

＜シンポジウム (1)—5—1＞鉄と神経疾患

中枢神経系における鉄代謝

吉田 邦広

(臨床神経 2012;52:943-946)

Key words : 鉄代謝, 血液—脳関門, アストロサイト, 酸化ストレス, 鉄キレート療法

はじめに

生体内での鉄代謝を中心的に担うのは4種類の細胞である (Fig. 1)。1つ目は食餌中の鉄の吸収を担う小腸粘膜上皮細胞である。生体には能動的に鉄を体外へ排泄する仕組みがないため、体内の鉄量は主として小腸粘膜からの鉄吸収量により調節されている¹⁾²⁾。2つ目は吸収された鉄を貯蔵し、必要に応じて流血中に鉄を供給する肝細胞である。3つ目はヘモグロビン鉄として鉄を利用する赤血球である。生体内の鉄の約65~75%がヘモグロビン鉄として存在する。4つ目は老朽化した赤血球を破碎して鉄を取り出し、再利用する網内系のマクロファージである。これらの細胞による鉄の吸収、貯蔵、排泄、および細胞間移送にはさまざまな鉄代謝関連蛋白が関与している¹⁾²⁾。中でも近年、注目されるのはヘプシジン (hepcidin) である。ヘプシジンは主として肝細胞で産生され、鉄排泄蛋白であるフェロポルチン (ferroportin) と結合し、その発現量を制御することにより、結果的に小腸粘膜細胞、肝細胞、網内系マクロファージからの鉄の排泄を抑制している (Fig. 1)¹⁾。

1) 中枢神経系における鉄代謝

a) 鉄の分布と機能

成人脳の鉄含量は約60mgとされる。部位別では淡蒼球、赤核、黒質、被殻、など錐体外路系に多い。細胞レベルでは鉄はオリゴデンドロサイトに多くふくまれ、次いで神経細胞、ミクログリアが続き、アストロサイトには少ない。一般に加齢にともない、脳の鉄含量は増加する。

脳における鉄の機能は多岐にわたる。鉄はミトコンドリア電子伝達系の主要構成成分である複合体I~IIIの鉄—硫黄中心 (iron-sulfur center) やシトクロム類にふくまれ、電子伝達体として働く。また、鉄含有酵素 (あるいは補酵素) として、TCA回路の機能維持、髄鞘の形成、核酸の生合成、種々の神経伝達物質の生合成と代謝、などに関与する。

b) 脳内での鉄の移送

脳内への鉄供給は、主として血中のトランスフェリン鉄 (transferrin- Fe^{3+} , Tf- Fe^{3+}) が血液—脳関門を越えて、脳内

に運ばれることによる。血液—脳関門は血管内皮細胞、基底膜、血管周囲細胞、およびアストロサイトの足突起から構成される強固なバリアである^{1)3)~5)}。脳内への鉄供給の最初のステップは血中 Tf- Fe^{3+} が血管内皮細胞のトランスフェリン受容体 (transferrin receptor 1, TR1) に結合することである。Tf- Fe^{3+} —TR1 結合体はエンドソームを形成し、血管内皮細胞の細胞質内に取り込まれる。エンドソーム内では酸性環境下で鉄が Tf から遊離する⁴⁾⁵⁾。ただし、この後、どういう機序で血管内皮細胞から脳実質内へ鉄が供給されるのか、については大きく2つの仮説がある (Fig. 2)^{3)~5)}。すなわち、エンドソーム内の遊離鉄が DMT1 (divalent metal transporter 1) により細胞質内へ移送され、さらにフェロポルチンにより血管内皮細胞から脳実質内へ放出されるという説 (Fig. 2A)³⁾ と遊離鉄がエンドソーム内に留まったまま基底膜側に移動して脳実質内に放出されるという説 (Fig. 2B)⁴⁾ である。

血管は周囲をアストロサイトの足突起に取り巻かれているため、脳実質内に放出された鉄 (Fe^{2+}) は、すぐさまアストロサイト足突起の細胞膜上に発現する膜結合型セルロプラスミン (glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored ceruloplasmin) により Fe^{3+} に酸化され、再度、脳実質内の Tf と結合する。一部の Fe^{2+} (Fe^{3+} も?) は ATP やクエン酸、アスコルビン酸などと結合する (これらは non-transferrin-bound iron, NTBI と総称される)^{3)~5)}。アストロサイトやオリゴデンドロサイトなどの非神経細胞は TR1 を発現していないため、主に NTBI を取り込むものと推察される^{3)~5)}。

