

図1 ヘモクロマトーシス型鉄過剰症の分子メカニズム

ヘモクロマトーシス型はHFE, TFR2またはHJVの遺伝子変異による鉄感受性低下によって鉄代謝ホルモンHEPCの発現低下が起きるか、またはHEPC遺伝子自体の変異による活性低下によって、腸管細胞の基底膜側に分布する鉄放出トランスポーター FPNの発現が増加し、循環プールへの鉄吸収抑制機能が失われ鉄過剰となる。一方、ferroportin病はFPN遺伝子変異による細胞からの鉄放出障害によって鉄過剰となる。

基本的にすべてのタイプの遺伝性ヘモクロマトーシスの共通の病態は鉄代謝ホルモンHEPCの不適切な発現レベルによる鉄代謝調節機構欠損である。

遺伝性ヘモクロマトーシスは鉄過剰症候群という特異的な臨床病理像を呈する疾患群で、例えば糖尿病などの内分泌代謝疾患と非常に近似した様相を呈している。ヘモクロマトーシスは糖尿病のように遺伝的要素と獲得された外的因子(例えば、鉄摂取量、生理的病理的失血、飲酒、ウイルス性肝炎の合併など)の相互作用によって発症する。遺伝子変異、修飾遺伝子、HEPC抑制因子、その他宿主因子によって血液生化学検査の異常のみならず、多臓器障害に進展する²⁾。

c. 鉄の肝毒性

鉄は細胞内ではフェリチンタンパクにより隔離されている。このことは鉄がフリーラジカル

を産生するのを避けるために非常に重要である。しかし、細胞内で鉄が過剰になると不安定鉄プールが増加してくる。不安定鉄プールの主体はクエン酸などと結合している3価鉄であるが、一部毒性の強い2価鉄となり、酸素の存在下でフェントン反応によって容易に強力なフリーラジカルであるヒドロキシラジカルを産生し、タンパク質、脂質、核酸と反応し、細胞障害をもたらす、肝線維化、発癌に参与する³⁾。

d. 臨床経過

無治療で経過した場合、通常、30-50歳の間に最初の症状を発症するが、HEPC, HJV遺伝子変異型では若年発症する。初期症状は軽微で非特異的なもので、倦怠感、インポテンス、関節痛、関節炎と肝機能障害である。その後、皮膚色素沈着、関節症、心筋症、糖尿病や性腺機能低下症などの内分泌代謝疾患が出現する。肝鉄濃度が400 μmol/g dry weight以上では肝硬

変に進展しており、肝癌発症率が急増する。更に、飲酒、ウイルス性肝炎、晩発性皮膚ポルフィリン症の合併などの因子が加わると病態の進展が早まる。

最も多いHFEのC282Yホモ接合型変異患者のコホート研究では、C282Yホモ接合型で鉄過剰症関連疾患を有したのは男性28.4%、女性1.2%であった。男性のC282Yホモ接合型で血清フェリチンが1,000ng/mL以上の症例は倦怠感、関節炎に対する服薬治療歴があり、肝疾患を有していた。C282Yホモ接合型変異は男性において鉄過剰症関連疾患に進展するが、女性での比率は低いようである⁷⁾。HFEヘテロ接合型においても遺伝子発現異常は認められる。約25%が軽度の肝機能障害と肝生検または定量的濁血法によって評価した体内貯蔵鉄の上昇を認めるが、ほとんどが臨床症状を呈するまでには進展しない。ただ、ヘテロ接合型でもウイルス性肝炎、アルコール症、晩発性皮膚ポルフィリン症などの合併があると貯蔵鉄は増加し、臨床症状が出現してくる。例えば、様々な原因の肝硬変患者においてHFE遺伝子変異が肝癌発症リスクにどれだけ関与しているかという検討では、アルコール性肝硬変においてC282Y変異が独立した危険因子として抽出された⁸⁾。ヘモクロマトーシス関連遺伝子の発現異常および鉄代謝異常が他の肝病態悪化の相加、相乗因子になっていると考えられる。

e. 病態に影響する外的因子・宿主因子

ヘモクロマトーシス発症に影響する環境因子として鉄吸収を増加させる鉄やビタミンCのサプリメントがある。逆に献血や月経、妊娠出産などの生理的失血、消化性潰瘍、炎症性腸疾患などの病理的失血は肝内貯蔵鉄を減少させ、ヘモクロマトーシス発症を遅らせる。

