

【総説】

鉄代謝とその制御

宮沢 正樹

東海大学 健康学部 健康マネジメント学科

要約

鉄は酸素の運搬をはじめ、エネルギー産生、DNA の複製など生体や細胞の恒常性維持に必要なミネラルであり、ヘム鉄や鉄硫黄クラスターを活性中心としたタンパク質の重要な機能性分子である。鉄の欠乏は鉄欠乏性貧血をはじめとする栄養障害の原因となる一方で、過剰な鉄は酸化障害を誘発する活性酸素種の産生要因となり、老化の促進、発がんや腫瘍の悪性化を促すことが懸念されている。そのため、細胞内の鉄濃度は正常な生理機能を維持するために素早くかつ厳密に制御されなければならない。この鉄の代謝に関する研究はここ数年で多くの新たな発見があり、本稿では生体および細胞内の鉄調節機構の概説とマイクロRNAによる新たな鉄代謝制御を中心に紹介する。

キーワード：Iron metabolism, Ferritin, Transferrin receptor 1, Iron regulatory protein, miRNA

1. はじめに

成人男性の体内には約 4 g の鉄が存在する。生体には能動的な鉄の排出機構は備えられておらず、食事により消化管から吸収すべき鉄は 1 日にわずか 1 mg 程度である。これは、腸粘膜や皮膚の脱落、失血、汗などを介して 1 日に約 1 mg の体外へ排出される鉄を補う目的である [1]。

生体内の約 60% の鉄は赤血球内のヘモグロビンのヘム鉄として存在している。そして、約 5% は筋組織におけるミオグロビン中に存在する。また、鉄貯蔵の場である肝臓には、後述するフェリチンの内部に貯蔵鉄として約 30% の鉄が含有されている。1 日 1 mg 程度の鉄摂取にもかかわらず、生体は造血や鉄含有タンパク質の産生のために 1 日 20-25 mg の鉄を必要とする。そのため、利用される鉄の大半は約 120 日を経過して寿命となった赤血球をマクロファージが貪食し、取り出された鉄を再利用することで補われている [1, 2]。

鉄はポルフィリン環と二価鉄の錯体であるヘム鉄としてヘモグロビン内に存在し、酸素の輸送を担う。また、

鉄はヘム鉄、非ヘム鉄、鉄硫黄クラスターとして核酸合成に関わるリボヌクレオチドレダクターゼやエネルギー代謝における種々の酵素（アコニターゼ、クエン酸シキターゼ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、NADH デヒドロゲナーゼ、コハク酸デヒドロゲナーゼなど）の活性中心となり、多くの生体反応プロセスに関与する [3]。そのため、生体は常に十分な鉄を保持する必要があるが、鉄はレドックス活性を有するために、過剰な鉄はフェントン反応を介したヒドロキシラジカルの発生原因となり、酸化ストレスを起因とする細胞障害を引き起こし、繊維化、アポトーシス、発がんにつながる [1, 4, 5]。常染色体劣性遺伝である原発性ヘマクロマトーシスでは生体内貯蔵鉄の異常な増加により肝臓、すい臓、心臓、皮膚などの実質細胞に鉄の沈着が生じ、それによる臓器障害の結果として、肝硬変、糖尿病、心不全が引き起こされる [6]。つまり、鉄欠乏と過剰鉄の各々が細胞障害を招き、臨床症状を呈する個体レベルの障害へとつながる諸刃の剣であるといえる。それゆえ、適切かつ安全な量の鉄を維持するために、細胞は「生体内」および「細胞内」の両方の鉄を制御する多彩な鉄制御システムを構築している。

2. 鉄の吸収と再利用に関わる因子

これまでに細胞内の鉄代謝ネットワークの全容が徐々に明らかになり、おおよそ 150 の因子が関与し、100 以上の反応が存在することが分かってきた [7]。ここでは、

連絡先：宮沢正樹 〒 259-1292

神奈川県平塚市北金目 4-1-1

TEL：0463-58-1211（代表）内線 5728, 5738

FAX：0463-50-2259

E-mail：m.miyazawa@tsc.u-tokai.ac.jp

その中でも鉄の制御で中心的な働きをする因子および経路について解説する。

a) 「生体内」への鉄の吸収およびその制御

食事により体内へ取り込まれた鉄は、腸上皮細胞の管腔側において divalent metal transporter 1 (DMT1) を介して細胞内へ吸収される。そして、唯一既知である細胞内から鉄を排出するポンプ、フェロポーチン (FPN) により鉄は基底膜側から血清中へ放出される [1]。哺乳類において生体内の鉄の量は肝細胞ペプチドホルモンであるヘプシジンにより制御されている [8]。ヘプシジンは血液中进行し、鉄排出ポンプである FPN と直接結合することでその分解を促進し、細胞内から血清中への鉄の放出を制限することで鉄の細胞内保持を促進する。具体的には、血清ヘプシジンの上昇は食事による鉄の吸収を担う十二指腸上皮細胞、赤血球から鉄のリサイクルを行う脾臓マクロファージ、鉄の貯蔵を担う肝細胞に存在する FPN を下方制御して血清鉄を減少させる。(図 1)。

