

## 過剰鉄にご用心！ 献血のすすめ

名古屋大学大学院 医学系研究科 病理病態学講座生体反応病理学

豊國 伸哉



活性酸素やフリーラジカルとよばれる反応性の高い化学分子は放射線・紫外線・薬剤などにより発生しますが、実は私たちのからだでも常時発生しており、その多寡を決める重要な因子は鉄です。活性酸素は両刃の刃であり、外来細菌の殺菌に役立っていますが、重要な生体分子に傷をつけ、がんなどの病気の原因にもなっています。鉄は過剰になると触媒として作用し酸化ストレスを増強するのです。ここでは、過剰鉄が発がんのリスクであり、避けた方がよいことを示す最新の研究成果についてご紹介します。

### ● はじめに

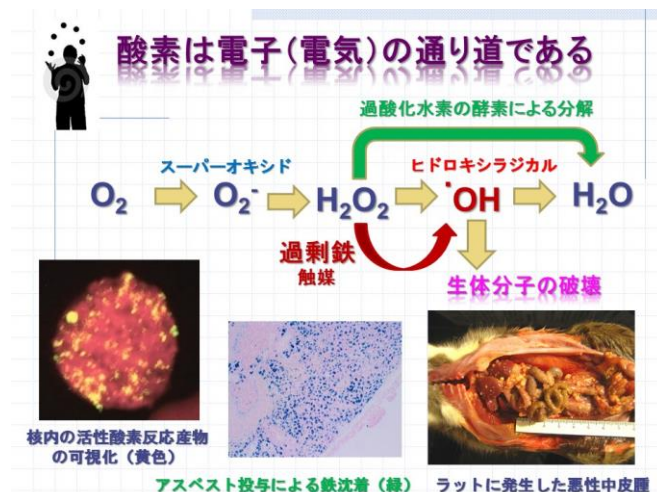
地球上のすべての生命体にとって鉄は必須の金属であり、ヒトを含む高等生物の生命は、鉄と酸素と食物によって紡がれています。酸素は細胞内で電子の流れを作り出すことにより、制御された生体化学反応を行うのが主要な役割ですが、体内に取り入れられた酸素の数%は活性酸素・フリーラジカルとなり、あらゆる生体分子に切断・修飾・重合などの傷害を与えることがあります。1968年以降、活性酸素・フリーラジカルの化学反応が細胞内で常時発生していることが広く認識されるようになりましたが、このような概念は1990年代までなかなか顕微鏡の世界になじむことはありませんでした。

### ● 酸化ストレス病理学の確立

常温で100年以上保管できるホルマリン固定パラフィン包埋標本を使用して酸化ストレスを受けている細胞を同定できることが重要と考え、フリーラジカル反応で発生する生体修飾分子の中から生成量の相対的増加の多い分子を選びました。過酸化脂質の最終産物のアルデヒドからは4-hydroxy-2-nonenalによるアミノ酸修飾を、酸化的DNA修飾塩基からは8-hydroxy-2'-deoxyguanosineを選び、モノクローナル抗体を作成しました。これらの抗体により初めて、子宮内膜症・動脈硬化症・糖尿病・ウイルス性肝炎・再灌流傷害・紫外線傷害など多彩な病態において細胞レベルで酸化ストレスが発生していることを半定量的に示すことができました。

### ● 酸化ストレス(過剰鉄)発がんの標的遺伝子

私たちの講座で引き継がれてきた鉄化合物投与による腎発がんモデルにおいて標的遺伝子を探索



しました。野生型ラット・マウスを使用する本モデルでは、腎の近位尿細管で鉄を触媒とした反応により活性酸素が発生し、その反復投与により高頻度に腎臓がんが発生します。ゲノムに広汎な増幅・欠損があり、主要な標的は *Cdkn2a/2b* と *Met* であることを明らかにしました。ゲノムの増幅・欠損はヒト成人のがんでほぼ例外なく認めますが、不思議なことに遺伝子改変動物を含む多くの動物モデルではほとんど認めないのです。このような事実は、過剰鉄による酸化ストレスこそが氷山の水面下の部分としてヒトのがん発生に大きく作用していることを示唆するものです。

### ● アスベスト(石綿)による中皮腫発生機構

日本では 2025 年が発生ピークとなる中皮腫の予防法開発のため、動物発がん実験に取り組みました。アスベスト繊維腹腔内投与によりヒト中皮腫とほぼ同じゲノム変化が発生し、優れたモデルであることがわかりました。白石綿で最も早い発生がみられ、青石綿・茶石綿を含めたすべての石綿において、鉄の触媒性をあげる薬剤の投与で発生が早くなりました。また、主要標的遺伝子が上述の *Cdkn2a/2b* であることも併せ、3 種の石綿による中皮腫の発生には鉄過剰病態こそが重要であり、予防標的となると考えられました。鉄過剰機構としては、異物に対する炎症反応に加え、白石綿の場合には局所で溶血をおこしヘモグロビンを吸着するためであることを示しました。そのほかヒストンやアクチンを吸着しやすいことも、貪食能力を生来持つ中皮細胞の染色体傷害性に寄与しています。実験的予防法として鉄キレート剤による除鉄を行うことにより、悪性度のより低い上皮型中皮腫の割合を増やすことに成功しました。

次に、アスベストに形状や大きさが類似し、生体内でほとんど分解されない多層カーボンナノチューブの毒性・発がん性の解明に取り組みました。カーボンナノチューブ(CNT)は日本で開発された新規ナノ素材であり剛性・電導性・熱伝導性が優れているため、すでに商品化も進んでいます。その繊維の太さが中皮細胞傷害性を規定しており、CNT の中皮腫発がんに関わる最重要因子であることを示しました。CNT による中皮腫でも、鉄過剰病態を認め、アスベストによる中皮腫とほぼ同じ遺伝子変化が発生します。直径 50 nm 付近の CNT は中皮腫発がん性が最も高いため、製造工程での注意が必要です。2014 年秋に初めて IARC が CNT の発がん性評価を報告しましたが、このデータも採用され 50 nm 程度の CNT は Group 2B に分類されました。

### ● まとめ

遺伝性ヘモクロマトーシスに伴う肝がん、B 型・C 型ウイルス性肝炎に伴う肝がんや子宮内膜症に伴う卵巣癌においても鉄過剰が発がんの重要病態であることがわかってきました。また、年 2 回の瀉血(献血)により発がんが有意に減少したという報告もあります。寿命が飛躍的に伸びた現在、鉄には積極的な排泄機構がないため、中年以降は鉄が相対的に過剰状態になっていると考えられます。体内の鉄の 60%は赤血球の中にあるので、400 ml の献血で体内鉄を約 4%減らすことができます。献血には三徳(人助け・血液検査で自分の健康状態の把握・がんを予防できる可能性)があるのです。

第 104 回日本病理学会 宿題報告(平成 27 年度日本病理学賞)

「酸化ストレス病理学の確立とその疾患予防への展望」