5. 診断と鑑別診断

我が国では遺伝性ヘモクロマトーシスは極めてまれな疾患であるため、原因不明の肝腫大、皮膚色素沈着、特発性心筋症、糖尿病などの臨床症状を呈する症例を診た場合はまず二次性鉄過剰症を考える。鉄過剰症の診断は臨床症状、

血液検査所見から類推し、肝生検組織のPerl's Prussian blue染色で肝実質細胞に鉄沈着を認めるか、肝鉄濃度の上昇を確認し、更に臨床像・検査データから鉄過剰症の原因を突き止めてゆく。このとき、二次性に鉄過剰となる病態が存在せず、Perl's Prussian blue染色像が強陽性の場合には遺伝性ヘモクロマトーシスの可能性があるので遺伝子診断を考慮する。近年の遺伝子診断によって早期診断が可能となり、本疾患の診断はこれまでの臨床病理学的診断から遺伝子診断へと変わってきている。今日ではヘモクロマトーシスを示唆する症状、所見、臓器障害が認められれば、血液と組織の鉄過剰症所見と、欧米では一般にはHFEのC282Yホモ接合型変異で診断される。我が国においてはHFEのC282Y変異は皆無なので、HFEのH63Dか非HFE型を検索する。

a. 血液検査所見

通常ヘモクロマトーシスでは、血清鉄は170 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上、トランスフェリン飽和度45%以上、血清フェリチンは500ng/mL以上になっている。

b. 体内貯蔵鉄量の評価

(1) トランスフェリン飽和度 $(= \text{血清鉄} \div \text{総鉄結合能} \times 100\%)$ はヘモクロマトーシスで最初にみられる異常値で、信頼できるスクリーニング検査項目である。空腹時トランスフェリン飽和度45%がホモ接合型ヘモクロマトーシス拾い上げのカットオフ値になっている。図2にヘモクロマトーシスを念頭に入れたトランスフェリン飽和度が45%以上の症例の診療アルゴリズムを示す。

(2) 血清フェリチン値は非侵襲的な体内貯蔵鉄のマーカーとして有用である。無治療のヘモクロマトーシスでは体内貯蔵鉄量に比例して血清フェリチン値も上昇し、1,000ng/mL以上になっていることが多い。しかし、ホモ接合型においても若年者、女性では異常値を示さないこともあり、逆にヘテロ接合型でも飲酒、ウイルス性肝炎、晩発性皮膚ポルフィリン症などの合併の影響でホモ接合型と同等の上昇を示すことがある。

