



特集記事・6

鉄～宇宙・地球・生命・文化・未来～

身体の中の鉄

Iron in Biological System

城 宜嗣
Yoshitsugu Shiro

兵庫県立大学大学院
生命理学研究科
教授

1 はじめに

我々人間の身体は、骨を除くと水とタンパク質・脂質からできています。また、エネルギーを貯蔵するグリコーゲン・糖類も身体の中には多く含まれています。これらの物質は、水素(H)、炭素(C)、窒素(N)と酸素(O)からなり、硫黄(S)やリン(P)も含まれています。これに、骨を形成したり、細胞の電荷バランスをとったり、浸透圧調整や神経伝達に働くナトリウム(Na)、カルシウム(Ca)、カリウム(K)、マグネシウム(Mg)、塩素(Cl)などを加えると、これらの元素で我々の身体の99.9%以上は占められます。しかし、これらの元素のみで我々は生きてはいけません。鉄(Fe)、銅(Cu)、亜鉛(Zn)、マンガン(Mn)、コバルト(Co)などの遷移金属が約0.013%含まれており、極微量ながらこれらは人間の生命活動に必須です。人間をはじめとする動物に限らず、植物や微生物においても同様であり、この5つの金属元素に加えてニッケル(Ni)、バナジウム(V: ほんやにたくさん含まれる)、モリブデン(Mo)、タングステン(W)を加えた9つの金属元素を生体金属(Biometal)と呼ぶ事もあります。なかでも鉄は最も多く、人間の体内には約4g含まれ、亜鉛(約2g)、銅(約80mg)、マンガン(約20mg)と続きます。何故、これらの生体金属は我々生物にとって必要なのでしょう。どのように、これら生体金属は身体の中にとりこまれるのでしょうか。本稿では、生体金属の中で最も多く、ほぼすべての生物にとってその生命活動に必須の鉄(Fe)に焦点をあてて、これらの疑問を考えてみましょう。

2 人間と鉄

2.1 鉄の働き

鉄の特徴の一つは、様々な酸化状態をとることができる点にあります。生物の中では、二価鉄(Fe^{2+})と三価鉄(Fe^{3+})

が主で、場合によって四価鉄(Fe^{4+})の存在も確認できています。一価鉄(Fe^{1+})と五価鉄(Fe^{5+})の存在も予測はされていますが、まだ確定はできていません。そしてこれら酸化数の変化に必要なエネルギー(酸化還元電位)も、周りの状態の違いにより幅広い値をとることが出来ます。すなわち、鉄は様々な物質との電子のやり取り(酸化還元)が容易です。もう一つの鉄の特徴は、酸素分子(O_2)や一酸化窒素(NO)などの小さな気体分子を保持すること(配位結合)ができる点です。この2つの特徴によって、鉄を含んだタンパク質・酵素は、アミノ酸だけからなるタンパク質・酵素では絶対にできない反応性を現すことができ、それによって様々な生理反応に関わることができるのです。

2.1.1 呼吸：エネルギー変換に関わる生体内の鉄

鉄を含んだタンパク質として最も有名なものが、赤血球に含まれるヘモグロビンでしょう。鉄が有機化合物と複合化したヘムと呼ばれる化合物(図1A)が、球状のタンパク質の中に含まれており、肺から抹消組織に酸素を運ぶ役割をしています。ヘムは鉄とポルフィリンと呼ばれる化合物との錯体であり、ポルフィリンが色を持つので、ヘムは色をもちま

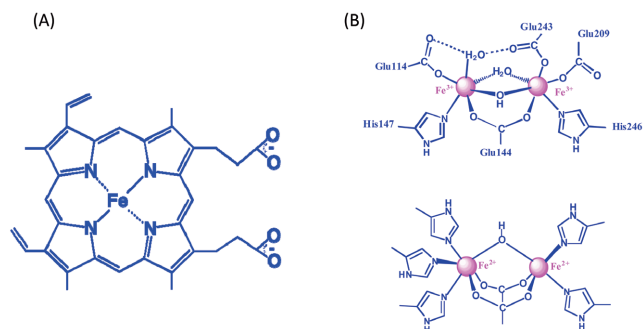
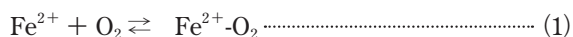


