

【トピックス】

エリスロフェロン*

本田浩一** 森川友喜**

はじめに

鉄は造血過程で不可欠の必須元素である。血液中に存在する鉄は少なく、造血に利用される鉄の大部分は網内系細胞や肝臓に貯蔵された再利用鉄である。造血亢進など生体内で鉄需要が増加すると、貯蔵鉄の再利用や腸管からの鉄吸収が促進される。この過程で、鉄は網内系細胞や肝細胞、腸上皮細胞に共通に発現するフェロポーチンを介して血液中に供給される。フェロポーチンの発現はヘプシジンの制御を受けるが、さらにヘプシジンは赤芽球から分泌されるエリスロフェロンの調節を受けることが明らかとなった。本稿では、造血・鉄代謝におけるエリスロフェロンの作用を中心に概説する。

I 鉄の動態と鉄代謝調節因子

鉄は赤血球の成熟、ヘモグロビン合成に不可欠の必須元素である。血液中の鉄は約3 mgである。1日に吸収される鉄は約2 mg、腸上皮の脱落から消失する鉄は1~2 mgのため、体内で利用される鉄の多くは貯蔵鉄となる。鉄の約70%はヘモグロビン鉄として赤血球に存在し、残りの鉄はマクロファージなどの網内系細胞や肝細胞に貯蔵されている。

腸上皮細胞刷子縁膜から吸収される三価鉄イオ

ン(Fe^{3+})は、二価鉄イオン(Fe^{2+})に変換され divalent transporter 1 (DMT1) を介して吸収される。 Fe^{2+} は、腸上皮細胞側底膜に存在するフェロポーチンから体内(血液中)へ輸送される。このフェロポーチンはマクロファージなどの網内系細胞や肝細胞にも共通に発現し、各細胞内貯蔵鉄の血液中への排出経路となっている(図1)。網内系細胞や幹細胞は鉄過剰時などにトランスフェリン受容体1 (TFR 1) を介して Fe^{3+} を細胞内に取り込み、フェリチンとして貯蔵する。貯蔵された鉄は鉄需要が高まったときに、フェロポーチンを介して血液中へ輸送される(図1)。

フェロポーチンの発現には低酸素誘導因子やヘプシジン25が関与する。ヘプシジン25は、フェロポーチンの機能や発現調節を行うペプチドホルモンである。フェロポーチンはヘプシジン25と結合すると細胞内に取り込まれて分解されるため、ヘプシジン25はフェロポーチンの負の調節因子である(図1)。

ヘプシジン25は肝臓で産生され、鉄過剰、炎症性サイトカイン[インターロイキン 1β (IL- 1β) や IL-6] の作用により産生が亢進する。一方、低酸素状態や鉄利用の亢進、慢性肝障害などが生じるとヘプシジン25が低下する。さらにヘプシジン25の直接的調節因子としてエリスロフェロンが同定された(図1)^{1,2)}。

* Erythroferrone

key words: 鉄代謝, 貧血, ヘプシジン

** 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門 HONDA Hirokazu, MORIKAWA Yuuki
(〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8)