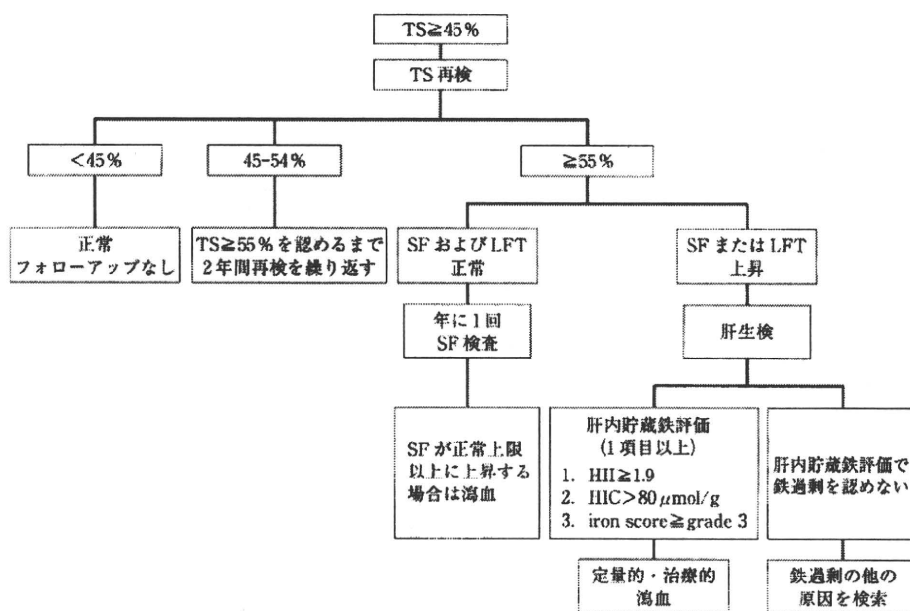


図2 トランスフェリン飽和度高値例における診療アルゴリズム

TS: トランスフェリン飽和度, SF: 血清フェリチン, LFT: 肝機能検査, HII: 肝鉄指数, HIC: 肝鉄濃度.

(3) 肝生検は鉄過剰と肝障害の程度を同時に評価できるヘモクロマトーシス診断のゴールドスタンダードである。血清フェリチンが1,000 ng/mL以上、血清ALT高値、肝腫大がある症例では予後推定のために肝生検を施行し、肝線維化ステージと正確な肝鉄濃度を評価することが必須である。Perl's Prussian blue染色でヘモジデリン鉄沈着を評価する。ヘモジデリン鉄は初め門脈域周囲の肝細胞にみられ、進行とともに小葉全体に広がる。小葉肝実質の鉄沈着はグレード0-4に分類され、グレード2以上が鉄過剰である。典型的なヘモクロマトーシスではグレード4である。

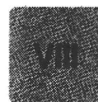
(4) 肝鉄濃度(hepatic iron concentration: HIC)の測定と肝鉄指数(hepatic iron index: HII)の算出は体内貯蔵鉄を定量的に評価できるため有用である。肝組織検体は血液を洗い流すことを忘れない。HIIは症例の年齢にかかわらず、ヘモクロマトーシスのホモ接合型とヘテロ

接合型または他の鉄過剰症と鑑別するのに有用である。通常ヘモクロマトーシスではHICは80 μmol/g dry weight以上で、HII(=HIC÷年齢)は1.9以上である。

(5) 鉄キレート試験はdesferrioxamine(DFO, デスフェラル®)による尿中鉄排泄を用いた検査である。DFO 500 mgを筋注後24時間蓄尿し、2 mg以上の鉄が排泄されると実質細胞に鉄過剰蓄積があると診断できる。肝生検が禁忌の症例における体内貯蔵鉄評価として行われる。

(6) 定量的溷血も体内貯蔵鉄評価に行われることがある。1単位400 mLの溷血で約200 mgの鉄を除くことができる。週に1回、ヘモグロビンが11 g/dL以下になるまで行う。正常の貯蔵鉄量は1.5-2 gであるので、溷血量から体内貯蔵鉄量が推定できる。

(7) その他: 将来的には肝鉄濃度もMRIを用いて非侵襲的に評価が可能になるだろう⁹⁾。



c. 血中活性型 HEPc 濃度

将来的には、臨床レベルでも血中の活性型 HEPc 濃度を測定することが可能になれば、更に診断の助けになるだろう。最近、研究室レベルでは定量性の優れた活性型 HEPc 測定法が報告されている¹⁰⁾。

d. 我が国に多い二次性鉄過剰症

我が国においては鉄過剰症を診た場合はまず二次性の鉄過剰症を考えるべきである。鉄欠乏性貧血以外の慢性貧血の症例は鉄過剰に関連している可能性が高い。これらの症例では消化管からの鉄吸収が亢進し、頻回の輸血、鉄剤の過剰投与を受けていることがある。欧米人に比べ日本人における食餌鉄の摂取量は多くはないが、健康食品の中に鉄含量が多いものが存在するので病歴聴取の際には注意が必要である。アルコール性肝障害、C型慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎だけでなく、原因にかかわらず肝硬変

の症例、代謝異常のある症例では二次性の鉄過剰症になる。

6. 治療と予後

HFE の C282Y ホモ接合型変異の男性の 50%、女性の 25% は予後不良な合併症を発症する。特に食餌鉄の摂取量の多い国で顕著である。通常、30-50 歳の間に最初の症状が発症する。