図1 (A) ヘムの構造。(B) 非ヘム鉄の2つの例

す。ちなみにヘム (heme) を含む球状の (globular) タンパク質 (heme-containing globular protein) からヘモグロビン (hemoglobin) の名前はできています。酸素濃度の高い肺では、ヘモグロビンの鉄 (ヘム鉄とよびます) に酸素分子は結合でき、酸素濃度の低い抹消組織では酸素分子はヘム鉄から離れます。



ヘムは色素で、それがヘモグロビン、すなわち赤血球の色の基となっています。ヘム鉄に酸素が結合した時のヘムは赤色を示し、動脈血の色です。酸素が外れた時のヘムの紫赤色は静脈血の色です。

このヘモグロビンによる酸素の運搬は、化学的に非常に不思議です。なぜなら、酸素分子の運搬ができるのは、二価鉄 (Fe^{2+}) を含むヘモグロビンのみですが、ヘモグロビンの二価鉄は、強い酸化力を持つ酸素分子と反応しても、酸化されることがなく、可逆的な酸素分子の結合解離反応 (平衡反応) ができます。今から50年程前から、その理由を物理化学的に調べる研究と、さらにこのヘモグロビンのヘム鉄の特異な性質を、錯体化学的に再現する研究が始まりました。その結果、ヘム鉄-酸素 ($\text{Fe}^{2+}\text{-O}_2$) 部分は、ヘモグロビン内の疎水的な環境に取り囲まれており、鉄に結合した酸素分子と近くに存在するヒスチジン (His) というアミノ酸との水素結合によって安定化されており、それが可逆的な酸素分子の吸脱着を可能にしているのです (図2)。ちなみに、後者の研究はその後、**生体模倣化学 (Biomimetic Chemistry)** として大きく発展しました。

ここまで述べてきた現象は一般的に**呼吸**として知られています。呼吸とともに生物にとって必須の行為は、食事です。食事で得た食べ物は、体内で消化され、解糖系、 β 酸化などを経てクエン酸回路で分解されると、最終的には二酸化炭素 (CO_2) とプロトン (H^+) と電子 (e^-) になります。二酸化炭素

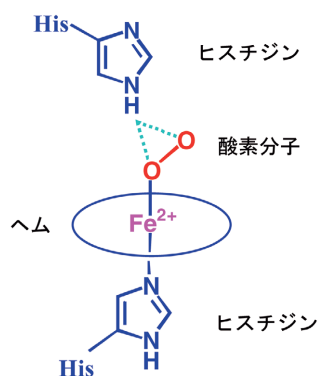
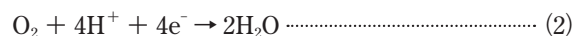


図2 ヘモグロビンのヘム（楕円形で示してある）の鉄に結合している酸素分子の構造

は呼吸として対外に排出されますが、プロトンと電子はどうなるのでしょうか？これらは、呼吸によって取り入れられた酸素分子によって燃やされます。すなわち、酸化されます。



酸素が物を燃やすとエネルギーがでますが、このエネルギーは外界では通常は熱となります。しかし、我々の体内での酸素による酸化反応で熱が出ては大変なことになってしまいます。緩やかな燃焼反応になるように、上手くやっているのが、**ミトコンドリア**と呼ばれる細胞内小器官の細胞膜にある**チトクロム酸化酵素** (図3) です。図3Aのチトクロム酸化酵素の全体構造で緑の螺旋やオレンジ色のシートはアミノ酸がペプチド結合で繋がったタンパク質を示しており、図3Bで示した活性中心には鉄と銅が存在しています。この部分で酸素分子を水分子に変換しています (式2)。

チトクロム酸化酵素は、鉄と銅を使って酸素と4つの電子を一度に反応させてしまいます (式2)。これは非常に大切な反応で、中途半端な反応をさせると、すなわち1、2、3個の電子としか反応しないと、スーパーオキシド (O_2^-)、過酸化水素 (H_2O_2)、水酸化ラジカル ($\text{OH}\cdot$) という**活性酸素種 (ROS: Reactive Oxygen Species)** が発生してしまいます。これらの活性酸素種は、ガンや老化の原因にある事は良く知られています。さらに、チトクロム酸化酵素の素晴らしいのは、この反応で発生するエネルギーを、熱ではなく仕事に変えてしまいます。細胞の内側から外側に膜を通過させてプロトンを運ぶ仕事です (図4)。プロトンポンプと呼ばれています。その結果、細胞膜を隔てて内側と外側でプロトンの濃度差ができます。この濃度差をつかって生体エネルギー貯蔵物質**ATP**が合成されるのです。酸素を吸って二酸化炭素を吐く**細胞外呼吸**に対して、これら生体エネルギー獲得反応は**細胞内呼吸**と呼ばれています。この様に、我々が生きる為のエネルギーを得る呼吸には、鉄の2つの特徴が巧妙に使われています。