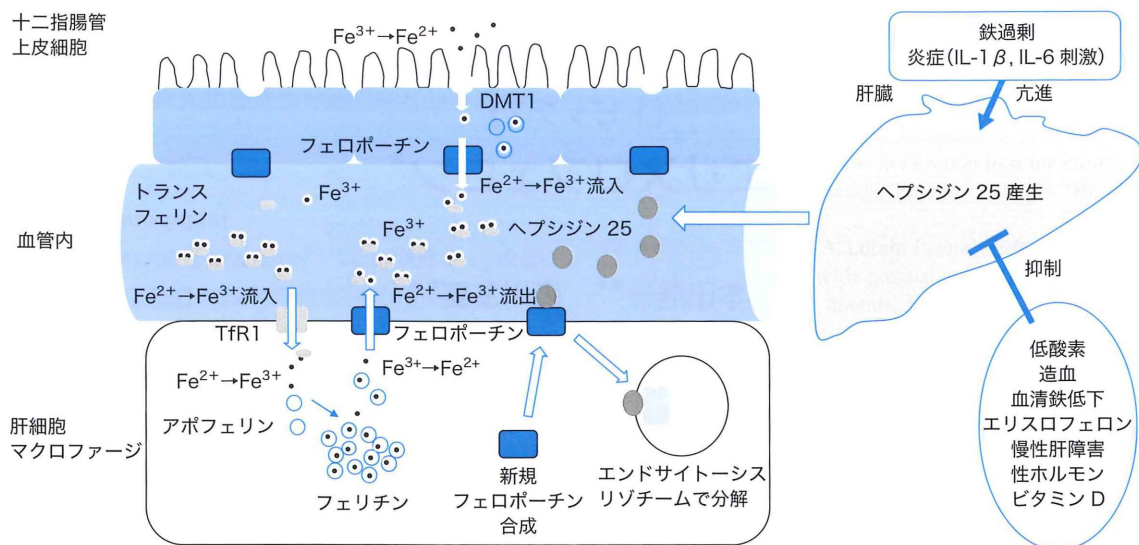


図1 鉄代謝と鉄調節因子

DMT1: divalent metal transporter 1

II エリスロフェロン

エリスロフェロン遺伝子は *FAM132b* としてコードされ、ヘプシジン25代謝にかかわるホルモンである。Kautzらは、マウスを用いた動物実験で、瀉血や赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の造血刺激により骨髄や脾臓においてエリスロフェロンの発現が亢進し、赤芽球から産生されることを報告した³⁾。エリスロフェロンは、造血過程で鉄需要の亢進に反応するがごとく分泌量が増加し、貯蔵鉄の利用や鉄吸収亢進のためにヘプシジン25を抑制する作用を有する。エリスロフェロンノックダウンマウスモデルに炎症を惹起させると、ヘプシジン25の産生亢進から機能性鉄欠乏を呈して貧血が遷延するが、エリスロフェロン産生が正常な野生型マウスでは、早期に貧血が改善することが報告されている⁴⁾。このことから、エリスロフェロンは機能性鉄欠乏を合併した貧血の改善に重要な役割を果たしていると考えられる。

一方、*FAM132b* はすでに骨格筋から産生されるマイオネクチンの遺伝子コードとしても同定されている^{5,6)}。マイオネクチンは食事や運動の影響を受けて増加し、脂質・脂肪代謝に関係する。これまでに赤芽球由来のエリスロフェロンと骨格筋

由来のマイオネクチンに関する直接的な比較検討はされていないが、きわめて類似しているか同一のホルモンと考えられている。

しかし、マウスのマイオネクチン濃度はエリスロフェロン濃度に比べて、アッセイ系の違いが影響しているのであろうが、きわめて高値である。われわれの検討では、血液透析患者のESA投与前のエリスロフェロン濃度には個体差があり、ラビット抗ヒト-エリスロフェロンモノクローナル抗体を用いたサンドウィッチイムノアッセイでは、0.1~100 ng/mL程度の差が認められている。このことから、生体内における定常状態でのエリスロフェロンの役割や鉄代謝調節以外の作用について不明な点が残されている。エリスロフェロンノックダウンマウスは、野生型マウスと比べて糖代謝や脂質パラメータの変化がないことが示されているが⁷⁾、このマウスにおけるマイオネクチン濃度やマイオネクチン作用の有無について検討が必要であろう。