ヘモクロマトーシスは前肝硬変状態の早期に診断し、定期的な瀉血療法を行うことがスタンダードな治療になっている。1 単位 400 mL の全血に約 200 mg の鉄が含まれている。血清フェリチン 20-50 ng/mL、トランスフェリン飽和度 30% 以下を目安に週 1 回の瀉血を 1-2 年間行い、維持療法として年に 2-4 単位瀉血し血清フェリチン、トランスフェリン飽和度を正常値に維持する。このような除鉄治療によってヘモクロマトーシスの予後が劇的に改善している。

■ 文 献

- 1) David V. et al: DNA polymorphism related to the idiopathic hemochromatosis gene: evidence in a recombinant family. *Hum Genet* 74(2): 113-120, 1986.
- 2) Nemeth E. et al: Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306(5704): 2090-2093, 2004.
- 3) Kawabata H. et al: Expression of hepcidin is down-regulated in TIR2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood* 105(1): 376-381, 2005.
- 4) Babitt JL. et al: Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 38(5): 531-539, 2006.
- 5) Pietrangelo A: Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology* 46(4): 1291-1301, 2007. (Review)
- 6) 高後 裕, 生田克哉: Iron Overload と鉄キレート療法. 総論—生体鉄代謝の分子機構, p25-35. メディカルレビュー社, 2007.
- 7) Allen KJ. et al: Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 358(3): 221-230, 2008.
- 8) Nahon P. et al: Liver iron, HFE gene mutations, and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 134(1): 102-110, 2008.
- 9) Alústiza JM. et al: Gipuzkoa Hepatic Iron Concentration by MRI Study Group: MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 230(2): 479-484, 2004.
- 10) Murao N. et al: Simple and sensitive quantification of bioactive peptides in biological matrices using liquid chromatography/selected reaction monitoring mass spectrometry coupled with trichloroacetic acid clean-up. *Rapid Commun Mass Spectrom* 21(24): 4033-4038, 2007.

日本人のヘモクロマトーシスとフェロポルチン病

巽 康彰*¹ 服部亜衣*² 林 久男*³

キーワード●鉄過剰症, 遺伝子背景, トランスフェリン受容体2, ヘプシジン

■ はじめに

1996年, FederらによりHFE (hemochromatosis protein; ヘモクロマトーシス蛋白) が同定され, 北欧出身者のヘモクロマトーシスの主な遺伝子異常はHFE遺伝子のC282Y/C282Yであることが確認された¹⁾. しかし翌年, アフリカ人とアジア人には, 諸臓器の実質細胞障害をもたらすこの常染色体性劣性遺伝子の変異は皆無であることも判明した²⁾.

続いて, HJV遺伝子(hemojuvelin; ヘモジュベリン), HAMP遺伝子(その蛋白はヘプシジン), TFR2遺伝子(transferrin receptor 2; トランスフェリン受容体2)の関与するまれな病態の存在も明らかになった³⁾. また, フェロポルチン病(その遺伝子はSLC40A1)は, 独立した網内系の鉄過剰症である⁴⁾. これら鉄過剰症関連分子の同定を基点とした病態解析は, 腸管上皮細胞での鉄吸収調節が肝臓におけるヘプシジン産生・分泌を介する全身的な鉄代謝ネットワークの一部であることを明らかにした⁵⁾.

わが国の鉄過剰症は希少疾患であり, 遺伝子背景まで検索された症例はまだ少ない⁶⁾. 本稿では, 遺伝子型が判明した鉄過剰症の臨床病型とヘプシジンの役割について述べる.

Ⅰ 鉄過剰症とヘプシジン

ヘモクロマトーシスはbronze diabetesと呼ばれた白人に多い常染色体性劣性遺伝疾患である. 皮膚に蓄積した鉄は患者の肌を青銅色にし, ランゲルハンス島の鉄沈着はインスリン分泌を障害する結果である. 肝細胞に蓄積した鉄は静かに線維化を引き起こし, 肝硬変に至る. その結果, 肝細胞がんを高率に発症するため, 早期の診断と瀉血による除鉄治療が推奨される. ヘモクロマトーシスの古典的な臨床病型は色素沈着, 糖尿病, 肝硬変という3主徴を示し, 50歳前後に発症するが, 20~30歳代で発症する若年型はより重症で, 心不全と性腺萎縮が初発症状となることが多い.

