

感染症における鉄代謝の動態

茂 呂 寛

新潟大学医歯学総合病院感染管理部

Iron Metabolism in Infectious Diseases

Hiroshi Moro

Division of Infection Control and Prevention Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

鉄はヒトと細菌の双方にとって必須の金属元素であり、細菌の側では鉄に親和性の高い小分子シデロフォアを産生し、鉄を捕捉、回収することにより効率良く鉄を獲得する仕組みを持っている。一方、宿主側の鉄調節機構について詳細は不明な時期が続いていたが、今世紀初頭に鉄代謝の主要な調節因子であるヘプシジンが発見されて以降、様々な病態における鉄の関与が明らかになった。ヘプシジンは多層的な調節を受けて肝細胞で産生され、鉄の輸送体であるフェロポルチンに結合して分解を促すことにより、小腸上皮細胞やマクロファージからの鉄の運搬を抑制し、結果として血清鉄を低下させる方向に作用する。感染症に伴う血清鉄濃度の低下や二次性貧血は以前より経験的に知られていたが、これがヘプシジンの働きによることが理解されるとともに、細菌の鉄獲得を抑制することによる、宿主側の防御能の一環とも捉えられる。ヘプシジン以外にも、細菌が産生したシデロフォアを阻害するリポカリン2や、ファゴソーム内の鉄濃度を調整するNramp1の存在が、宿主側が持つ鉄調整因子として明らかになった。鉄代謝の治療への応用例として、シデロフォアの構造を側鎖に持つ抗菌薬 cefiderocol (S-649266) の開発が進められており、菌側の鉄輸送経路を利用して能動的に外膜を透過することが可能であることから、グラム陰性菌に対する優れた抗菌活性が期待されている。このように、鉄代謝という新たな軸により感染症の病態を捉え直すことによって、病態のさらなる理解に加え、診療の分野への応用が期待される。

キーワード：hepcidin, siderophore, lipocalin2, Nramp1, cefiderocol

はじめに

薬剤耐性菌が蔓延し、抗菌薬の開発が停滞する中で、感染症に対し、従来とは異なるアプローチが求められている。本稿では、以前より感染症との関わりが知られていながら、2000年代以降、急激に理解が深まっている金属元素、鉄に焦点を

当て、宿主側の鉄調節機構、感染症における宿主と細菌との鉄の奪い合いに加え、実臨床への応用の取り組みについて概説する。

ヒトと細菌、それぞれにとっての鉄の役割

鉄はヒトにとって不可欠の栄養素であり、体内

Reprint requests to: Hiroshi MORO
Division of Infection Control and Prevention
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1-754 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8520, Japan.

別刷請求先：〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1-754
新潟大学医歯学総合病院感染管理部

茂 呂 寛

の総量は4-5gと金属元素の中で最多を占める。その内訳としては約70%がヘモグロビンの構成元素として用いられ、酸素の運搬を担うとともに、筋肉のミオグロビン、肝臓や網内細胞系での貯蔵鉄などの形で存在する。生体内の鉄の大部分は、老廃赤血球の捕捉・破壊など、既に存在する鉄の再利用によって賄われており、1日あたり喪失する鉄量は0.5-1mgにとどまり、十二指腸の近位部から新たに吸収される鉄はわずかな量に限られる。その一方で、鉄は過酸化水素水と反応してヒドロキシラジカルを発生させ、細胞に酸化ストレスを引き起こすなど、生体にとって有害となる二面性を併せ持っている。このため、生体内での鉄は厳重に管理されており、血液中の鉄は可能な限り低い濃度（全体の1%程度）に維持され、さらにその大部分がトランスフェリン（Transferrin）と結合している。また、汗、涙、唾液、母乳などの体液においては、同様にラクトフェリン（Lactoferrin）が鉄と結合している。