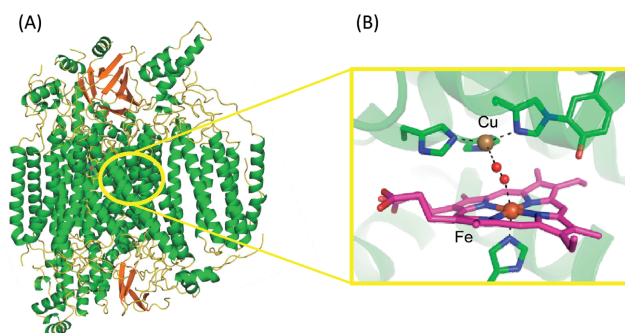


図3 (A) チトクロム酸化酵素の全体構造と (B) 活性中心の構造

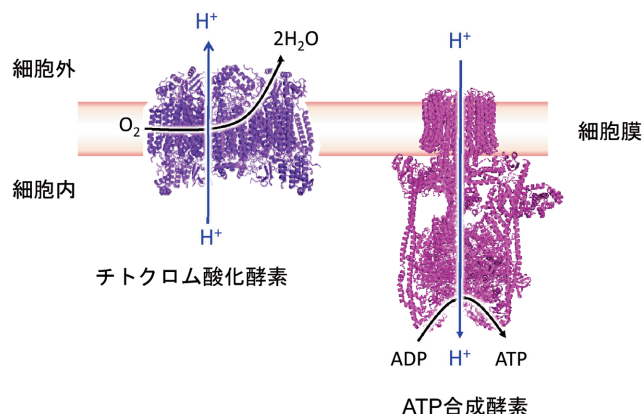


図4 チトクロム酸化酵素とATP合成酵素

2.1.2 生合成と代謝：物質変換に関わる生体内の鉄

呼吸で体内に取り入れられた酸素の約95%は、上で述べた生体エネルギーを得る反応に使われています。残りの約5%は、身体にとって必要な物質を作る反応である**生合成**や、不必要な物質を壊す反応である**代謝**に使われています。そこでも鉄を含む酵素が大きな役割を果たしています。以下に、いくつかの例をあげます。

コレステロールと聞くと健康診断の結果を思い出し、悪者のイメージが強いかもしれません。しかし、コレステロールは細胞膜の硬さ・柔らかさを調節し、さらに我々の様々な生理現象において非常に重要な働きをするステロイドホルモンなどを作るための出発物質なのです。男性ホルモン、女性ホルモン、黄体ホルモン、副腎皮質ホルモンなどです。このステロイド生合成反応には、鉄を含む酵素**チトクロムP450** (P450と呼びます) が大活躍しています。もう一つの例は、薬の代謝です。病気になった時に飲む薬は、身体に多量に残ると毒となる場合も多いです。ですから薬品会社は、自社が開発した薬が身体の中でどの様に代謝されていくか (薬物動態といいます) を研究しています。薬の多くは水に溶けない化合物ですので、我々の身体は鉄含有酵素P450を使って、薬を水に溶ける形に変えて排泄しています。

P450酵素は、阪大蛋白質研究所の佐藤了先生 (故人) と大村恒雄先生 (九大名誉教授) によって約50年前に発見命名されました。P450は酸素分子の1つの酸素原子 (O) を直接**基質 (Substrate)**、上の例で言えばコレステロールや薬物；下の式ではX) に取り込ませる反応を触媒する酵素です。

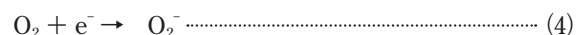


P450酵素内の鉄に酸素分子が結合し、電子とプロトンを使って酸素-酸素結合を切断して、1つの酸素原子を水に、もう1つの酸素原子を基質に取り込ませています。このような反応は**酸素添加反応**と呼ばれており、京大医学部の早石修先生

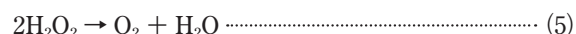
(故人) によって発見命名されました。酸素添加反応を触媒する酵素には様々な種類があり、鉄をはじめ銅やマンガンを含む酵素が数多くあります。この分野は日本人研究者の貢献がたいへん大きいのです。