また, フェロポルチン病と命名された網内系の鉄過剰症は常染色体性優性遺伝疾患であり, フェロポルチン(ferroportin; FPN)の機能障害によって網内系細胞(肝臓ではクッパー細胞)を中心とした鉄輸送が障害され, 特有な鉄過剰が発生する⁴⁾.

欧米では, 古典的ヘモクロマトーシスの遺伝子型として主にHFEとまれなTFR2が確認されており, 若年型を引き起こす遺伝子はHJVとHAMPである³⁾. これらの鉄過剰症関連蛋白により, 肝臓内でのヘプシジン産生が協調的に調節される.

Japanese Patients with Hemochromatosis and Ferroportin Disease

*Yasuaki Tatsumi, *Ai Hattori, *Hisao Hayashi: Department of Medicine, Aichi Gakuin University School of Pharmacy

¹⁾愛知学院大学薬学部講師(薬物治療学), ²⁾助教, ³⁾教授

血中に出た活性型ヘプシジン-25は、腸上皮細胞と網内系細胞の鉄汲み出し蛋白であるFPNと結合して、その機能を不活化させる（鉄吸収を負に調節）。鉄過剰では、ヘプシジン-25の血中濃度が増えFPNを不活化し、鉄吸収を抑える。鉄欠乏では、ヘプシジン-25の血中濃度が低下し、鉄の吸収・汲み出しを促進させる。このヘプシジン調節機構の破綻したヘモクロマトーシスでは、諸臓器の実質細胞（肝臓では肝細胞）にさらなる鉄過剰を引き起こし、その主な機能を障害する。

II わが国で遺伝子解析が行われたヘモクロマトーシスとフェロポルチン病

表1に、わが国から報告された遺伝性鉄過剰症（ヘモクロマトーシスとフェロポルチン病）をまとめた。わが国では、C282Yのホモ接合体をもつHFE遺伝子型は1例（HFE-1）の報告にとどまる。H63Dの変異はわが国でも検出されるが、発病者での報告はない。TFR2遺伝子による症例は、最近確認された2家系の2症例を加えると5家系、7例となる。ホモ接合体によるものが6例、混合ヘテロ接合体によるものが1例（TFR2-6）である。ホモ接合体の3例（TFR2-4、TFR2-5、TFR2-7）と混合ヘテロ接合体（TFR2-6）によるものは、わが国の新規変異である。よって、わが国の主な遺伝性鉄過剰症はTFR2遺伝子型であるといえる。

HJV遺伝子型は2家系で3例（HJV-1、HJV-2、HJV-3）が古典的臨床病型で同定された。最近、同じ変異が典型的な若年型ヘモクロマトーシス家系で2例（HJV-4、HJV-5）同定された⁷⁾。フェロポルチン病に関しては、2つの新規SLC40A1遺伝子のヘテロ接合体変異が各1家系で確認された。第1例（FPN-B-1）の女性は肝細胞とクッパー細胞にも強い鉄過剰を示した（B型）。他の1家系の発端者（FPN-A-1）はクッパー細胞に限られた軽微な鉄過剰を示し、同じ変異をもつ父親（FPN-A-2）にも高フェリチン

血症が確認された（A型）。わが国ではHAMP遺伝子に変異が確認された症例はない。

III 日本人の遺伝子型と臨床病型

HFE遺伝子とTFR2遺伝子による臨床病型は50歳前後に発症し、主に肝細胞に強い鉄沈着を示す古典型であった。HJV遺伝子による臨床病型には幅があり、1家系の男性2名は若年型で、同じホモ接合体の母親の鉄過剰は軽微で古典型に属した⁷⁾。しかし、同じ遺伝子型をもつ他の1家系では男女とも臨床病型は古典型で⁶⁾、他の遺伝子型の1家系の男性も古典型であった。欧米白人では、鉄過剰のないHFE遺伝子の変異保有者の存在が明らかになっている⁸⁾。また、重症型では他の遺伝子との重複が報告されている⁹⁾。このことは、遺伝子病型は腸管の最大鉄吸収能を規定するもので、食餌中の鉄分含量や生理などによる出血などの環境因子により、最終的な鉄過剰に至る過程には大きな個人差があることを物語っている。