一方、細菌の側にとっても、鉄は増殖に欠かせない金属元素であり、周囲の鉄を効率良く獲得するため、鉄に親和性の高い小分子、シデロフォア（Siderophore）を産生、分泌する。シデロフォアの鉄に対する親和性は非常に高いため、トランスフェリンやラクトフェリンに結合した鉄を直接奪うことが可能である¹⁾。シデロフォアは単一ではなく多くの種類が確認されており、黄色ブドウ球菌はStaphyloferin A、大腸菌はEnterobactin、緑膿菌はPyoverdineを、それぞれ用いている。鉄のキレート薬として鉄過剰症に対して使用されるデフェロキサミンは、もともとが放線菌のシデロフォアである。デフェロキサミンを易感染患者に用いる場合、接合菌感染症の合併に注意を要するが、これは接合菌がデフェロキサミンを自身のシデロフォアとして利用可能であることによる²⁾。鉄と結合したシデロフォアは、細菌のシデロフォア受容体を介し、能動的に菌内に取り込まれる³⁾。この仕組みはグラム陽性菌と陰性菌で異なり、グラム陽性菌の場合、シデロフォアは細胞膜上の受容体SBP（siderophore binding protein）と結合し、膜輸送体Permeaseにより細胞質内に運搬さ

れる。グラム陰性菌の場合、シデロフォアは細胞外膜上の受容体（OMR: outer membrane receptor）と結合後、内膜に存在するTonB依存性にペリプラズム領域に運搬され、さらにABC（ATP-binding cassette）輸送体によって細胞質内に取り込まれる。

ヘプシジンによる鉄調節作用

感染症と鉄との密接な関係は以前より経験的に知られ、Cartwrightらは1940年代の時点で感染症に伴う血中鉄濃度の低下を報告している⁴⁾。また1970年代の臨床研究では、鉄欠乏状態の遊牧民137名を鉄補充群とプラセボ群とで比較したところ、鉄投与群では約5倍の頻度で何らかの感染症を発症していた⁵⁾。こうした報告は、前述した宿主側と細菌側における鉄の重要性を裏付けるとともに、感染症の場面で両者の鉄の奪い合いが生じている可能性が示唆されるが（図1）、その詳細な機序については、今世紀に入りようやく明らかとなった。その端緒となったのは、鉄調節因子ヘプシジン（hepcidin）の発見である⁶⁾⁻⁸⁾。ヘプシジンは当初、弱い抗菌活性を持つペプチドとして認識されていたが、後に鉄代謝の調節において中心的な役割を果たすことが明らかとなった⁹⁾。主に肝臓で産生され、その名称は肝臓を示すhepと抗菌活性を示すcidinを組み合わせたものである。ヘプシジンによる鉄調節機能は、鉄を運搬する担体フェロポルチンと結合し、その細胞内での分解を促すことによる¹⁰⁾。フェロポルチンは小腸上皮細胞やマクロファージから血液中に鉄をくみ出す働きを持つことから、結果的にヘプシジンはフェロポルチンという「蛇口」を締めることにより生体内の鉄利用サイクルを制御しているものと推定されている（図2）。

ヘプシジンの産生は、炎症、体内の鉄量、組織傷害、酸素化の状態などのシグナルにより多層的な調節を受けており¹¹⁾、感染症などによる炎症惹起時にはIL-6、STAT3を介したシグナル伝達経路を介してヘプシジンの産生が促され、結果として血清鉄濃度が低下する方向に作用する。こ