III CKD患者におけるESA療法とエリスロフェロン、ヘプシジン

これまでの検討では、ESA非投与下で貧血が保

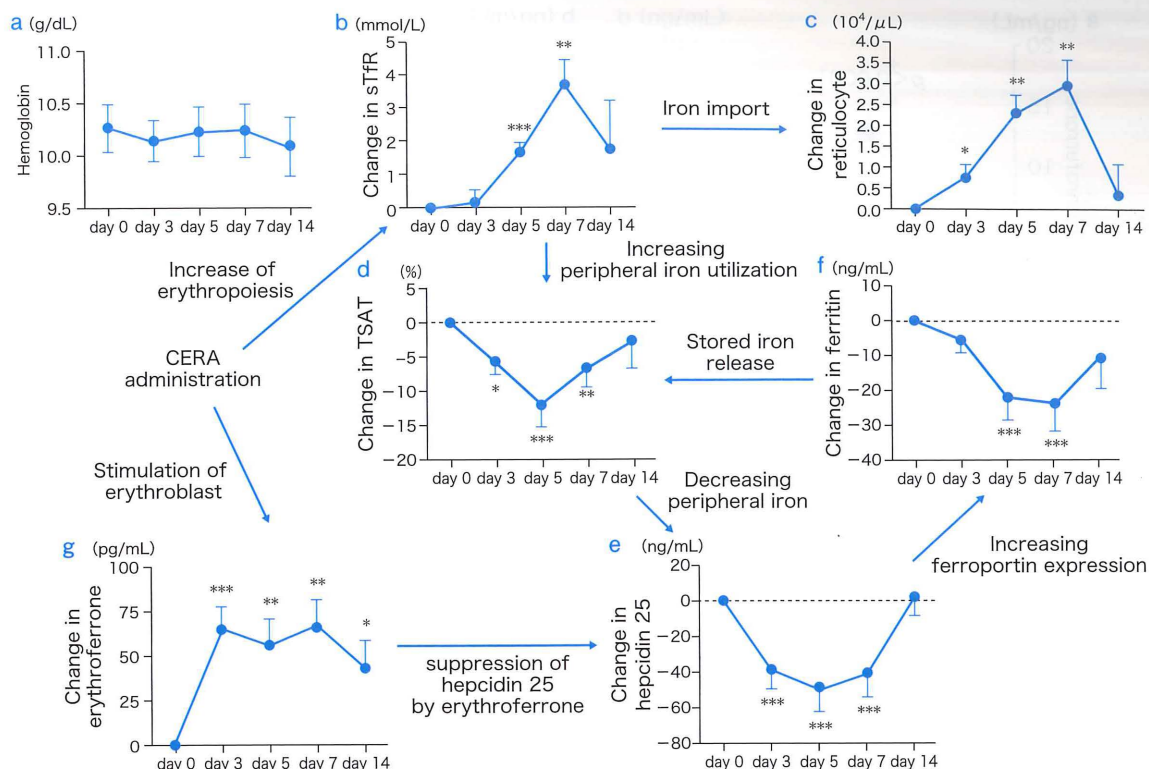


図2 ESA投与後の造血・鉄代謝マーカーの挙動

a : hemoglobin, b : soluble Tf receptor, c : reticulocytes, d : transferrin saturation, e : hepcidin 25,

f : ferritin, g : erythroferrone

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. baseline

たれる CKD 患者では、ESA 療法中の CKD 患者よりもエリスロフェロン濃度が高いことが確認されている⁸⁾。この結果は、内因性 EPO の刺激が残存し、造血が持続している結果を反映していると考えられる。

貧血治療に ESA 療法が必要な CKD 患者では、ESA 投与後数時間で血液中に存在する鉄の総量と同等量が造血に利用されるため、造血を維持するためには有効な貯蔵鉄の再利用が必要となる。この造血過程で、貯蔵鉄のパラメータはダイナミックに変動する (図 2)^{8,9)}。

エリスロフェロン濃度は ESA 投与により増加する。図 3 にダルベエポエチンとエポエチン β ベゴル (CERA) 投与後のエリスロフェロンの挙動を示すが、ESA の半減期に依存して投与前値に減少することがわかる^{8,10)}。ESA の刺激に対しエリ

スロフェロン値の変化量が多い例ではヘプシジン 25 値の抑制が大きく、またフェリチン値の減少が認められる (図 4)。この現象から、とくに長時間作用型 ESA 療法では、エリスロフェロン産生を増加させてヘプシジンを抑制し、貯蔵鉄利用を亢進させることで持続的な造血を維持していると考えられる。一方、エリスロフェロンノックダウンモデルにおいても、持続的に短時間作用型 ESA 投与すると野生型モデルと同等の造血が起こることが報告されている。このモデルでは造血に伴い貯蔵鉄が減少し、その結果、ヘプシジン 25 の抑制が生じている⁷⁾。ヘプシジン 25 が低い環境ではヘモグロビン合成に必要な鉄の供給がされやすくなり、造血が維持されたのであろう。この結果からは、CKD 患者の ESA 療法下でもヘプシジン 25 がある程度抑制されている場合には、造血にエリス