P450という名前は、1つの酵素の名前ではありません。基質の違いによって様々なP450酵素があり大きなファミリーを形成しています。そして、人間だけでなく、動物、植物、カビ、細菌にもP450は存在します。今では数千種類のP450遺伝子が発見されています。人間は57種類のP450を持っており、そのうち7種類がステロイドホルモン合成で働く酵素です。植物には特に多くのP450が存在し、植物ホルモンや二次代謝産物の産生に関与しています。サントリーが**applause** (喝采の意味) の名前で売り出している**青いバラ**の作製にもP450が大きく関わっています。花の青色の基となるアントシアニンの生合成にP450が関わっているからです。鉄を含む酵素の活躍ぶりがわかる良い例です。

生合成と代謝には直接関係ありませんが、この章の最後には、目に見える、鉄を含むタンパク質・酵素の働きを示しましょう。運動会などで転んで膝を擦りむいた事があるでしょうか。その傷を放置しておくともバイ菌が入って化膿し、白い膿が出てきてしまいます。我々の身体にバイ菌が入ってくると、最初に働く防御システムは白血球です。白血球は傷に集まり、文字通りバイ菌を食べます (**食**食といえます)。白血球は取り込んだバイ菌を攻撃 (**殺菌**) します。その時の武器が、**NADPHオキシダーゼ**という鉄を含んだ酵素が酸素分子から作り出す**活性酸素種** (スーパーオキシド: O_2^-) です。



活性酸素種は反応性が高いので、ガン・老化の原因となりますが、上手く使えば殺菌に使えるのです。しかし、この活性酸素種は白血球自身も殺してしまいます。あの白い膿は白血球の死骸なのです。ですから、けがをした時は化膿しないように過酸化水素 (H_2O_2) 溶液のオキシドールで消毒します。すると細かい泡がでてきます。この泡は、白血球中に含まれる**カタラーゼ**という鉄を含む酵素が過酸化水素を分解して出す酸素です。



酸素の泡でバイ菌を体外の出してしまうと同時に、酸素の酸化力で殺菌をするのです。こんな所にも鉄を含むタンパク質・酵素が働いています。

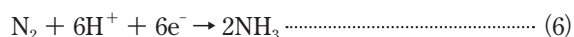
2.1.3 センサー：情報変換に関わる生体内の鉄

我々の身体は周りの環境を感知し、それに適応しながら生きています。暑いと感じれば汗を出し、寒いと感じれば体は

震えます。周辺環境を感知するセンサーを持っており、それに応答する情報変換システムを持っているのです。ここにも生体内の鉄が関与している場合があります。

運動選手は高地トレーニングをします。これは気圧が低く酸素濃度の低い状態に身体を慣れさせ、心肺機能を高めるためです。低酸素濃度状態 (hypoxiaと言います) になると、それを感知した身体は、赤血球を多く作り (造血)、毛細血管を張り巡らせて、より多くの酸素を効率的に末梢細胞に送ろうとします。この時に働くのがやはり鉄を含む**酸素センサータンパク質 (プロリン水酸化酵素)** です。ちょっとややこしいのですが、酸素濃度が高いときは、酸素センサータンパク質の中の鉄は酸素を使って低酸素誘導因子 (HIF: Hypoxia Induced Factor) と呼ばれるタンパク質をどんどん壊しています。一方、酸素濃度が低くなると、すなわち hypoxia 状態になると HIF は壊されずに、細胞核内に入り込み転写因子として造血や毛細血管をつくる遺伝子の発現を促します。

酸素センサーは人間だけでなく、微生物も持っています。根粒菌という微生物は、ダイズ、エンドウ、アルファルファ、レンゲなどの豆科の植物の根に共生して根粒というツブツブを作ります。この根粒菌は、空気中の窒素分子をアンモニアに変える**窒素固定反応**のできる、鉄ならびにモリブデンを含む酵素**ニトロゲナーゼ**を持っています。



