

### 赤血球造血と難治性貧血

東北大学大学院医学系研究科血液内科学分野

張替 秀郎

**Key words** : 赤血球造血, 鉄, ヘム, 難治性貧血

#### はじめに

貧血は、赤血球造血の異常もしくは末梢血中への放出後の喪失もしくは崩壊により発症する。従って、貧血の病態や発症原因を理解するためには、赤血球造血の機序を把握することが重要である。本稿では最初に赤血球造血の機序を概説し、次に貧血の病態、特に鉄関連貧血を中心に紹介する。

#### 1. 赤血球造血の制御因子

##### 1) 細胞外因子

赤血球は他の血液細胞と同様に造血幹細胞から作られる。造血幹細胞から赤芽球への分化・増殖には、細胞外因子としてサイトカインなどの液性因子や造血支持細胞からのシグナルが必須である。赤血球造血において必要なサイトカインはその分化段階で異なるが、最も重要なサイトカインはエリスロポエチンである。エリスロポエチンは赤血球前駆細胞の維持・増殖に機能し、赤血球造血の恒常性に重要な役割を果たしている。その主要な産生臓器は腎臓であり、腎性貧血にエリスロポエチンの投与が有効であることは、臨床上よく知られている。

##### 2) 細胞内因子

###### (1) 転写因子

最も重要な細胞内因子は、赤血球の特異的形質の発現を誘導する転写因子である。転写因子は遺伝子の転写調節領域に結合し、その発現を制御するたんぱく質であり、造血幹細胞から赤血球への分化の過程においては様々な転写因子が協調して機能し、成熟赤血球の形成に必要な遺伝子の発現を誘導している。これらの転写因子の中で、赤血球分化に最も重要な転写因子がGATA1である。GATA1は、赤血球におけるヘム合成酵素遺伝子やグロビン遺伝子や赤血球膜蛋白遺伝子、トランスフェリン受容体などの鉄関連遺伝子といった赤血球を形成する遺伝子の転写を調節している転写因子であり、赤血球造血におけるマスター転写因子である。

###### (2) ヘム

転写因子以外に赤血球造血に機能している分子がヘムである。ヘムはポルフィリン環の中央に鉄が配位された錯体であり、グロビンと4量体を構成しヘモグロビンを形成している。従って、ヘムの主たる役割が赤血球の最も重要な機能である酸素運搬であることは言うまでもない。一方でヘムは多機能分子としても知られており、様々な酵素の活性中心やミトコンドリアのエネルギー合成に必須の分子であり、さらにDNAの転写・翻訳にも機能していることが知られている<sup>1)</sup>。このヘムによる転写調節を直接的に担っ

略歴は139頁に記載

ている転写因子がBACH1 とよばれる転写抑制因子である<sup>2)</sup>。BACH1 は、ヘムが結合していない状態では、対象となる遺伝子の転写調節部位に結合しその発現を抑制しているが、ヘムが結合すると転写調節領域から離れ、結果的に転写抑制が解除され対象遺伝子の発現が誘導される。その対象遺伝子の一つがグロビン遺伝子である。また、ヘム依存性の翻訳調節因子として知られているたんぱく質が、HRI (heme-regulated inhibitor)である。この分子はヘム非存在下では翻訳開始因子であるeIF2(eukaryotic initiation factor 2)を阻害し、グロビン遺伝子の翻訳を抑制しているが、ヘム存在下ではHRIのeIF2に対する阻害が解除され、グロビン遺伝子の翻訳が開始される。従って、ヘムはBACH1 やHRIといった因子を介してグロビン遺伝子の発現量を調節していると考えられる。ただし、ヘム合成系の遺伝子を欠損したマウスES細胞はin vitroで成熟後期の赤芽球まで分化可能であるため<sup>3)</sup>、ヘムは赤血球分化そのものを制御しているというより、グロビンの発現量をヘムの量にシンクロナイズさせ、ヘモグロビンをバランスよく合成させることが主たる役割であると推測される。