フェロポルチン病には肝のクッパー細胞に選択的な鉄過剰を示すA型と、クッパー細胞のほかに肝細胞にも強い鉄過剰をみるB型が確認された。また、A型の男性は83歳にして健在であり、鉄の細胞毒性を考えるうえでも貴重である。

IV ヘプシジンの機能低下と鉄吸収の亢進・過剰蓄積

ヘプシジンは、種々の体内情報に基づき肝臓で合成され、循環血液中に分泌されて鉄の調節因子としての役割を行っている¹⁰⁾（図1）。肝臓は、循環血液中の鉄情報をTFR2、HFE、HJVにより取り込み、HAMP遺伝子にコードされているヘプシジンを合成し、循環血液中に分泌する。活性型のヘプシジン-25は、腸上皮細胞と網内系細胞表面のFPNと結合し、内在化されて分解される。このように、鉄代謝に重要な2つの細胞系にある鉄の汲み出し蛋白であるFPNを負に調節することで、ヒトは体内での鉄需要に

表1 わが国の遺伝性鉄過剰症（ヘモクロマトーシスとフェロポルチン病）

遺伝子型-患者	発症年齢/性	責任遺伝子変異	主な臨床像	血清フェリチン(ng/ml)/鉄飽和度(%)	鉄調節*1	文献
HFE-1	65/女	C282Y ホモ接合体	肝線維症, 糖尿病 色素沈着	5,660/89.8	不明	6
HFE-2	48/女	A176V ヘテロ接合体	肝硬変	6,487/86.0	不明	6
HJV-1	51/男	Q312X ホモ接合体	肝硬変, 糖尿病 心疾患, 色素沈着	2,280/95.5	不明	6
HJV-2	51/女	Q312X ホモ接合体	肝硬変, 糖尿病 色素沈着	4,278/95.8	不明	6
HJV-3	48/男	D249H ホモ接合体	肝硬変, 糖尿病 心疾患, 色素沈着	6,115/94.8	亢進	6
HJV-4	24/男	Q312X ホモ接合体	心疾患	5,520/92.0	不明	7
HJV-5	22/男	Q312X ホモ接合体	心疾患	検査なし	不明	7
HJV-6	55/女	Q312X ホモ接合体	記載なし	510/90.0	不明	7
TFR2-1	50/男	AVAQ594-597del ホモ接合体	前肝硬変	2,485/94.5	不明	6
TFR2-2	47/男	AVAQ594-597del ホモ接合体	肝線維症, 色素沈着	4,400/90.7	不明	6
TFR2-3	53/女	AVAQ594-597del ホモ接合体	肝線維症	1,470/93.2	亢進	6
TFR2-4	41/男	L490R ホモ接合体	肝硬変, 糖尿病	2,040/93.6	亢進	6
TFR2-5	58/男	V561X ホモ接合体	肝硬変, 糖尿病 心疾患, 色素沈着	1,982/88.7	亢進	6
TFR2-6	40/男	L367R AC2008-9del 混合ヘテロ接合体	肝硬変, 糖尿病 性腺萎縮	10,191/94.2	亢進	※1
TFR2-7	56/女	A364T ホモ接合体	肝線維症, 糖尿病	5,390/92.1	亢進	※2
FPN-A-1	43/男	R489S ヘテロ接合体	臓器障害なし	822/24.8	正常	6
FPN-A-2	79/男	R489S ヘテロ接合体	83歳で臓器障害 なし?	2,283/62.1	正常	6
FPN-B-1	56/女	A117G ヘテロ接合体	慢性肝炎, 糖尿病 色素沈着	9,660/92.0	不明	6

*1血清ヘプシジン-25値から推定した腸管鉄吸収レベル

※1Tsuchida K, et al : A novel compound heterozygote mutation of transferrin receptor 2 gene exhibits severe diabetes in a Japanese patient with haemochromatosis. Abstract in 45th Meeting EASD, Sep 29 - Oct 02 of 2009, Vienna.