人間がこの反応をさせようとする、ハーバー・ボッシュ法とよばれる方法で、鉄を主体とした触媒を用いて 400~600℃、200~1000atm の超臨界状態で窒素と水素を直接反応させなければなりません。常温常圧で窒素固定のできるニトロゲナーゼのすごさがわかります。しかし、ニトロゲナーゼの活性点である鉄-モリブデン部分は酸素に弱く、酸素分子に触れるとすぐに壊れてしまいます。そこで、根粒菌は酸素センサータンパク質 (**FixL**と呼ばれています) を持っていて、酸素濃度の低い時のみニトロゲナーゼを働かせます。根粒菌の酸素センサータンパク質は人間の酸素センサータンパク質とは全く異なった形 (構造) をしていますが、やはり鉄を含んでおり、その鉄に酸素分子が結合するかしらないか (酸素濃度に依存して) が、ニトロゲナーゼが働くか働かないのかの引き金になっています。

以下は、少し異なったセンサータンパク質の例です。心筋梗塞という病気は、心臓の毛細血管が何らかの原因で詰まって血液が流れなくなり、心筋が酸素不足になってしまい、死にもいたる重篤な病気です。発作になると大変胸が苦しくなりますが、その発作を押さえる特効薬はニトログリセリンです。ニトログリセリンは舌下錠で、舌の下で溶かすと速やかに発作は収まるそうです。これはニトログリセリンから出て

くる一酸化窒素 (NO) が毛細血管を拡げる作用があるからです。この NO を受け取るのが鉄を含む**一酸化窒素センサータンパク質 (グアニル酸シクラーゼという酵素)** で、一酸化窒素がセンサーの鉄に結合した時のみセカンドメッセンジャー cGMP を合成し、それが血管拡張の作用につながっていきます。

ここで述べた一酸化窒素は、ニトログリセリンの形で外から取り入れたものですが、我々の身体自身も一酸化窒素を合成する酵素 (**一酸化窒素合成酵素**) を持っています。この一酸化窒素合成酵素は鉄を含んでおり、鉄の所で酸素、電子、プロトンを使って、アルギニン (Arg) というアミノ酸を基質として一酸化窒素を作っています。合成された一酸化窒素は上記の一酸化窒素センサータンパク質に結合していくつかの生理作用を示します。一酸化窒素合成酵素は、血管細胞、神経細胞、白血球に存在する3種類の酵素があります。血管細胞の酵素が作る一酸化窒素は血管の拡張に、神経細胞の酵素が作る一酸化窒素は記憶や学習に、白血球の酵素が作る一酸化窒素は抗菌に使われています。実は、バイアグラの作用もこの一酸化窒素ならびに一酸化窒素センサータンパク質の作用と関係あります。

ここで紹介したのは、鉄の関わる生理反応のほんの一端であり、まだまだ多くの生理反応に鉄は関わっています。これほど重要な鉄を、人間をはじめ全ての生物は外から取り入れなければなりません。人間における鉄の吸収、運搬、貯蔵などの鉄の体内動態について以下に述べます。

2.2 鉄の動態

人間には積極的に鉄を排出するシステムは無く、人間が鉄を失う最も大きな要因は出血です。通常は、汗や尿、便などから1日に約1mg程度の鉄が排泄されます。女性は生理があるので、この量はもう少し増えます。一方、1日の食事には約10~15mgの鉄が含まれていますが、体内に吸収されるのはその10%程度の1~1.5mg程度です。すなわち、我々の身体は色々なところで使われた鉄をリサイクルして再利用する、そして余分な鉄は排出するのではなく、貯蔵するシステムを持っているのです (図5)。

2.2.1 鉄の吸収

食物に含まれる鉄は、図1に示した**ヘム鉄**とそれ以外 (**非ヘム鉄**) に分けられます。非ヘム鉄といっても様々な有機・無機化合物と結合した状態で存在しています。鉄は十二指腸と小腸で吸収されますが、ヘム鉄の方が吸収され易いと言われています。ですからドラッグストアのサプリメント売り場では、鉄不足 (主に貧血) 対策として、より吸収され易い「ヘム鉄」という商品が売られています。探してみてください。ところ