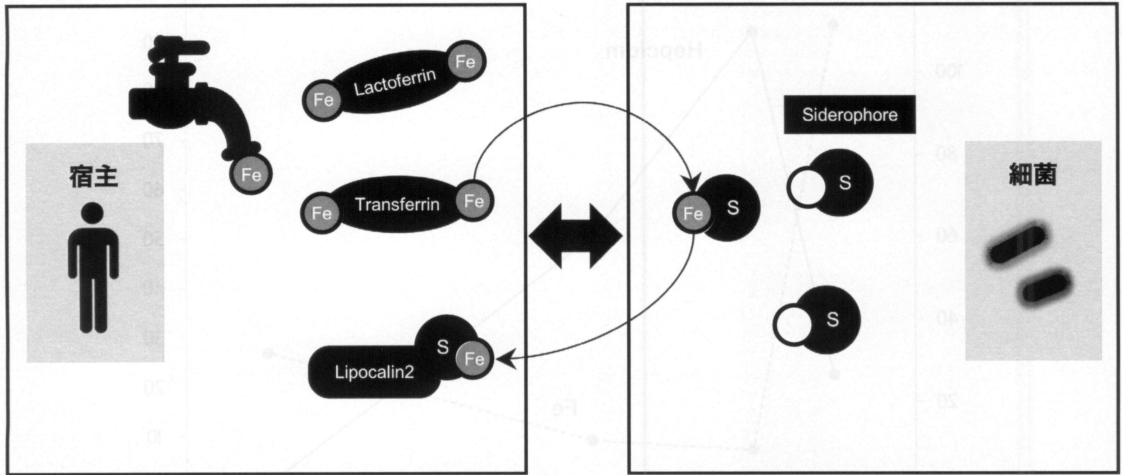


図1 宿主側と細菌側による鉄獲得競争

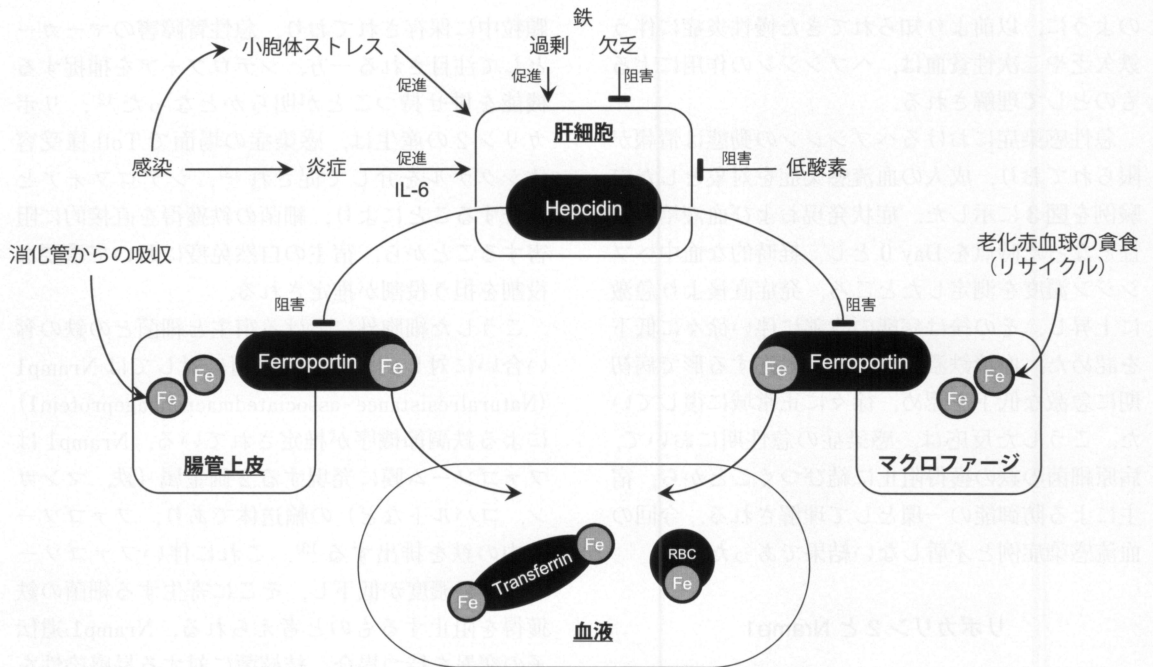


図2 ヘプシジンによる鉄調節作用

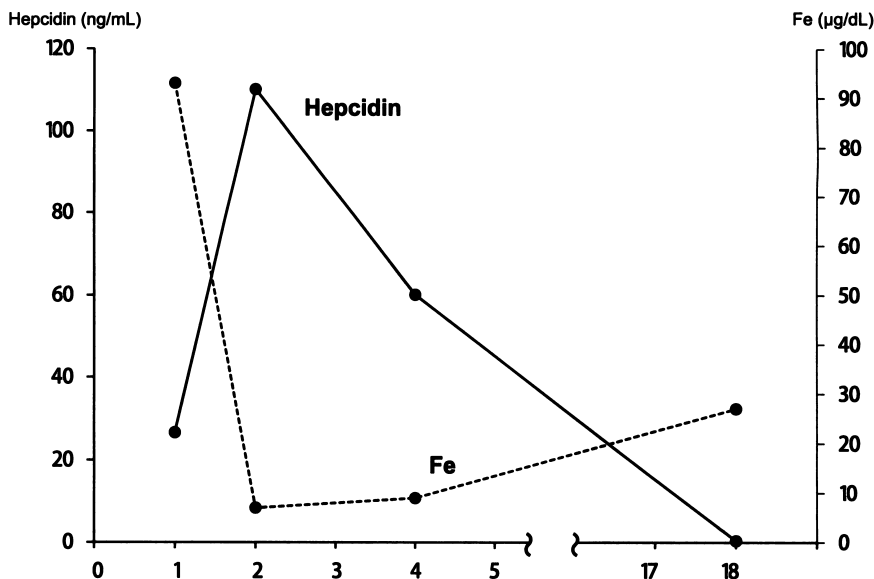


図3 細菌血流感染症例における鉄代謝の動態

のように、以前より知られてきた慢性炎症に伴う鉄欠乏や二次性貧血は、ヘプシジンの作用によるものとして理解される。

急性感染症におけるヘプシジンの動態は情報が限られており、成人の血流感染症を対象とした自験例を図3に示した。症状発現および血液培養陽性となった時点をDay 0とし、経時的な血中ヘプシジン濃度を測定したところ、発症直後より急激に上昇し、その後は病態の改善に伴い徐々に低下を認めた。血清鉄濃度はこれに対応する形で病初期に急激な低下を認め、徐々に正常域に復していた。こうした反応は、感染症の急性期において、病原細菌の鉄の獲得阻止に結びつくことから、宿主による防御能の一環として理解される。今回の血流感染症例と矛盾しない結果であった。

リポカリン2とNramp1