神経細胞は細胞表面の TR1 を介して、Tf- Fe^{3+} を取り込む^{3)~5)}。神経細胞内ではエンドソーム内の Tf- Fe^{3+} —TR1 結合体から鉄を細胞質内に放出するのに DMT1 が働いている。また神経細胞は細胞膜上の DMT1 や TCT (trivalent cation transporter) を介して NTBI も取り込むものと推察される。神経細胞内で利用されない鉄はフェリチン鉄として細胞内に貯蔵されるか、フェロポルチンを介して細胞外へ放出される。脳からの鉄の排泄に関しては、脳脊髄液を介するルートとクモ膜下の血管から血流中へ戻るルートの2つが考えられる⁴⁾⁵⁾。

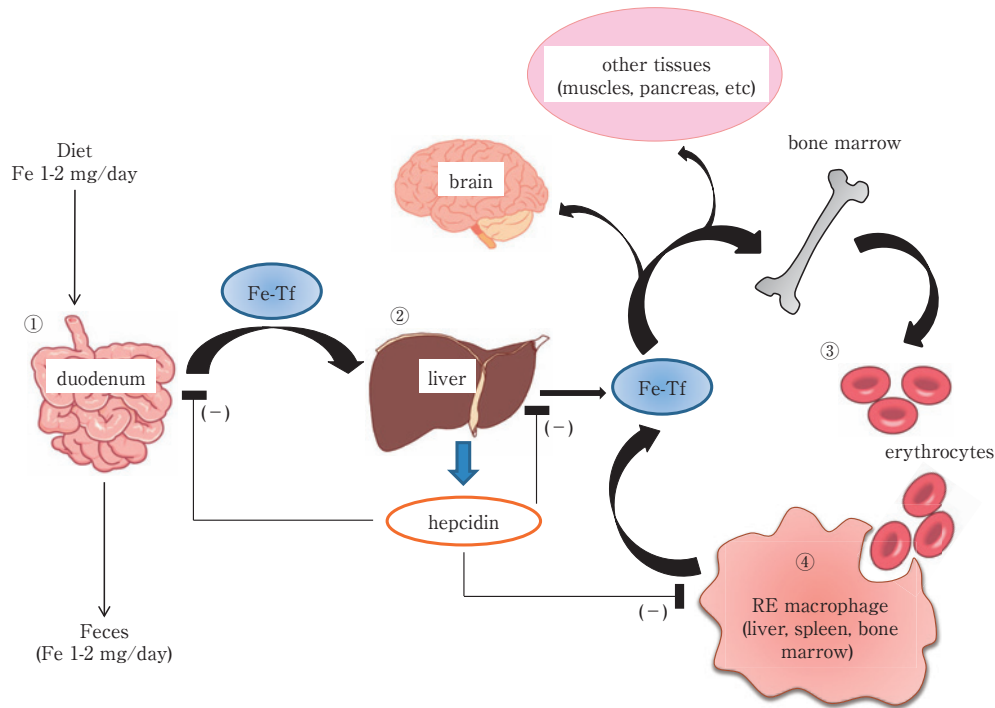


Fig. 1 Overview of systemic iron metabolism¹⁾.

About 1-2 mg of iron is absorbed through the duodenum and proximal jejunum per day, and the same amount of iron is excreted. There are four cell types that have specific functions in iron metabolism; they are duodenal enterocytes (①), hepatocytes (②), erythroid cells (③), and reticuloendothelial macrophages (④). In these cells, iron absorption, storage, and export are critically regulated by several iron-metabolism proteins, including hepcidin. Hepcidin is a negative regulator on the iron exporter, ferroportin, which is located on the membrane of iron-exporting cells such as duodenal enterocytes, hepatocytes, and reticuloendothelial macrophages.

