

Transfusion-iron overload and ferroptosis. Author's view.

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井本, しおん, IMOTO, Shion メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20608/00001043

論文紹介

輸血後鉄過剰症とフェロトーシス：自著論文の紹介

井本 しおん¹⁾

Transfusion-iron overload and ferroptosis. Author's view.

Shion IMOTO¹⁾

要旨

鉄過剰症は輸血依存患者の生命予後を悪化させる重要な問題である。輸血後鉄過剰症では、マクロファージに対するヘム鉄負荷が病態の中心となる。著者らは、ヘム鉄によって誘導されるマクロファージの細胞死が鉄依存性細胞死・フェロトーシスに合致することを見出し、Transfusion and Apheresis Science に論文報告した。論文の要点を、著者の見解を含めて紹介する。

キーワード：輸血後鉄過剰症、マクロファージ、ヘミン、フェロトーシス、鉄キレート剤

Abstract

Iron overload is a major issue for transfusion-dependent patients. Macrophages and heme iron play a central role in iron overload due to transfusion. We found that hemin-induced macrophage cell death is consistent with ferroptosis, an iron-dependent non-apoptotic cell death. Our results were recently published in "Transfusion and Apheresis Science". In the present report, I summarize the paper with my personal insight.

Key words: transfusion iron overload, macrophages, haemin, ferroptosis, iron chelators

1) 保健科学部医療検査学科

はじめに

著者は血液内科医として30年余り血液疾患の診療に携わってきた。血液疾患の患者にとって輸血はQOL (quality of life: 生活の質) 維持に不可欠である。特に、抗がん剤や移植の適応とならない高齢者では、輸血が唯一の頼りとなる。しかし、長期間の輸血は鉄過剰症をもたらし、患者の生命予後を悪化させる¹⁾。鉄過剰症の治療には鉄キレート剤が有効である。日本では経口鉄キレート剤デフェラシロクス (エクジェイド) が2008年に承認され輸血後鉄過剰症の第一選択薬となっている。しかしながら、高齢の患者では腎障害や消化器系への副作用のため、継続できなくなることが少なくない。

著者は、輸血後鉄過剰症の病態を明らかにし、鉄キレート剤に代わる治療法の開発に繋げたい、との思いで研究を続けてきた。このたび、研究成果をTransfusion and Apheresis Science 誌に英文論文として発表することができた²⁾。共同研究者の方々、そして研究を手伝ってくれた歴代卒業研究ゼミ学生達への感謝を込めて、論文内容要約を日本語で紹介させていただく。引用文献は学生に配慮し、無料閲覧でき、なるべく日本語のものを選択した。

紹介論文²⁾の解説

輸血後鉄過剰症は、長期輸血依存患者にとって重要な副作用である。輸血後鉄過剰症は、鉄代謝異常による遺伝性ヘモクロマトーシスと発症機序が異なっている。遺伝性ヘモクロマトーシスはヘプシジンの鉄調節機構が障害されるため腸管からの鉄吸収が亢進し、吸収された鉄 (トランスフェリン結合鉄あるいは非結合鉄) が肝臓をはじめ様々な臓器に負荷されることによって起きる。一方、輸血後鉄過剰症では、鉄はヘム鉄としてまずマクロファージ・網内系に負荷され、マクロファージの処理能力を超えると実質臓器への鉄負荷が起きる。したがって、輸血後鉄過剰症の治療においては、マクロファージ

へのヘム鉄負荷が重要なターゲットである。

また、近年注目を集めている ferroptosis は、細胞内での過酸化反応の進行によってもたらされる非アポトーシス細胞死であり³⁾、鉄の存在によって促進される。鉄過剰症による細胞傷害に ferroptosis がどの程度関与しているのかは、治療方法を考える上で重要である。

著者らは、マクロファージに対するヘム鉄の細胞傷害作用をヒト単球系培養細胞 THP-1 とヘミンを用いて検討し、1) ヘミンが THP-1 細胞の non-apoptotic 細胞死を誘導すること、2) ヘミンによる細胞死は ferroptosis 誘導剤で増強されること、3) 鉄キレート剤または ferroptosis 阻害剤で抑制できること、を示すことができた。したがって、ヘミンによる THP-1 の細胞死誘導は ferroptosis に合致していると言える。

以上の結果は、鉄キレート剤と ferroptosis 阻害剤を組み合わせることで、より少量の鉄キレート剤でも治療効果が得られる可能性を示唆している。実現すれば、従来は副作用で鉄キレート剤をやむなく中止した患者でも治療を継続でき、生命予後を改善できるようになることが期待できる。

フェロトーシス研究：今後への期待

鉄代謝の研究は、ヘプシジンの発見によって21世紀に入ってから急速に発展した^{4) 5)}。鉄不足や鉄過剰による疾患、なかでも慢性炎症に伴う貧血の病態は、ヘプシジンの発見によって初めて合理的に説明できるようになった⁴⁾。最近では、鉄が直接原因ではない疾患・病態においてもフェロトーシスの関与が注目されつつある。

フェロトーシスと癌との関連は、現在最も注目されている領域である。鉄による細胞傷害と発癌への関与は以前から指摘されていた⁶⁾。発癌だけでなく、癌の進行や治療抵抗性にもフェロトーシスの関与が考えられている⁷⁾。また、癌抑制遺伝子 p53 がフェロトーシスへの感受性を高めることで発癌を

抑制している、という論文も報告されている 8)。

フェロトーシスは、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患においても注目されている^{9) 10)}。従来の鉄キレート剤では治療効果不十分であり、新たな治療方法が模索されている。

フェロトーシスの研究は、癌、認知症などに対する新たな治療法開発に繋がる可能性がある。フェロトーシス研究のさらなる進展に期待したい。

文献

- 1) 小澤敬也. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド : 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究 (平成20年度) .
<https://www.jichi.ac.jp/zoketsushogaihan/tetsufinal.pdf>, (参照 2019-02-15) .
- 2) 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. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018, vol. 57, no. 4, p. 524-531.
- 3) 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, p. 1060-72.
- 4) 高後裕, 生田克哉. 慢性炎症と貧血—鉄代謝ホルモン ヘプシジン. *日本内科学会雑誌*. 2005, vol. 94, p. 1158-1164.
- 5) 川端浩. 鉄代謝研究の進歩. *臨床血液*. 2017, vol. 58, no. 10, p. 1864-1872.
- 6) 大竹孝明, 生田克哉, 高後裕. 鉄代謝の臨床鉄欠乏と鉄過剰: 診断と治療の進歩 IV 最近の話題 2. 鉄と発癌. *日本内科学会雑誌*. 2010, vol. 99, p. 1277-1281.
- 7) Lu B.; Chen XB.; Ying MD.; He QJ.; Cao J.; Yang B. The Role of Ferroptosis in Cancer Development and Treatment Response. *Front Pharmacol*. 2018, vol. 8, article 992.
- 8) Jiang L.; Kon N.; Li T.; Wang SJ.; Su T.; Hibshoosh H.; Baer R.; Gu W. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*. 2015, vol. 520, p. 57-62
- 9) Liu JL.; Fan YG.; Yang ZS.; Wang ZY.; Guo C. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Implications. *Front Neurosci*. 2018, vol. 12, article 632.
- 10) Belaidi AA.; Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem*. 2016, vol. 139 Suppl. 1, p. 179-197.