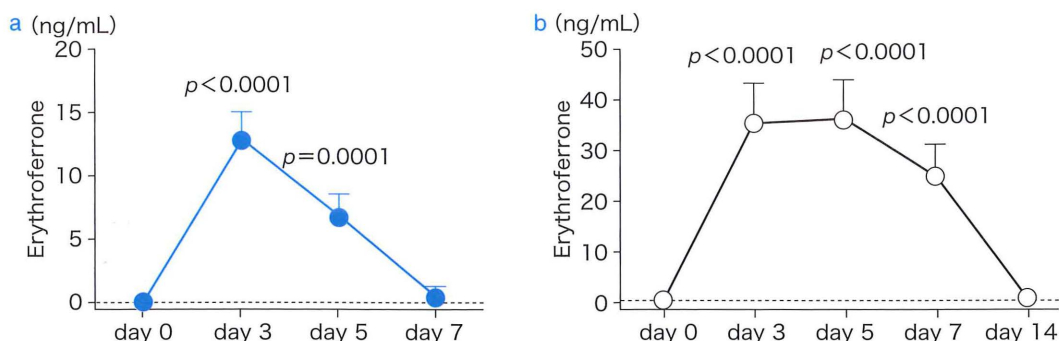


図3 ダルベエポエチン α とエポエチン β ペゴル (CERA) 投与後のエリスロフェロンの推移

a: ダルベエポエチン- α , b: CERA

エリスロフェロンはラビット抗ヒト-エリスロフェロンモノクローナル抗体を用いたサンドウィッチ免疫アッセイで測定。

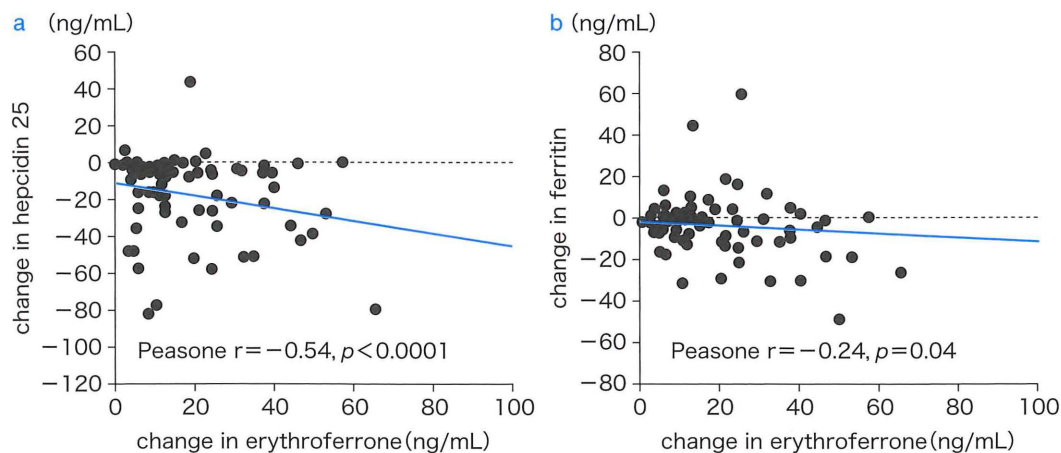


図4 エリスロフェロンの変化量とヘプシジン 25, フェリチンの変化量の関係

ESA 投与後 3 日目のエリスロフェロンとヘプシジン 25, フェリチン変化量で比較すると, エリスロフェロンの増加量はヘプシジン 25 とフェリチンの低下量に有意に相関する (未投稿データ)。

ロフェロン産生亢進は必須ではないと思われる。

長時間作用型 ESA において, ESA の投与量と ESA 投与後のエリスロフェロンの変化量との関係を検討すると, 必ずしもエリスロフェロンが予想どおりに増加しない結果が得られている。ESA の投与量が低～中等量まではエリスロフェロンは増加するが, 高用量ではエリスロフェロンの増加率が乏しくなる (図 5)。この現象は, 2つの機序が推測される。一つは, 貯蔵鉄量が相対的に少なく, ヘプシジン 25 が比較的抑制されている場合である。ESA 量が多い場合, 鉄代謝が亢進するため