すなわち、赤血球分化の主要な細胞内因子は赤血球特異的転写因子であり、最終段階のヘモグロビン合成の適正な調節はヘムが担っていると考えられる。

## 2. 赤血球の産生と崩壊

このような細胞外、細胞内因子の働きにより、赤血球は造血幹細胞からBFU-E(Burst Forming Unit-Erythroid)、CFU-E(Colony Forming Unit-Erythroid)と呼ばれる前駆細胞を経て、前赤芽球、塩基性赤芽球、多染性赤芽球、正染性赤芽球へと分化し、脱核して網状赤血球となる。前赤芽球の段階から脱核まではおよそ3~5日間である。脱核後、網状赤血球は2~3日骨髓にとどまり、その後末梢血中へと放出される。成熟赤血球は、酸素運搬に特化した細胞であり、その

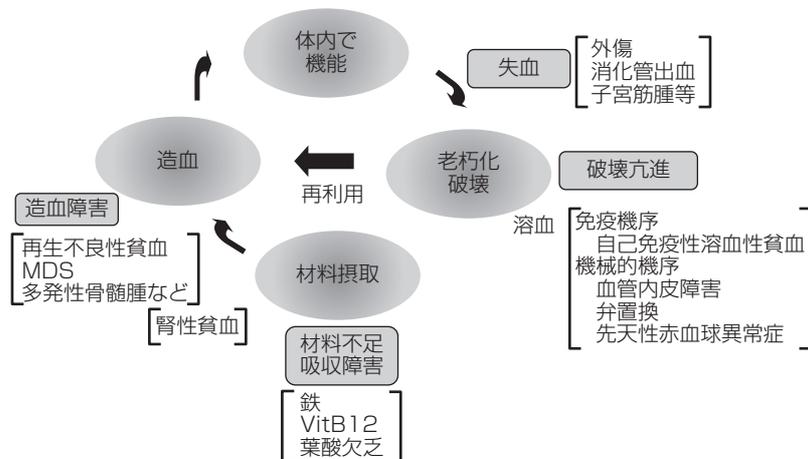
含有する蛋白質の90~95%がヘモグロビンである。赤血球に含まれる鉄の量は20 mM/Lであり、血漿中の鉄濃度が3 μM/Lであることを考えると、赤血球は極めて短期間に、実に血漿の7,000倍の濃度の鉄を取り込むことになり、短期間に大量のヘモグロビン合成がなされることが理解できる<sup>4)</sup>。

末梢血中への放出後、数百キロに及ぶ循環を繰り返し酸素の運搬を続けた赤血球には、老化と共に解糖系酵素を初めとした酵素活性の低下、細胞膜の変化、変形能の低下などの変化が生じてくる。この細胞変化により、老化赤血球は脾臓を中心として、肝臓、骨髓のマクロファージに認知され、貪食、破壊される。破壊された赤血球由来のヘムはヘムオキシゲナーゼによりビリベルジン、鉄、一酸化炭素にさらに分解され、鉄については再利用される。

## 3. 赤血球造血から見た貧血の病態

赤血球造血の異常、もしくは末梢血中への放出後の喪失もしくは崩壊により起こる病態が貧血である。貧血は、血液中のヘモグロビン濃度が低下した状態を指し、女性で12 g/dL未満、男性で13 g/dL未満がその診断基準である。

貧血を原因で大きく分けると、材料の不足、喪失・破壊の亢進、造血能の低下に分けられる。材料の不足により発症する貧血として、鉄欠乏性貧血、巨赤芽球性貧血、慢性炎症に伴う貧血などが、喪失・破壊の亢進により発症する貧血として、急性出血、溶血性貧血などが、造血能の低下による貧血として、再生不良性貧血などの造血不全症や造血器腫瘍などの腫瘍性疾患などがあげられる(図1)。このうち、鉄欠乏性貧血、腎性貧血といった頻度の高い貧血は、診断や治療が比較的容易である。一方で、骨髓での造血能の低下を原因とする貧血や溶血性貧血は頻度が低いものの専門的治療を必要とする難治性貧血である。このうち、溶血性貧血については、近年抗体薬の開発や適用拡大により、治療



