agents) の臨床治験が行われている。抗 IL-6 受容体抗体 (トシリツマブなど) は、ある程度の有効性が報告されている⁵¹。抗 GM-CSF (受容体) 抗体も有望視されている⁵²。いずれも単球・M Φ をターゲットにした治療と言える。

単球と M Φ についての最新の知見が、今後も様々な疾患・病態への治療戦略に貢献することが期待される。

おわりに

単球と M Φ の役割について、鉄リサイクルを中心に最近の研究をもとに簡略に説明した。今回の総説ではヘプシジンについて詳述しなかったが、これについては優れた総説を参照されたい。また、最近出された Kapellos の総説⁵⁴は、炎症時における単球サブセットについて詳しく解説している。

単球・M Φ による鉄の制御で特に注目されるのがヘムの果たす役割である⁵³。ヘムは、DAMP あ

るいは alarmin として単球、MΦ、さらには好中球も活性化し炎症反応を惹起する一方で、鉄リサイクルの中心的な役割を果たす RPM および骨髄での赤血球造血に重要な BMM の分化にも不可欠であることが示された。赤血球のヘモグロビン鉄が体内鉄の7割を占めることを考えれば、ヘムが鉄リサイクルにおける中心的役割を果たしているのも当然かもしれない。筆者らは、単球^{34,35}や好中球^{40,41}に対するヘムの作用について研究してきた。これからもこの領域での研究を進めていきたい。

謝辞

貴重な論文情報をご提供くださった和田淳氏はじめシスメックス論文輪読会の皆様に御礼申し上げます。また、澤村暢氏はじめ研究にご協力頂いている神戸常盤大学ライフサイエンスセンターの皆様には深謝します。

文献

- Guilliams M.; Mildner A.; Yona S. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity*. 2018, vol. 49, no. 4, p. 595-613.
- van Furth R.; Cohn Z.A.; Hirsch J.G.; Humphrey J.H.; Spector W.G.; Langevoort H.L. The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. *Bull World Health Organ*. 1972, vol. 46, no. 6, p. 845-52.
- Ginhoux F.; Guilliams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*. 2016, vol. 44, no. 3, p. 439-449.
- Epelman S.; Lavine K.J.; Randolph G.J. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*. 2014, vol. 41, no. 1, p. 21-35.
- 吉本 桃子. マウス胎生期における造血幹細胞の発生と造血幹細胞非依存性造血. *臨床血液*. 2018, vol. 59, no. 7, p. 915-921.
- Notta, F.; Zandi, S.; Takayama, N.; Dobson, S.; Gan, O.I.; Wilson, G.; Kaufmann, K.B.; McLeod, J.; Laurenti, E.; Dunant, C.F. et al. Distinct routes of lineage development reshape the human blood hierarchy across ontogeny. *Science*. 2016, vol. 351, aab2116. doi: 10.1126/science.aab2116. Epub 2015 Nov 5.
- Velten L; Haas SF.; Raffel S.; Blaszkiewicz S.; Islam S.; Hennig BP.; Hirche C.; Lutz C.; Buss EC.; Nowak D.; Boch T.; Hofmann WK.; Ho AD.; Huber W.; Trumpp A.; Essers MA.; Steinmetz LM. Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. *Nat Cell Biol*. 2017, vol. 19, no. 4, p. 271-281.
- Kawamura S.; Ohteki T. Monopoiesis in humans and mice. *Int Immunol*. 2018, vol. 30, no. 11, p. 503-509.
- Izikson, L.; Klein, R.S.; Luster, A.D.; Weiner, H.L. Targeting monocyte recruitment in CNS autoimmune disease. *Clin. Immunol*. 2002, vol. 103, no. 2, p. 125-131.
- Platt, A.M.; Bain, C.C.; Bordon, Y.; Sester, D.P.; Mowat, A.M. An independent subset of TLR expressing CCR2-dependent macrophages promotes colonic inflammation. *J. Immunol*. 2010, vol. 184, no. 12, p. 6843-6854.
- Satoh, T.; Nakagawa, K.; Sugihara, F.; Kuwahara, R.; Ashihara, M.; Yamane, F.; Minowa, Y.; Fukushima, K.; Ebina, I.; Yoshioka, Y.; Kumanogoh, A.; Akira, S. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature*. 2017, vol. 541, no. 7635, p. 96-101.
- Egawa, M.; Mukai, K.; Yoshikawa, S.; Iki, M.; Mukaida, N.; Kawano, Y.; Minegishi, Y.; Karasuyama, H. Inflammatory monocytes

- recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. *Immunity*. 2013, vol. 38, no. 3, p. 570-580.
13. Hanna, R.N.; Cekic, C.; Sag, D.; Tacke, R.; Thomas, G.D.; Nowyhed, H.; Herrley, E.; Rasquinha, N.; McArdle, S.; Wu, R.; Peluso, E.; Metzger, D.; Ichinose, H.; Shaked, I.; Chodaczek, G.; Biswas, SK.; Hedrick, CC. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung. *Science*. 2015, vol. 350, no. 6263, p. 985-990.
 14. Michaud, J.P.; Bellavance, M.A.; Préfontaine, P.; Rivest, S. Real-time in vivo imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta. *Cell Rep*. 2013, vol. 5, no. 3, p. 646-653.
 15. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013, vol. 93, no. 4, p. 1721-41.
 16. Kohgo Y.; Ikuta K.; Ohtake T.; Torimoto Y.; Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008, vol. 88, no. 1, p. 7-15.
 17. Winn NC.; Volk KM.; Hasty AH. Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage “ferrostat” . *JCI Insight*. 2020, vol. 5, no. 2, e132964. doi: 10.1172/jci.insight.132964. <https://insight.jci.org/articles/view/132964>, (accessed 2021-2-22).
 18. Kohyama M.; Ise W.; Edelson BT.; Wilker PR.; Hildner K.; Mejia C.; Frazier WA.; Murphy TL.; Murphy KM. Role for Spi-C in the development of red pulp macrophages and splenic iron homeostasis. *Nature*. 2009. Vol. 457, no. 7227, p. 318-21.
 19. 香山雅子. 組織マクロファージのサブセットとその分化機構. *化学と生物*. 2015, vol. 53, no. 9, p. 93-599. <https://doi.org/10.1271/kagakutoseibutsu.53.593>, (参照 2021-2-22).
 20. Haldar M.; Kohyama M.; So AY.; Kc W.; Wu X.; Briseño CG.; Satpathy AT.; Kretzer NM.; Arase H.; Rajasekaran NS.; Wang L.; Egawa T.; Igarashi K.; Baltimore D.; Murphy TL.; Murphy KM. Heme-mediated SPI-C induction promotes monocyte differentiation into iron-recycling macrophages. *Cell*. 2014, vol. 156, no. 6, p. 1223-1234.
 21. Lu Y.; Basatemur G.; Scott IC.; Chiarugi D.; Clement M.; Harrison J.; Jugdaohsingh R.; Yu X.; Newland SA.; Jolin HE.; Li X.; Chen X.; Szymanska M.; Haraldsen G.; Palmer G.; Fallon PG.; Cohen ES.; McKenzie ANJ.; Mallat Z. Interleukin-33 Signaling Controls the Development of Iron-Recycling Macrophages. *Immunity*. 2020, vol. 52, no. 5, p. 782-793.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.006. Epub 2020 Apr 8.
 22. Wei J.; Zhao J.; Schrott V.; Zhang Y.; Gladwin M.; Bullock G.; Zhao Y. Red Blood Cells Store and Release Interleukin-33. *J Investig Med*. 2015, vol. 63, no. 6, p. 806-810.
 23. Mendonça R.; Silveira AA.; Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm Res*. 2016, vol. 65, no. 9, p. 665-678.
 24. Haschka D.; Petzer V.; Kocher F.; Tschurtschenthaler C.; Schaefer B.; Seifert M.; Sopper S.; Sonnweber T.; Feistritzer C.; Arvedson TL.; Zoller H.; Stauder R.; Theurl I.; Weiss G.; Tymoszyk P. Classical and intermediate monocytes scavenge non-transferrin-bound iron and damaged erythrocytes. *JCI Insight*. 2019, vol. 4, no. 8, e98867. doi: 10.1172/jci.insight.98867. eCollection 2019 Apr 18. <https://insight.jci.org/articles/view/98867>, (accessed 2021-2-22).
 25. 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド. *日内会誌*. 2017, vol. 106, no. 4 p. 786 – 791. <https://doi.org/10.2169/naika.106.786>, (参照 2021-2-22).
 26. Taher AT.; Saliba AN. Iron overload in