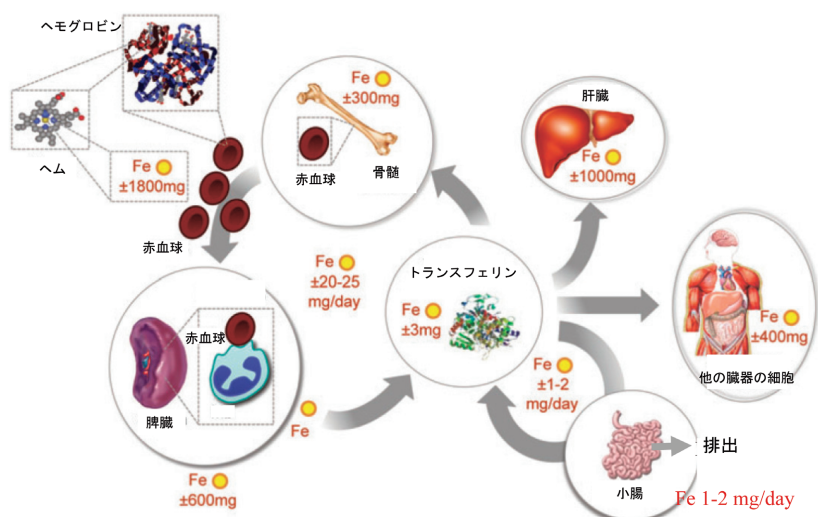


図5 人間の体内での鉄の動き（動態）

が、未だヘム鉄が腸管細胞に吸収される仕組みは確定していません。世界中の研究者がその解明をめざしています。

一方、非ヘム鉄（ややこしいので、今後は単に鉄とします）の吸収はよく分かっています（図6）。食物に含まれる鉄は調理により空気中の酸素で酸化されて三価鉄になります。しかし、三価鉄を我々の腸は吸収できません。それは、腸管細胞への鉄吸収の主役であるDMT1（Divalent Metal Transporter 1）と呼ばれる鉄輸送タンパク質が二価鉄しか輸送できないからです。その理由と仕組みはまだ分かっていません。ですから、腸管細胞には三価鉄を二価鉄に還元する仕組みがあります。その仕組みとは、アスコルビン酸（ビタミンC）をつかって鉄を還元する酵素Dcytbがあるのです。この鉄還元酵素はヘム鉄を含んでいます。すなわち、アスコルビン酸がDcytbのヘム鉄を還元し、続いてこの還元型ヘム鉄が食物中の鉄を還元して、還元された二価鉄がDMT1によって腸管細胞に吸収されます。肉を食べた時に、ビタミンCを含む野菜をとらなければならないのは理にかなっているのです。

2.2.2 鉄の貯蔵、感知と運搬

腸管細胞に取り込まれた鉄は裸のイオンのままで存在すると、酸素分子と反応して活性酸素種を作り出し危険です。そこで、我々の身体は鉄をまとめて貯蔵するシステムを持っています。フェリチンと呼ばれるタンパク質です。フェリチンは真ん中が空洞となったサッカーボール状の形をしており、その空洞部分に約4500個の鉄が固まり（クラスター）となって貯蔵されます。我々の身体には鉄の濃度を感知するシステム（IRP：Iron Responsive Protein Regulatorと呼ばれています）が存在して、鉄が多い時にはこのフェリチンでの鉄貯蔵を促します。一方、そのIRPシステムが鉄不足を感知し、

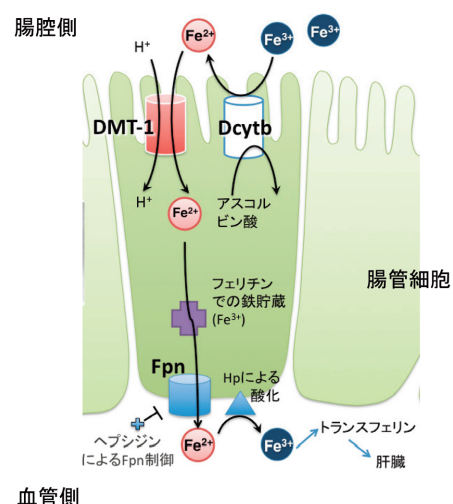


図6 人間の腸での鉄の吸収と貯蔵・輸送

身体が鉄を必要とすると、フェリチンに蓄えられた鉄がとりだされて、血液に出されます。その際、腸管細胞と血管を隔てている細胞膜に存在するフェロポーチンという鉄輸送タンパク質（鉄排出ポンプ）がその出口になります。血液に出て来た鉄はトランスフェリンというタンパク質に結合します。身体の各細胞の表面にはトランスフェリンを受け取る受容体が存在しますので、トランスフェリンはその受容体に結合して細胞内に取り込まれ、そこで鉄を離します。その鉄が不足部分で使われます（図6）。