張替秀郎 日本内科学会雑誌 2013より転載

図 1. 貧血の発症機序

選択が広がり予後が改善してきている。具体的には、発作性夜間血色素尿症や寒冷凝集素症に対する抗補体抗体，温式自己免疫性溶血性貧血に対する抗B細胞抗体などである。骨髄での造血機能不全を原因とする貧血のうち，造血器腫瘍による貧血は，腫瘍細胞の骨髄内占拠が原因であることから，原疾患の治療が基本となる。また，免疫学的機序による造血幹細胞の消失により発症する再生不良性貧血に対しては，免疫抑制療法もしくは造血幹細胞移植が適応となる。

#### 4. 鉄関連貧血

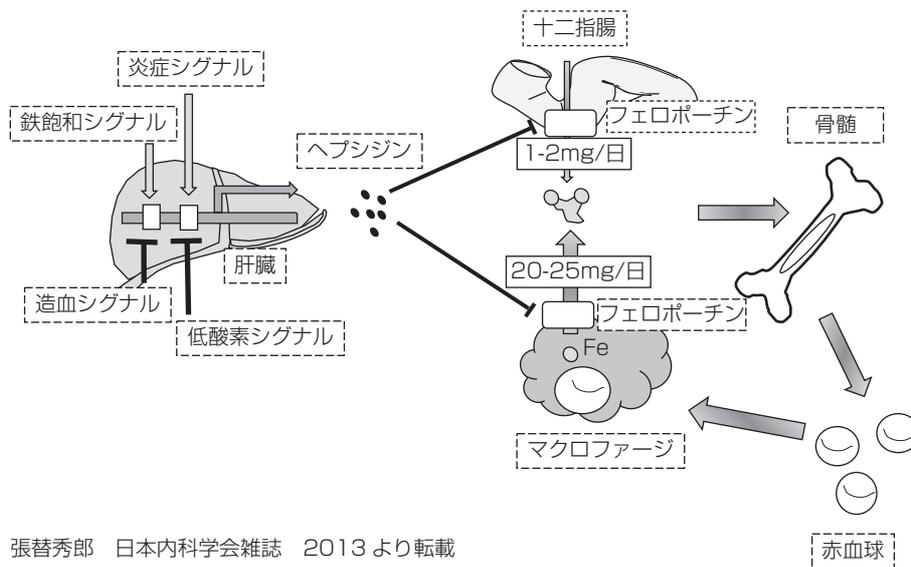
##### 1) 鉄欠乏性貧血

鉄欠乏性貧血は貧血の70%を占めるとされる頻度が高い貧血であり，すべての内科医が診療の機会を有する。小球性貧血，TIBC・UIBCの上昇，血清フェリチン・血清鉄の低下がそろえば鉄欠乏性貧血の診断に至る。このうち，血清フェリチンは体内の鉄貯蔵量を反映するマーカーであり，鉄欠乏においてヘモグロビンに先んじて低下する。鉄欠乏性貧血は，基本的に経口鉄剤で治療するが，投与終了時期については体内の鉄貯蔵が得られてから，すなわちフェリチン値が正常に復してからが望ましい。年齢や性別に

よっては病的出血源の検索が必要であることに留意する。

##### 2) 炎症性疾患に伴う貧血

慢性炎症の症例においては，鉄の利用障害により貧血を呈するが，その病態の中心となる分子がヘプシジンである。生体の鉄代謝は，腸上皮細胞やマクロファージからの鉄排出分子であるフェロポーチンの発現量により調節されている(図2)。このフェロポーチンの発現をコントロールしているのが肝臓から分泌されるヘプシジンである。ヘプシジンはフェロポーチンと結合し，細胞内リソゾームへと誘導することにより，分解へと導く作用を有する。従って，ヘプシジンの分泌量が増加すると，フェロポーチンの発現が腸上皮細胞やマクロファージで低下し，腸管からの鉄の吸収やマクロファージからの鉄の排出が抑制され，利用可能な鉄が減少する。IL-6などの炎症性サイトカインもヘプシジンの分泌を制御する因子の一つであり，炎症によりIL-6の濃度が高くなると，肝臓からのヘプシジンの分泌が増加し，利用可能な鉄が減少することで貧血が発症する。これが慢性炎症に伴う貧血の本体である。利用可能な鉄が減少するという点においては，鉄欠乏性貧血も炎症に伴う貧