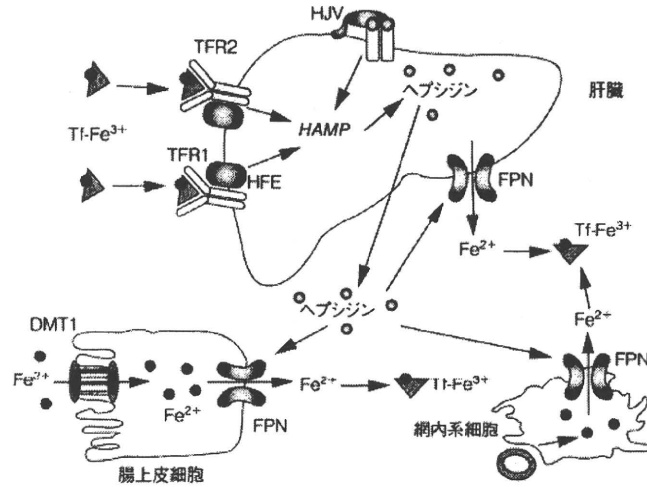
※2Mizumoto C, et al : TFR2-related hereditary hemochromatosis in Japan. Abstract in IBIS Annual Meeting, June 2009, Porto

対処しているとの仮説が有力である。

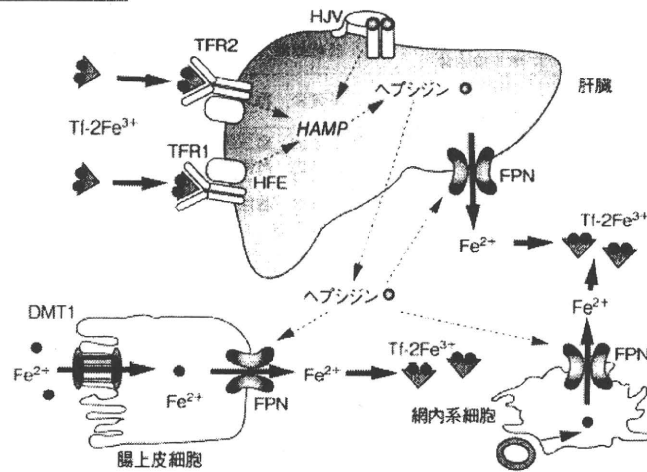
なお、ヘプシジンについては当初、肝臓における mRNA の発現と尿中濃度の検討に限定されていたが、わが国の研究グループの努力により血清中の活性体であるヘプシジン-25の定量が可能となった¹⁰⁾。わが国の HJV と TFR2 遺

伝子型でも、一部の症例で測定されているが、治療開始前から血清ヘプシジン-25はきわめて低値であった。また、フェロポルチン病 A 型のヘプシジン分泌の抑制はなかった。ヘプシジン調節に抗して加齢と共に血清フェリチン値が上昇する病態は不詳である。

健常者



ヘモクロマトーシス患者



DMT : divalent metal transporter (2価金属輸送体), Tf : transferrin (トランスフェリン)

図1 健常者とヘモクロマトーシス患者における生体内での鉄の動き
 健常者では、体内鉄情報がトランスフェリン (Tf-Fe³⁺) により肝細胞表面の TFR2/HFE 結合体と HJV から HAMP に伝わり、ヘプシジン産生が調節される。血中に出たヘプシジンは腸管上皮細胞の FPN に結合し、この鉄汲み出し蛋白を適切なレベルに不活化する (鉄過剰では、量産されたヘプシジンは腸管上皮の FPN の機能を抑えて鉄吸収を止める。鉄欠乏では、腸管上皮の FPN が大量に残存し鉄取り込みを促す)。しかし、ヘモクロマトーシス患者では、ヘプシジンによる鉄調節機構が異常に低いレベルに抑えられ、体内の過剰鉄を無視して腸管から鉄取り込み・血流への放出を続ける。