2.2.3 鉄のリサイクル

人間の身体の中にある鉄で一番多いのは、先に述べた赤血球ヘモグロビンのヘム鉄です。約2gあります。赤血球は常に酸素という酸化力のある気体に触れているので、日々少

しずつ傷つけられます。通常、赤血球の寿命は100～120日程度で、新しい赤血球に置き換わります。古く傷ついた赤血球は白血球の一種であるマクロファージに貪食され分解されます(図7)。さらにヘモグロビンも壊されて、ヘムが取り出され、マクロファージの細胞膜に存在するHRG (Heme Responsive Gene) タンパク質がヘムをマクロファージ細胞内に輸送します。ヘムオキシゲナーゼというヘム分解酵素が酸素を使って、ヘムの鉄周りの化合物(ポルフィリンといいます)を壊して、鉄を取りだします。この鉄はフェリチンに貯蔵され、必要な時に再利用されるのです。まさにリサイクルです。ちなみに、ポルフィリンがこわされるとビリルビンになり、尿中に排泄されます。尿の黄色はこのビリルビンの色です。

ここまで紹介してきたように、身体の中での鉄の動態のキーワードは「3R: Reduce, Reuse, Recycle」です。「再利用」と「リサイクル」はゴミ処理と同じキーワードですが、Reduceは「減らす」ではなく、鉄還元酵素Dcytbによる「還元」です。現象論としては鉄の身体の中での動き(動態)はよく理解されているのです。しかし、鉄輸送に重要なDMT1、フェロポーチン、HRGなどのタンパク質はその形はまだ分かっていません。ですから、どのように鉄を輸送しているのか?その働き方も分かっていません。鉄の体内動態に興味をもつ世界中の研究者の今後の研究ターゲットです。例えば、腸での鉄吸収に関わる鉄還元酵素Dcytbも形は分かっていませんでしたが、最近、我々の研究室がその構造を決める事ができ、これによって、働き方が徐々に分かってきました。

2.3 鉄と病気

2.3.1 鉄の過剰と不足

ここまでの話で、鉄を含む酵素・タンパク質が如何に重要は働きをしているのか、さらには鉄の身体の中での動きにも

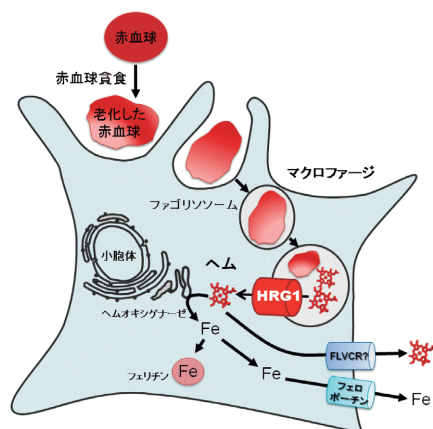


図7 人間の白血球(マクロファージ)による赤血球・ヘモグロビンの分解と鉄のリサイクル

いくつかのタンパク質が働いていることをご理解いただけたかと思います。ですから、何らかの原因で、これらの酵素・タンパク質の働きが悪くなれば、我々は病気になります。鉄不足の典型的な病気は貧血です。貧血により、患者さんは生活の質(QOL: Quality of Life)は低下し、辛い思いをされます。貧血そのもので死にいたるわけではありませんが、その貧血を引き起こす原因が大きな問題になる場合もあります。体内で思わぬ出血があったり、ビタミンB12不足、骨髄の病気等です。鉄排出ポンプであるフェロポーチンが変異により機能が下がると貧血にもなりますし、このような原因は中々深刻です。

アスベスト(石綿)を吸った方々が中皮腫という肺がんの一種を患われているというニュースを聞かれたことがあるでしょう。アスベストを吸うと体内の鉄濃度が上昇し、それがガン発症の原因と考えられています。このように、鉄不足にも増して鉄過剰による病気は深刻です。今まで書いてきたように、鉄は酸素と反応し易く、その結果として作られる活性酸素種は非常に反応性の高いものです。これが細胞、タンパク質、遺伝子を傷つけて、その結果、ガンだけでなく、肝炎、糖尿病、神経変性疾患などを引き起こしてしまいます。このような病気を根本から理解し治療法を見つけ出すためにも、体内の鉄動態に関連するタンパク質の構造(形)と機能(働き)の関係を詳しく知る必要があるのです。