b) 「細胞内」への鉄の取り込みおよびその利用

トランスフェリン (Tf) は鉄 (Fe) のキャリアとして働く血清タンパク質であり、1 分子あたり 2 原子の三価鉄と結合し、Tf-Fe 複合体として血流に乗り全身の細胞に鉄を供給する [9]。トランスフェリン受容体 1 (TfR1) は、この Tf-Fe 複合体を効率的に細胞内に取り込むための二量体膜貫通型タンパク質であり、すべての脊椎動物および細胞種で発見されている [10]。TfR1-Tf-Fe 複合体はエンドサイトーシスにより細胞に取り込まれ、続いてエンドソーム内で鉄が Tf から解離する (図 2)。エンドソーム内の鉄は DMT1 を介して細胞質へ放出され [11]、エンドソームは細胞膜と再融合すること

で TfR1 および Tf はリサイクルされる。TfR1 は赤芽球に多く発現し、ヘモグロビンの合成に必要な大量の鉄の供給に重要な働きをする。また、鉄は核酸合成に必須であるリボヌクレオチドレダクターゼの活性中心でもあるため、細胞増殖の著しい腸上皮細胞や腫瘍細胞で TfR1 の高い発現が確認されている。一方で、鉄排出タンパク質 FPN は多くの腫瘍細胞で抑制されていることが明らかとなっている。これは主に DNA のメチル化による発現レベルの抑制あるいはヘプシジンの発現上昇によるものであり、結果的に高い細胞内鉄濃度の維持につながる [12, 13]。

細胞内の鉄結合性タンパク質であるフェリチンは余剰な鉄を貯蔵する細胞内の鉄貯蔵庫として重要な役割を果たしている (図 2)。フェリチンは重鎖 (H サブユニット) および軽鎖 (L サブユニット) の 24 個のサブユニットが集まった中空構造の籠状タンパク質であり、この空間に最大でおおよそ 4500 個の鉄分子を格納することができる。フェリチン H は鉄を二価から三価に酸化させるフェロキシダーゼ活性を有し、鉄をレドックスネガティブな安全な状態で保存することで、フェントン反応によるヒドロキシラジカルの生成を抑制することができる。また、フェリチン L は構造全体を支持する役目を担いとされている [14]。細胞内の鉄が欠乏状態になった場合はフェリチンがリソソームで分解されることで鉄が取り出され利用される [15]。

細胞内に存在する鉄の多くは、poly-(rC)-binding protein (PCBP) ファミリーにより非ヘム鉄として直接タンパク質に組み込まれ利用されるか [16, 17]、ヘム合成経路および鉄硫黄クラスター合成経路の重要な段階が局在しているミトコンドリアへと集約される [18]。鉄のミトコンドリアへの輸送やヘム鉄および鉄硫黄クラスターの輸送については現在も不明な点が多く残されている。

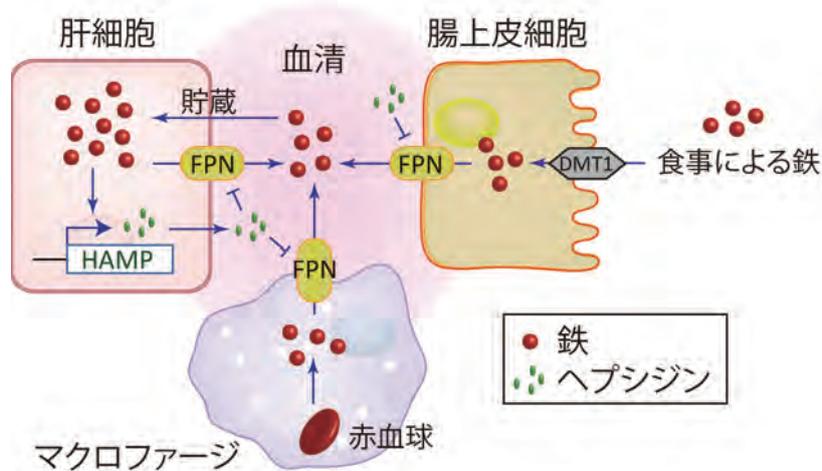


図 1 生体内の鉄代謝制御

食事による鉄は腸上皮細胞の DMT1 を介して細胞内へ取り込まれる。そして全身の鉄濃度は HAMP 遺伝子にコードされている肝細胞ペプチドホルモンであるヘプシジンと鉄排出ポンプである FPN により制御される。