Ⅶ 鉄過剰症の診断と遺伝子解析の臨床的意義

画像診断の普及で、鉄過剰症の診断は新しい時代に入った。従来は血清フェリチン値と鉄飽和度(血清鉄/総鉄結合能)が血液生化学的指標として使用されていた。しかし、これらはいずれも汎用検査でないで、鉄過剰が疑われない限り測定されない傾向にあった。現在は、腹部CT撮影の普及により、肝臓の鉄過剰が偶然に検出される事例が増加しており、MRIでの精査では貯蔵鉄の半定量も可能である。しかし、遺伝子背景の判明する症例はきわめて少ないのが現状である。われわれの施設では、鉄過剰の確認された患者に対し、5つの鉄過剰症関連遺伝子(*HFE*, *HJV*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1*)の変異を検索しているが、過去2年間でわずか2例に変異が確認されたにすぎない。

鉄過剰症の病態解明は、治療の選択に科学的根拠を与える。特に、フェロポルチン病A型では無治療が選択肢となりうるので、この常染色体性優性遺伝疾患の頻度調査も必要である。また、無効造血を伴う輸血後鉄過剰症で、経口キレート剤の安全性と有効性が広く確認されれば、一部のヘモクロマトーシスに対する併用治療薬となるであろう。鉄過剰症の遺伝子レベルでの診断は、その標的分子治療に向けた可能性を開いたが、実用的な試みには遠い。しかし、今後、症例の蓄積と頻度調査が進むことにより、鉄過剰症の病態が明らかとなるであろう。

■ おわりに

わが国の古典型ヘモクロマトーシスは主に*TFR2*遺伝子型である。肝線維症ないし肝硬変での発症が多く、これら進展した肝病変と糖尿病をもつ患者は半数であった。北欧出身者に多い*HFE*遺伝子のC282Yによる症例は1例にとどまる。*HJV*遺伝子型が3家系の6名で確認されており、1家系の男性患者2名は名のごと

く若年型であったが、他の4名は古典型であった。若年型は20代で心疾患を発症している。古典型でも50歳前後で3主徴をもつ傾向にあり、*HJV*遺伝子型は*TFR2*遺伝子型より重篤な鉄過剰症であると思われる。網内系の鉄過剰症であるフェロポルチン病は、鉄過剰の軽微なA型と肝細胞にも著明な鉄過剰を伴うB型が共に確認されている。血清ヘプシジンは、わが国のヘモクロマトーシスでも極度に低下しており、鉄過剰機序としてこの鉄調節蛋白の機能異常仮説が支持される。

…………… 文 献 ……………

- 1) Feder JN, Gnirke A, Thomas W, *et al*: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
- 2) Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, *et al*: Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997; 34: 275-278.
- 3) Camaschella C, Poggiali E: Rare types of genetic hemochromatosis. *Acta Haematol* 2009; 122: 140-145.
- 4) Pietrangelo A: The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 131-138.
- 5) Nemeth E, Ganz T: The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009; 122: 78-86.
- 6) Hayashi H, Wakusawa S, Motonishi S, *et al*: Genetic background of primary iron overload syndromes in Japan. *Intern Med* 2006; 45: 1107-1111.
- 7) Nagayoshi Y, Nakayama M, Suzuki S, *et al*: A Q312X mutation in the hemojuvelin gene is associated with cardiomyopathy due to juvenile haemochromatosis. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1001-1006.
- 8) Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, *et al*: A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
- 9) Jacolot S, Le Gac G, Scotet V, *et al*: *HAMP* as a modifier gene that increases the phenotypic expression of the *HFE* pC282Y homozygous genotype. *Blood* 2004; 103: 2835-2840.
- 10) Murao N, Ishigai M, Yasuno H, *et al*: Simple and sensitive quantification of bioactive peptides in biological matrices using liquid chromatography/selected reaction monitoring mass spectrometry coupled with trichloroacetic acid clean-up. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21: 4033-4038.

