

# 鐵調素的調控

## 鐵的體內平衡新機制

譯者／黃義鈞

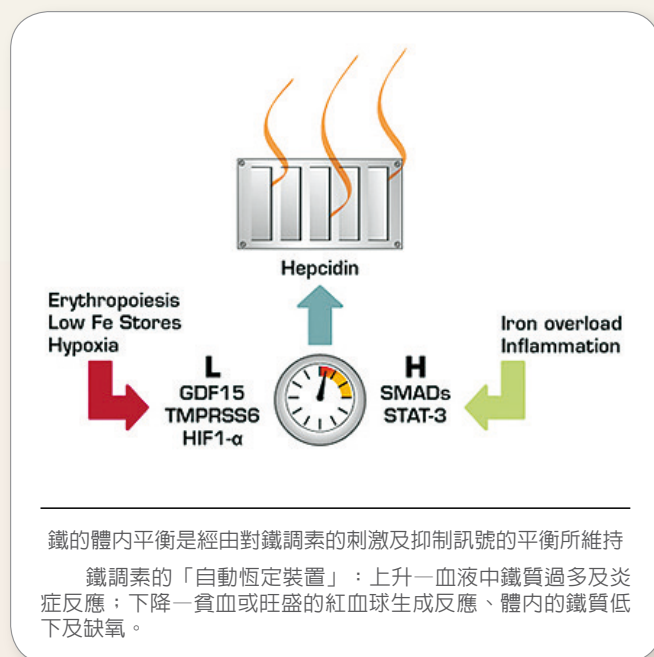
**鐵**質是一種人體的必要元素，但因其潛在的毒性，所以必須嚴密監控血液中游離的鐵濃度。血漿中鐵濃度的調控主要是由十二指腸細胞及巨噬細胞釋放出鐵的速度來決定。

大部分的調控機制可以經由鐵調素（Hepcidin）這個胜肽解釋，它的作用是抑制細胞使細胞不要釋放鐵到血液裡。鐵調素主要在肝臟合成，隨著肝臟內鐵的濃度升高而誘導肝臟合成鐵調素，身體若有發炎也會誘導鐵調素的合成。在找出「面具」老鼠的貧血原因時，杜先生（Du X）和他的團隊發現了一個抑制鐵調素表現的主要路徑，這個

發現讓我們知道體內的鐵質平衡主要是由抑制鐵調素或是引發鐵調素的兩種相反路徑所維持。

擁有25個胺基酸的鐵調素，其發現解釋了很多體內鐵質平衡的機制，肝臟內的鐵質多寡和鐵調素的表現與否有直接的關聯性。鐵調素藉由細胞膜上鐵質輸出蛋白（iron export protein）內的鐵質轉運蛋白（ferroportin）結合，誘導轉運蛋白往細胞內移動及分解，由此降低腸細胞和巨噬細

胞的鐵質輸出。鐵調素同時也是體內對介白質-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )、介白質-6 (IL-6) 的緊急反應蛋白。鐵調素啟動子中對於鐵和炎症反應的表現是不同部位，這提供了一個簡單的血漿中調控機制模式：肝臟儲藏的鐵質提高或是炎症反應誘導鐵調素的合成，降低血漿中的鐵質濃度，保護身體組織免於被氧化，以及降低鐵質變成致病原因的機率。



如果身體處於低鐵質的情況，將會導致身體對食物中的鐵質吸收增加及巨噬細胞釋放鐵的速率。但是這個反應似乎不是缺乏鐵調素所誘發的結果，當紅血球生成反應很活躍的時候，體內的鐵調素濃度就會降到能夠產生反應的基本濃度以下。

近來發現 $\beta$ 型海洋性貧血的病人血漿中，含有非常多的生長變異激素-15 (Growth differentiation factor 15, GDF15)，GDF15可以抑制鐵調素的轉錄。在刊登於5月份Science雜誌的一篇文章中，杜

先生和他的工作夥伴使老鼠激發亞硝基脲的基因突變，造成牠有顯性貧血、雌體不孕症和不正常分布的毛皮。這個突變被稱為「面具」，因為它會全身脫毛，僅面部沒有脫毛。研究發現維持高鐵飲食可以讓毛皮重新生長及治療不孕。

其中一個關鍵性的發現是，即使「面具」老鼠有貧血症狀，仍具有很高的鐵調素轉錄活性。這個突變的基因已經辨識出來是在肝臟跨細胞膜的絲氨酸水解酶-6 (Transmembrane protease, serine6 ;Tmprss6)。經由人工轉植Tmprss6基因的細菌，可以將之前提過的突變老鼠顯性貧血反轉成隱性貧血。Tmprss6的點突變造成抑制鐵調素的活性喪失，使得鐵調素增加以及蛋白質分解消失。其後，有數個實驗室緊接著證實這個基因是人體內鐵質平衡機轉的重心，另發現數個Tmprss6基因突變造成家族性的小球形貧血、對於鐵劑療法的低反應性及很高的鐵調素濃度。

在鐵調素的啟動子中，鐵調素的抑制是經由近端的抑制。作者同時也提供在缺乏細胞外刺激的時候，細胞外的區域也會抑制訊號傳遞的證據，而細胞內的區域則是原本認為是訊號傳導的主要區域。



即使Tmprss6、HIF1- $\alpha$ 或GDF15，都被證實有參與一般抑制鐵調素的部分機轉，但是Tmprss6對於體內鐵質平衡的影響仍有一層神秘的面紗，這是未來我們找出抑制鐵調素作用途徑的研究方向。🔍

**原作：**

Richard Ajioka, PhD, and Josef T. Prchal, MD

Drs. Ajioka and Prchal indicated no relevant conflicts of interest.

Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science*. 2008;320:1088-92.

**參考文獻**

1. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40:569-71.
2. Folgueras AR, Martin de Lara F, Pendas AM, et al. The membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis. *Blood*. 2008.
3. Guillem F, Lawson S, Kannengiesser C, et al. Two nonsense mutations in the TMPRSS6 gene in a patient with microcytic anemia and iron deficiency. *Blood*. 2008.
4. Melis MA, Cau M, Congiu R, et al. A mutation in the TMPRSS6 gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. *Haematologica*. 2008.