2) 神経疾患と鉄代謝異常

神経疾患と鉄代謝異常の関連が問題となるのは、ほとんどのばあい、鉄の不足ではなく、鉄の過剰沈着である⁵⁾⁶⁾。鉄沈着をきたす神経疾患には、一次的な鉄代謝関連蛋白遺伝子の異常により生じる疾患群（パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、無セルロプラスミン血症、ニューロフェリチノパチー、など）と鉄代謝関連蛋白遺伝子の異常症ではないものの、病的プロセスの発現・進展に局所的な鉄沈着や鉄代謝関連蛋白の増減が関与すると推察される疾患群（Alzheimer病、Parkinson病、など）に大別される。これらの疾患では神経細胞傷害機序の一つとして、過剰鉄による酸化ストレスの亢進が推察されている⁶⁾。脳は元来、酸素消費量が多い、鉄やアスコルビン酸の含量が多い、抗酸化物質が比較的少ない、など酸化ストレス傷害にさらされやすい要因を備えている⁶⁾。酸化ストレスの亢進は、フェリチンに捕捉されない細胞内鉄(Fe²⁺)が内因性の過酸化水素(H₂O₂)と反応して強力なフリーラジカルである hydroxyl radical(・OH)を産生することによる。



・OHは生体膜の脂質、蛋白、DNAと反応し、結果的に細胞膜の破綻・透過性の変化、膜受容体の不活性化、細胞内代謝酵素の不活性化、などをひきおこす。

3) 鉄沈着を標的とした神経疾患治療の可能性

輸血依存性鉄過剰症の治療薬として、デフェロキサミン(deferoxamine)に代わって経口の鉄キレート剤であるデフェリプロン(deferiprone)、デフェラシロクス(deferasirox)が使用されている⁷⁾。これらの経口鉄キレート剤をFriedreich失調症や無セルロプラスミン血症などの鉄代謝異常症に使用した報告がいくつかある^{8)~10)}。さらにParkinson病などの神経変性疾患の進行抑制を目的として、鉄キレート療法の有用性を模索する試みが多数なされている。この目的に見合うキレート剤は、Fe³⁺に対する強い親和性や安全性に加えて、経口摂取で脳への高い移行性を実現するために、低分子であり、かつ脂溶性が高いこと、が重要な要件となる⁶⁾。中枢神経系の鉄沈着を標的とした治療は、まだまだ解決すべき課題は多いが、種々の神経変性疾患の治療として魅力的なアプローチになりえる可能性を秘めている。

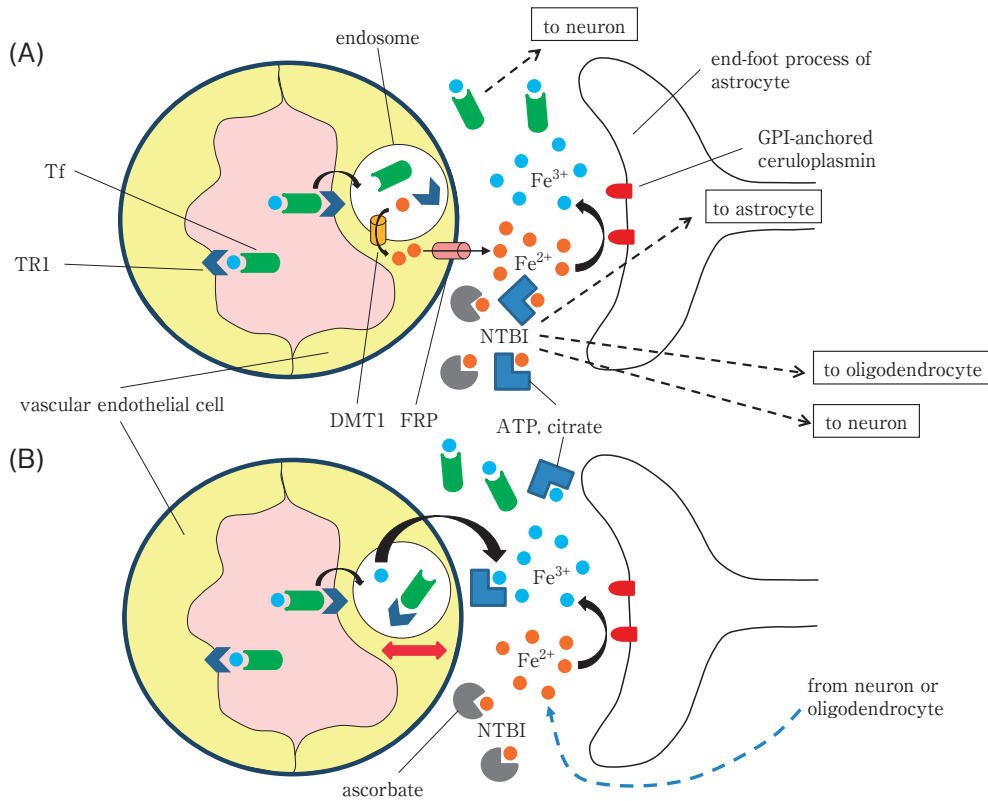


Fig. 2 Iron transport into the brain³⁾⁻⁵⁾.