- thalassemia: different organs at different rates. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017, vol. 2017, no. 1, p. 265-271.
27. Camaschella C.; Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. Br J Haematol. 2016, vol. 172, no. 4, p. 512-23.
 28. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). Int J Hematol. 2018, vol. 107, no. 1, p. 55-63.
 29. Saigo K.; Kono M.; Takagi Y.; Takenokuchi M.; Hiramatsu Y.; Tada H.; Hishita T.; Misawa M.; Imoto S.; Imashuku S. Deferasirox reduces oxidative stress in patients with transfusion dependency. J Clin Med Res. 2013, vol. 5, no. 1, p. 57-60.
 30. Saigo K.; Takenokuchi M.; Hiramatsu Y.; Tada H.; Hishita T.; Takata M.; Misawa M.; Imoto S.; Imashuku S. Oxidative stress levels in myelodysplastic syndrome patients: their relationship to serum ferritin and haemoglobin values. J Int Med Res. 2011, vol. 39, no. 5, p. 1941-1945.
 31. Dixon SJ.; Lemberg KM.; Lamprecht MR.; Skouta R.; Zaitsev EM.; Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012, vol. 149, no. 5, p. 1060-1072.
 32. Stockwell BR.; Friedmann Angeli JP.; Bayir H.; Bush AI.; Conrad M.; Dixon SJ.; Fulda S.; Gascón S.; Hatzios SK.; Kagan VE.; Noel K.; Jiang X.; Linkermann A.; Murphy ME.; Overholtzer M.; Oyagi A.; Pagnussat GC.; Park J.; Ran Q.; Rosenfeld CS.; Salnikow K.; Tang D.; Torti FM.; Torti SV.; Toyokuni S.; Woerpel KA.; Zhang DD.; Stockwell BR. et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. Cell. 2017, vol. 171, no. 2, p. 273-285.
 33. Soares MP.; Hamza I. Macrophages and iron metabolism. Immunity. 2016, vol. 44, no. 3, p. 492-504.
 34. Imoto S.; Kono M.; Suzuki T.; Shibuya Y.; Sawamura T.; Mizokoshi Y.; Sawada H.; Ohbuchi A.; Saigo K. Haemin-induced cell death in human monocytic cells is consistent with ferroptosis. Transfus Apher Sci. 2018, vol. 57, no. 4, p. 524-531.
 35. Imoto S.; Shibuya Y.; Kono M.; Ohbuchi A.; Sawamura T.; Suzuki T.; Mizokoshi Y.; Sawada H.; Saigo K. After haemin treatment intracellular non-haem iron increases prior to haem oxygenase-1 induction: A study in human monocytic cell line THP-1. Transfus Apher Sci. 2019, vol. 58, no. 6, p. 102662. doi: 10.1016/j.transci.2019.10.004. Epub 2019 Nov 6.
 36. Wan J.; Ren H.; Wang J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. Stroke Vasc Neurol. 2019, vol. 4, no. 2, p. 93-95.
 37. Zille M.; Karuppagounder SS.; Chen Y.; Gough PJ.; Bertin J.; Finger J.; Milner TA.; Jonas EA.; Ratan RR. Neuronal Death After Hemorrhagic Stroke In Vitro and In Vivo Shares Features of Ferroptosis and Necroptosis. Stroke. 2017 Apr;48(4), 1033-1043.
 38. Fortes GB.; Alves LS.; de Oliveira R.; Dutra FF.; Rodrigues D.; Fernandez PL.; Souto-Padron T.; De Rosa MJ.; Kelliher M.; Golenbock D.; Chan FK.; Bozza MT. Heme induces programmed necrosis on macrophages through autocrine TNF and ROS production. Blood. 2012 Mar 8, 119(10), 2368-75.
 39. Bozza MT.; Jeney V. Pro-inflammatory Actions of Heme and Other Hemoglobin-Derived DAMPs. Front Immunol. 2020 Jun 30, 11, 1323.

40. Ohbuchi A.; Kono M.; Kitagawa K.; Takenokuchi M.; Imoto S.; Saigo K. Quantitative analysis of hemin-induced neutrophil extracellular trap formation and effects of hydrogen peroxide on this phenomenon. *Biochem Biophys Rep.* 2017 Jul 24, 11, 147-153.
41. Kono M.; Saigo K.; Takagi Y.; Takahashi T.; Kawauchi S.; Wada A.; Hashimoto M.; Minami Y.; Imoto S.; Takenokuchi M.; Morikawa T.; Funakoshi K. Heme-related molecules induce rapid production of neutrophil extracellular traps. *Transfusion.* 2014 Nov, 54(11), 2811-9.
42. Chen G.; Zhang D.; Fuchs TA.; Manwani D.; Wagner DD.; Frenette PS. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood.* 2014 Jun 12, 123(24), 3818-27.
43. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J Innate Immun.* 2018, 10(5-6), 414-421.
44. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018 Feb, 18(2), 134-147.
45. Nnah IC.; Wessling-Resnick M. Brain Iron Homeostasis: A Focus on Microglial Iron. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Nov 23, 11(4), 129.
46. Ward RJ.; Zucca FA.; Duyn JH.; Crichton RR.; Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014 Oct, 13(10), 1045-60.
47. Liu JL.; Fan YG.; Yang ZS.; Wang ZY.; Guo C.; Liu JL. et al. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Implications. *Front Neurosci.* 2018 Sep 10, 12, 632.
48. Merad M.; Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun, 20(6), 355-362.
49. Gómez-Rial J.; Rivero-Calle I.; Salas A.; Martínón-Torres F. Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infect Drug Resist.* 2020 Jul 22, 13, 2485-2493.
50. Ackermann M.; Verleden SE.; Kuehnel M.; Haverich A.; Welte T.; Laenger F.; Vanstapel A.; Werlein C.; Stark H.; Tzankov A.; Li WW.; Li VW.; Mentzer SJ.; Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9, 383(2), 120-128.
51. Xu X.; Han M.; Li T.; Sun W.; Wang D.; Fu B.; Zhou Y.; Zheng X.; Yang Y.; Li X.; Zhang X.; Pan A.; Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 May 19, 117(20), 10970-10975.
52. Lang FM.; Lee KM.; Teijaro JR.; Becher B.; Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol.* 2020 Aug, 20(8), 507-514.
53. Alam MZ.; Devalaraja S.; Haldar M. The Heme Connection: Linking Erythrocytes and Macrophage Biology. *Front Immunol.* 2017 Jan 24, 8, 33.
54. Kapellos TS.; Bonaguro L.; Gemünd I.; Reusch N.; Saglam A.; Hinkley ER.; Schultze JL. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019 Aug 30, 10, 2035.