張替秀郎 日本内科学会雑誌 2013 より転載

図2. 生体における鉄動態と調節機構

血も共通であるが、前者は生体内の貯蔵鉄の低下が原因であるのに対し、後者はマクロファージからの貯蔵鉄の排出がその原因でメカニズムが異なる。両者の鑑別には血清フェリチン値の測定が有用であり、鉄欠乏性貧血ではフェリチン値が低下するのに対し、慢性炎症に伴う貧血では上昇する。治療についても慢性炎症に伴う貧血は鉄剤が有効ではなく、原疾患のコントロールによる炎症の鎮静化が基本となる。

### 3) 鉄芽球性貧血

鉄芽球性貧血は、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血であり、その実態は鉄の利用障害を原因とするミトコンドリアへの鉄の異常蓄積である。後天性鉄芽球性貧血の代表である骨髄異形成症候群については、スプライシング因子であるSF3B1の変異が高頻度で認められ、スプライシング異常がその発症に深く関与していることが明らかとなっている<sup>5)</sup>。一方、遺伝性鉄芽球性貧血は、単一の遺伝子変異により発症する先天性の鉄芽球性貧血である<sup>6)</sup>。遺伝性鉄芽球性貧血は、極めて稀な疾患であるが単一遺伝子により発症するため、同定された遺伝子の機能を解析することにより、鉄芽球の形成機

序だけでなく、生理的な鉄代謝のメカニズムの解明が期待できる。これまでに原因遺伝子としてヘム合成やミトコンドリア遺伝子など複数の原因遺伝子が同定されているが、既報の遺伝子の変異が認められない症例が半数近く存在しており、これらの症例の詳細な解析により未解明の鉄代謝経路が明らかになる可能性がある。

このうち最も頻度が高い遺伝性鉄芽球性貧血は赤血球型5-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2)の変異によるX連鎖性鉄芽球性貧血(X-linked sideroblastic anemia: XLSA)である。ALAS2はグリシンとスクシニルCoAを重合しアミノレブリン酸を合成する赤血球におけるヘム合成の初発酵素である。ALAS2の遺伝子座がX染色体(Xp11.21)であることから、ALAS2の変異による鉄芽球性貧血は基本的に男性が発症する。ALAS2の変異によりヘム合成が不全となり、ミトコンドリアでの鉄利用障害が起こり、結果として鉄芽球が形成されるものと考えられている。XLSAの臨床的特徴は、半数以上の症例がビタミンB6の投与に反応することである。ALAS2は補酵素としてビタミンB6を必要とするが、特定のアミノ酸変異を有するALAS2ではたんぱく質の構

造変化が生じ、ビタミンB6との結合性が低下することが報告されている。このような変異を有する症例においてはビタミンB6の大量投与にて結合性の低下を補うことが可能と考えられ、実際にin vitroの活性解析結果と、臨床的有効性には相関が認められている。

#### おわりに

赤血球は生体内におよそ25兆個存在し、その体積量であるヘマトクリット値はおよそ50%にのぼる。この数値は、赤血球が果たしている酸素運搬が生体の恒常性維持にいかにか重要か明確に示している。そして、その不足から起こる貧血は多様で多数であることから、基本的病態を理解しそれぞれの貧血性疾患の診断と治療を正確に行うことが求められる。

#### 文 献

- 1) 古山和道, 他: ヘム合成系と鉄代謝. 生化学 75:179-186, 2003.
- 2) Sun J, et al: Heme regulates the dynamic exchange of Bach1 and NF-E2-related factors in the Maf transcription factor network. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 1461-1466, 2004.
- 3) Harigae H, et al: Deficient heme and globin synthesis in embryonic stem cells lacking the erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase gene. Blood 91: 798-805, 1998.
- 4) Ponka P: Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. Blood 89: 1-25, 1997.
- 5) Yoshida K, et al: Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature 478: 64-69, 2011.
- 6) Harigae H, Furuyama K: Hereditary sideroblastic anemia: pathophysiology and gene mutations. Int J Hematol 92: 425-431, 2010.