

## 腎性貧血 Medical Science Letter

## ヘプシジンは、腎性貧血における鉄利用率低下の重要なメディエーターです

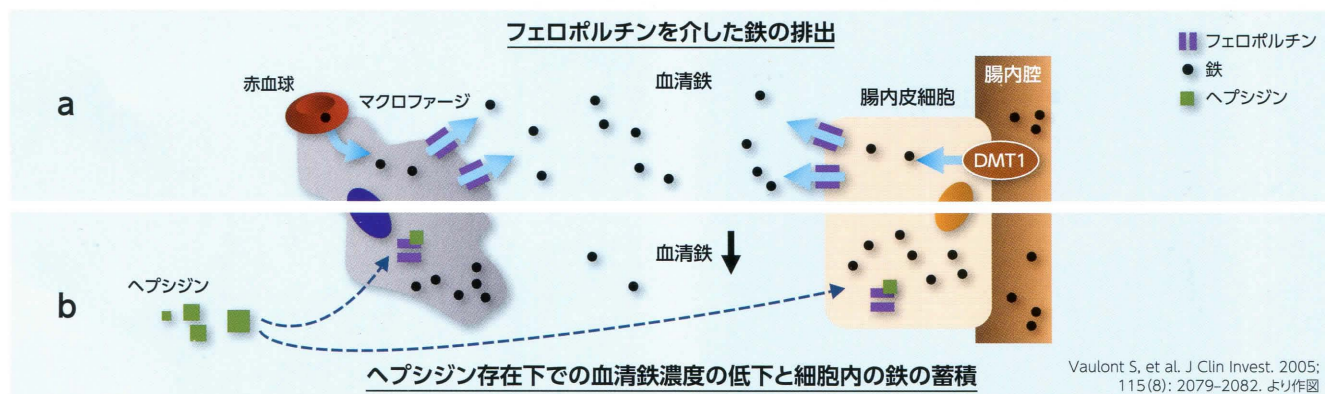
## Message

腎性貧血治療において鉄利用率を意識することは非常に重要です。  
ヘプシジンは鉄の再利用および消化管からの鉄吸収量を調節し、鉄利用率の低下に重要な関与をします。

編集協力 本田 浩一 先生 昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 教授

## ヘプシジンはフェロポルチンの発現低下を介し、血清鉄濃度を低下させる

図1 フェロポルチンとヘプシジンによる血清鉄濃度の制御

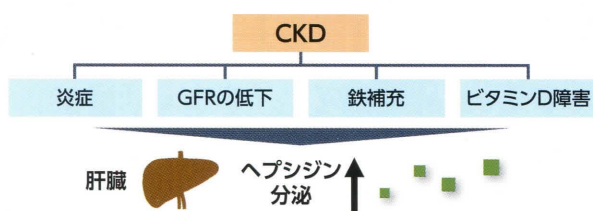


造血に利用される血清鉄の濃度は、マクロファージ等の網内系や、腸内皮細胞からの分泌により維持されています。鉄は、細胞膜表面のタンパク質であるフェロポルチンを通じて血清へ移動するため、フェロポルチンの発現量が低下すれば、血清鉄濃度は低下し、細胞内に鉄が集積します(図1a)<sup>1)</sup>。

ヘプシジンは、フェロポルチンの発現を制御するアミノ酸ホルモンです。ヘプシジンがフェロポルチンに結合すると、フェロポルチンには細胞内に取り込まれ、ライソゾームで分解されます。結果的に細胞膜表面のフェロポルチンの量が低下し、血清鉄濃度は低下します(図1b)<sup>1)</sup>。

## CKDではヘプシジン発現が亢進し、鉄利用率が低下する

図2 CKDの病態におけるヘプシジン発現の亢進



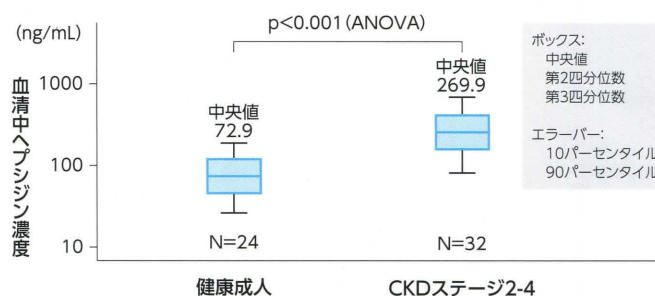
Panwar B, and Gutiérrez OM. Semin Nephrol. 2016; 36(4): 252-261. より改変

CKDでは様々な要因でヘプシジンの発現が亢進し、鉄利用率が低下します(図2)<sup>2)</sup>。本邦における鉄剤の効能又は効果は鉄欠乏性貧血ですが、鉄が欠乏している腎性貧血の治療においても鉄の補充は重要な治療選択肢です。しかし腎性貧血では、鉄利用率の低下により鉄が細胞や臓器に蓄積する可能性も示されています<sup>2)</sup>。ESA投与下で目標ヘモグロビン(Hb)値が維持できない患者への鉄補充療法では、鉄利用率を低下させる病態が認められないことを確認するようにしてください。鉄利用率を低下させる病態が認められる患者では、慢性炎症等の存在が想定されるため、十分に病態を検証し、鉄補充の適否について慎重に判断する必要があります。

CKDでは保存期からヘプシジンが有意に上昇するとの報告もあることから(図3)<sup>3)</sup>、腎性貧血治療においてはCKDのステージを問わず、患者の鉄利用率を意識することが非常に重要であることが伺えます。

ESA: 赤血球造血刺激因子製剤, Erythropoiesis Stimulating Agent  
HIF: 低酸誘導因子, Hypoxia Inducible Factor

図3 健康成人とCKD患者の血清中のヘプシジン濃度(海外データ)



目的: 健康成人およびCKD患者の血清中ヘプシジン濃度を検討した  
方法: 血清中ヘプシジン濃度をELISA法により測定した

Zaritsky J, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4(6): 1051-1056. より改変

## おわりに

ヘプシジンは鉄利用率の制御のメディエーターであり、鉄利用率低下の病態を理解する上で非常に重要です。

近年の研究ではHIF経路がヘプシジン発現を制御する可能性も示されており<sup>4)</sup>、今後の研究が期待されます。

1) Vaulont S, et al. J Clin Invest. 2005; 115(8): 2079-2082.

2) Panwar B, and Gutiérrez OM. Semin Nephrol. 2016; 36(4): 252-261.

3) Zaritsky J, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4(6): 1051-1056.

4) Peyssonnaud C, et al. J Clin Invest. 2007; 117(7): 1926-1932.