ヘプシジン 25 の絶対値が低下する。その結果, エリスロフェロン値に見合ったヘプシジン 25 の抑制反応が低下すると考えられる。この仮説は, ESA の造血シグナルに対する赤芽球からのエリスロフェロン産生亢進がヘプシジン 25 低値から制御されるフィードバック機構の存在を示すものである。もう一つは, ESA の反応性低下の一因となる可能性である。ESA 投与量に相応するヘモグロビン値の増加が得られない, あるいはヘモグロビン値の増加が認められても ESA 用量が多くなる場合の原因として, 赤芽球からのエリスロフェ

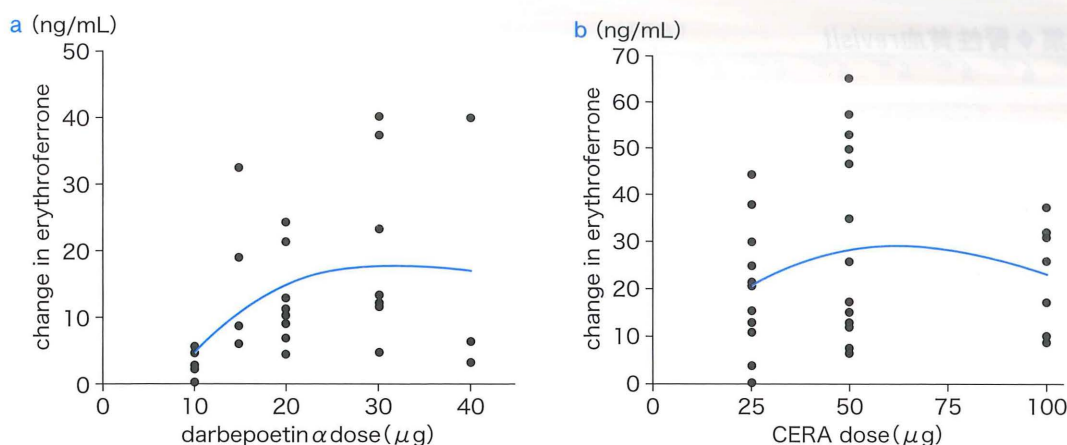


図5 ダルベエポエチン α とエポエチン β ペゴル (CERA) 投与量とエリスロフェロン増加量の関係 (ESA 投与後3日目の増加量) (未投稿データ)

ロンの産生・分泌低下が関係するのかもしれない。いずれにしても、これらの仮説はまだ十分に検証されておらず、詳細は明らかではない。

■ おわりに

本稿では造血過程におけるエリスロフェロンの役割、ESA療法中のエリスロフェロンの挙動などを中心に概説した。エリスロフェロンは造血・鉄代謝において重要な役割を果たしていると考えられるが、いまだに不明な点が残されている。今後のさらなる解明が待たれる。

文 献

- 1) Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW : Hpcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* **127** : 2809-2813, 2016
- 2) Ganz T : Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radic Biol Med* **133** : 69-74, 2019
- 3) Kautz L, Jung G, Valore EV, et al : Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* **46** : 678-684, 2014
- 4) Kautz L, Jung G, Nemeth E, et al : Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* **124** : 2569-2574, 2014
- 5) Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, et al : Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem* **287** : 11968-11980, 2012
- 6) Gamas L, Matafome P, Seica R : Irisin and Myonectin Regulation in the Insulin Resistant Muscle : Implications to Adipose Tissue : Muscle Crosstalk. *J Diabetes Res* **2015** : 359159, 2015
- 7) Coffey R, Sardo U, Kautz L, et al : Erythroferrone is not required for the glucoregulatory and hematologic effects of chronic erythropoietin treatment in mice. *Physiol Rep* **6** : e13890, 2018
- 8) Honda H, Tanaka K, Michihata T, et al : Erythropoiesis stimulating agents are associated with serum fibroblast growth factor 23 metabolism in patients on hemodialysis. *Clin Kidney J*, 2020 (in press)
- 9) Honda H, Kobayashi Y, Onuma S, et al : Associations among Erythroferrone and Biomarkers of Erythropoiesis and Iron Metabolism, and Treatment with Long-Term Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients on Hemodialysis. *PLoS One* **11** : e0151601, 2016
- 10) Honda H, Hosaka N, Ganz T, et al : Iron Metabolism in Chronic Kidney Disease Patients. *Contrib Nephrol* **198** : 103-111, 2019

* * *