2.3.2 病原菌と鉄

我々が病気になるもう一つの原因は、病原菌に感染してしまうことです。人間の持つ様々な防御システムをくぐり抜けて、病原菌は人間の体内で増殖しようとします。この病原菌の感染と増殖に鉄は必須で、その鉄を病原菌は感染先から得ています。特に、赤血球の持つヘム鉄は絶好のターゲットです(図8)。緑膿菌、黄色ブドウ球菌、ペスト菌、ジフテリア菌、炭疽菌などの病原菌は、ヘモグロビンを壊してヘムを取り出

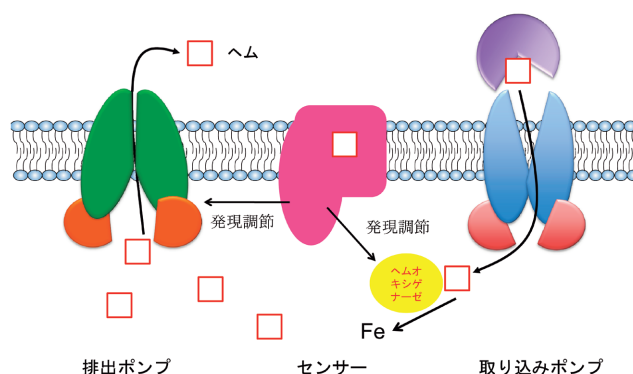


図8 病原菌による人間の赤血球・ヘモグロビンからのヘムおよびヘム鉄の奪取と排出

し、自身の細胞膜に存在するヘムインポーター（ヘム取り込みポンプ）というタンパク質を使って病原菌内にヘムを取り込みます。病原菌は、取り込んだヘムをヘム分解酵素ヘムオキシゲナーゼ（前述）をつかって分解し鉄を取り出し、それを増殖に使うのです。そうすると、病原菌はどんどんヘムを取り込めば良いように思われますが、何度も書いてきたように、過剰のヘム鉄は活性酸素種を発生させてしまい、これにより病原菌はかえって死滅してしまいます。そこで、どれだけのヘムを取り込んだのかを感知するために、病原菌はヘム濃度センサータンパク質を持っており、「ヘムが多いな!」と感じた時に、過剰なヘムを細胞外に排出するヘムエキスポーター（ヘム排出ポンプ）というタンパク質を作動させます。ヘムのインポーター、エキスポーター、濃度センサーのどれが機能しなくなっても、病原菌は増殖できません。すなわちこれらのタンパク質を働かなくする化合物（阻害剤といいます）は、病原菌を殺す薬（抗菌薬）になります。

すでに、白血球による病原菌の殺菌について書きましたが、その際、白血球は活性酸素だけでなく、NO合成酵素（先述）をつかって細胞毒性の高いNOをつくり、これも殺菌に使います。しかし、NOを使った生体防御システムをくぐり抜ける為に、病原菌はNO還元酵素という鉄を含む酵素を働かせて、NOを無毒化しています。



鉄をめぐる病原菌とヒトとの激しい争奪戦がうかがえます。

3 最後に

本稿では、人間を中心にいくつかの微生物（根粒菌や病原菌など）における生体鉄の重要性を書かせていただいた。植物においても鉄は不可欠な存在です。植物の光合成に必要な葉緑素であるクロロフィルの合成に鉄が必要であるため、鉄欠乏になるとクロロフィルが減少し葉脈の間が黄色になり、ひどい場合は白くなって枯れてしまいます。その為に、植物はファイトシデロフォア（植物性親鉄剤）という鉄(III)キレート化合物を分泌し、土壌からの鉄を吸収しています。このように、鉄がすべての生物にとって必須の元素であり、何故必須なのかを、拙文によりご理解いただけたら幸甚です。鉄を含むタンパク質・酵素の形（構造）と働き（機能）の関係は、近年どんどん理解されるようになってきました。それに対し、生体内での鉄の動き（貯蔵、輸送、感知など）はまだ現象の観測が先行し、関連するタンパク質の形（構造）と働き（機能）の関係では理解された例は少ないです。病気とも関連する課題でもあり、今後の研究の格好のターゲットです。この分野の研究のますますの進展が望まれるところです。

参考文献

- 1) 増本健, 金森順次郎, 馬越佑吉, 福山秀敏, 友野宏, 中島英雅, 北田正弘編: 鉄の辞典 8. 10生体鉄, 朝倉書店, (2014), 241.
- 2) 桜井弘著: ブルーバックス 元素111の新知識 (第2版), 26 鉄, 講談社 (2009), 144.

(2017年8月1日受付)