The brain is separated from the systemic circulation by the blood-brain barrier. Transferrin receptor 1 (TR1) on the luminal membrane of the endothelial cells binds ferric iron (Fe³⁺)-bound transferrin (Tf-Fe³⁺), and internalizes this complex in the endosomes, where Fe³⁺ is reduced to ferrous iron (Fe²⁺) by endosomal reductases. Fe²⁺ in the endosomes is transported in the cytosol by divalent metal transporter 1 (DMT1) and then exported to the interstitial space by ferroportin (FRP) (A). GPI-anchored ceruloplasmin on the end-foot processes of astrocytes oxidizes newly released Fe²⁺ to Fe³⁺, which binds to Tf in brain interstitial fluid, and then Tf-Fe³⁺ is taken up by neurons. Alternatively, the endosomes containing TR1-Tf-Fe³⁺ complex move toward the abluminal site, where the content of the endosome is released into the brain interstitium by the action of ATP and citrate (B). In this case, the vascular endothelial cells are likely to release Fe³⁺. Neurons also take up non-transferrin-bound iron (NTBI).

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Collins JF, Prohaska JR, Knutson MD. Metabolic cross-roads of iron and copper. *Nutri Rev* 2010;68:133-147.
- 2) Andrews NC. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nature Rev Genet* 2000;1:208-217.
- 3) Rouault TA, Cooperman S. Brain iron metabolism. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:142-148.
- 4) Moos T, Rosengren Nielsen T, Skjørringe T, et al. Iron trafficking inside the brain. *J Neurochem* 2007;103:1730-1740.
- 5) Benarroch EE. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. *Neurology* 2009;72:1436-1440.
- 6) Whitnall M, Richardson DR. Iron: a new target for pharmacological intervention in neurodegenerative diseases. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:186-197.
- 7) Nick H. 鉄キレート剤—概説. 掘田知光, 押味和夫, 監修. *Iron overloadと鉄キレート療法*. 東京: メディカルレビュー社; 2007. p. 169-177.
- 8) Skidmore FM, Drago V, Foster P, et al. Aceruloplasminemia with progressive atrophy without brain iron overload: treatment with oral chelation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:467-470.
- 9) Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rötig A, et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications. *Blood* 2007;110:401-408.

10) Velasco-Sánchez D, Aracil A, Montero R, et al. Combined therapy with idebenone and deferiprone in patients with

Friedreich's ataxia. *Cerebellum* 2011;10:1-8.

Abstract

Iron metabolism in the central nervous system

Kunihiro Yoshida, M.D.

Division of Neurogenetics, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

There are four cell types that have specific functions in iron metabolism; duodenal enterocytes, hepatocytes, erythroid cells, and reticuloendothelial macrophages. In these cells, iron absorption, storage, and export are critically regulated by several iron-metabolism proteins, including hepcidin. Iron is abundant in the brain, and iron homeostasis in the brain is relatively independent from that in other tissues because of the presence of the blood-brain barrier. Iron uptake and transport in the brain depends on interactions between the vascular endothelial cells and perivascular astrocytes. Transferrin-bound iron (Tf-Fe³⁺) binds to the transferrin receptor 1 (TR1) on the luminal membrane of the endothelial cells, and then Tf-Fe³⁺-TR1 complex is internalized in the endosomes. In the acidic environment of the endosomes, iron is liberated from Tf. The mechanism by which free iron in the endosomes is exported into the interstitial space is still controversial. GPI-anchored ceruloplasmin on the end-foot processes of astrocytes oxidizes newly released Fe²⁺ to Fe³⁺, which binds to Tf in brain interstitial fluid, and then Tf-Fe³⁺ is taken up by neurons.

Iron misregulation and abnormal iron accumulation are involved in several genetic and non-genetic neurological diseases through enhanced oxidative stress. Chelation therapy could be an effective disease-modifying approach for these conditions.

(*Clin Neurol* 2012;52:943-946)

Key words: iron metabolism, blood-brain barrier, astrocyte, oxidative stress, iron chelating therapy