宿主側がヘプシジン以外に持つ鉄制御因子としては、リポカリン2 (Lipocalin 2, または Ngal: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) と Nramp1 が挙げられる。リポカリン2は好中球の

顆粒中に保存されており、急性腎障害のマーカーとして注目される一方、シデロフォアを捕捉する機能を併せ持つことが明らかとなった¹²⁾。リポカリン2の産生は、感染症の場面でToll様受容体シグナルを介して促され¹³⁾、シデロフォアと結合することにより、細菌の鉄獲得を直接的に阻害することから、宿主の自然免疫において重要な役割を担う役割が推定される。

こうした細胞外における宿主と細菌との鉄の奪い合いに対し、細胞内寄生菌に対してはNramp1 (Natural resistance-associated macrophage protein 1) による鉄調節機序が推定されている。Nramp1はファゴソーム膜に発現する2価金属(鉄、マンガン、コバルトなど)の輸送体であり、ファゴソーム内の鉄を排出する¹³⁾。これに伴いファゴソーム内の鉄濃度が低下し、そこに寄生する細菌の鉄獲得を阻止するものと考えられる。Nramp1遺伝子の変異を持つ場合、結核菌に対する易感染性を示すことが報告されており¹⁴⁾、Nramp1の細胞内寄生菌の抑制における重要性が示唆される。

治療への応用

細菌による鉄獲得機構は生体側のものと大きく異なるため、抗菌薬の開発にあたり標的として有望と考えられ、シデロフォア様構造を付加した抗菌薬の開発が1980年代より進められていた¹⁵⁾。近年、シデロフォアの構造を併せ持つセフェム系薬 cefiderocol (S-649266) が開発され、グラム陰性菌に対する優れた抗菌活性が報告されている。cefiderocol は既存の第三世代セフェム系薬セフトラジウムと類似した構造に加え、カテコール基を併せ持つ点が特徴であり、このカテコール基がシデロフォアとして鉄と結合可能となっている。これにより、抗菌薬が通常の受動的な取り込み経路に加えて、鉄と結合していることにより菌側の鉄輸送機構を利用して能動的に外膜を通過し、ペリプラズム内に効率良く取り込まれることが可能となっている¹⁶⁾。

こうした機序は、「トロイの木馬」にも例えられ、細菌が持つ耐性機序であるポーリンの変異や薬剤発出ポンプの産生などによる外膜透過性の低下を回避することにより、薬剤耐性のグラム陰性菌に対する安定した抗菌活性を発揮可能となる。臨床分離株を用いた調査によると、メロペネムに耐性の *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対する cefiderocol の MIC₉₀ 値は、いずれも 0.5-1.0 g/L と良好な成績を示していた¹⁷⁾。世界的な規模で薬剤耐性菌の蔓延が問題となり、新規抗菌薬の開発が重要な課題となる中で、cefiderocol はユニークな存在を示しており、今後の動向が注目される。

おわりに

ヘプシジンの登場と同時期に、その標的となるフェロポルチンが発見され、さらにリポカリン2や Nramp1 の鉄調節因子としての機能が明らかになるなど、今世紀に入り鉄代謝に対する理解が急速に深められた。これに伴い、宿主と細菌の間における潜在的な鉄獲得競争について詳細が明らかとなり、鉄代謝という新たな視点により感染症の

病態を捉え直すことが可能となった。感染症の各種病態における、さらなる理解の深まりに加え、診断や治療への応用が期待される。

本稿の要旨は第734回新潟医学会で発表した。

参考文献

- 1) Wandersman C and Delepelaire P: Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores. Annual review of microbiology. 58: 611-647, 2004.
- 2) Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, Van Landuyt HW and Schneider YJ: Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. The Journal of clinical investigation. 91: 1979-1986, 1993.
- 3) Wilson BR, Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K and Tsuji Y: Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential. Trends in molecular medicine. 22: 1077-1090, 2016.
- 4) Cartwright GE, Lauritsen MA, Humphreys S, Jones PJ, Merrill IM and Wintrobe MM: The Anemia Associated With Chronic Infection. Science. 103: 72-73, 1946.
- 5) Murray MJ, Murray AB, Murray MB and Murray CJ: The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. British medical journal. 2: 1113-1115, 1978.
- 6) Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P and Adermann K: LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. FEBS Lett. 480: 147-150, 2000.
- 7) Park CH, Valore EV, Waring AJ and Ganz T: Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 276: 7806-7810, 2001.
- 8) Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P and Loreal O: A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous

- to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 276: 7811-7819, 2001.
- 9) Ganz T: Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 102: 783-788, 2003.
- 10) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T and Kaplan J: Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 306: 2090-2093, 2004.
- 11) Drakesmith H and Prentice AM: Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 338: 768-772, 2012.
- 12) Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S and Aderem A: Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 432: 917-921, 2004.
- 13) Soares MP and Weiss G: The Iron age of host-microbe interactions. *EMBO reports.* 16: 1482-1500, 2015.
- 14) Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC and Hill AV: Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *The New England journal of medicine.* 338: 640-644, 1998.
- 15) Curtis NA, Eisenstadt RL, East SJ, Cornford RJ, Walker LA and White AJ: Iron-regulated outer membrane proteins of *Escherichia coli* K-12 and mechanism of action of catechol-substituted cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 32: 1879-1886, 1988.
- 16) Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, Tsuji M and Yamano Y: Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 60: 7396-7401, 2016.
- 17) Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ and Legakis NJ: Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 72: 1704-1708, 2017.
-