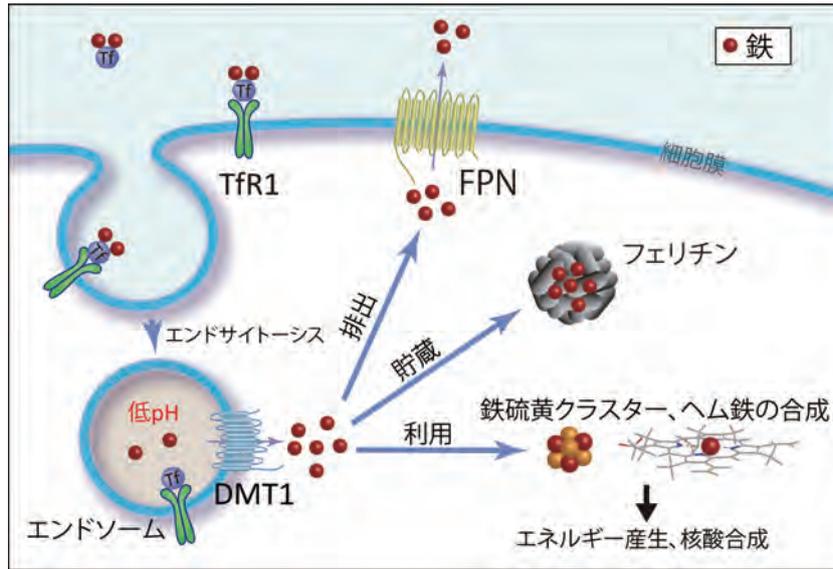


図2 細胞内の鉄代謝制御

血清中の鉄は Tf と結合し、TfR1 および DMT1 を介して細胞内へ取り込まれる。そしてヘム鉄および鉄硫黄クラスターの合成に利用される。余剰鉄は鉄貯蔵タンパク質であるフェリチンにより安全に貯蔵されるか、FPN により細胞外へ排出される。

3. IRE-IRP 制御システム

細胞内の鉄代謝制御はそれに関わる遺伝子群の転写後調節により厳密に制御されている。上述した DMT1、FPN、TfR1、フェリチン H および L の mRNA は、コード配列(CDS)に隣接する 5'- または 3'-非翻訳領域(UTR) にステムループ構造 (C-A-G-U-G-U または C) を含む鉄応答性エレメント (iron-responsive element : IRE) を有している [19]。そして IRE は 2 つの機能的に類似する mRNA 結合型鉄調節タンパク質 iron regulatory

protein (IRP) 1 および 2 と相互作用することができる (図 3)。IRP1 と IRP2 は相補的に働くが、ノックアウトマウスを用いた研究により IRE-IRP 制御系は IRP2 が中心的な役割を果たしていることが明らかとなっている [20]。

特筆すべきは、IRE が 5'- または 3'-UTR のどちらかに位置するかにより IRE-IRP の相互作用による転写後調節が全く逆になる点にある。鉄欠乏状態において IRP は活性型となり IRE のステムループに結合することが

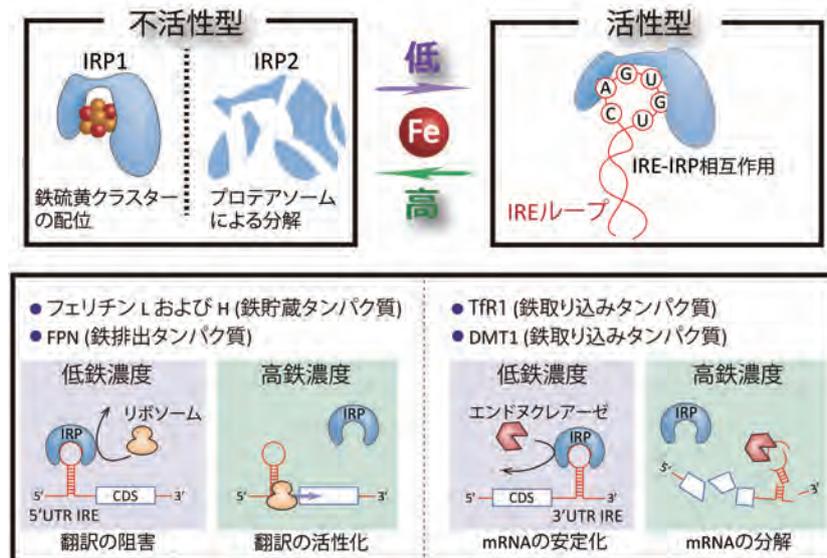


図3 IRE-IRP 制御系による細胞内の鉄代謝制御

細胞内の鉄が欠乏状態の場合、IRP1 および 2 は IRE のステムループと結合する。その一方で、鉄が過剰である場合、IRP1 は鉄硫黄クラスターと会合し、IRP2 はプロテアソームによる分解を受けることにより IRE から解離する。フェリチンおよび FPN の mRNA は 5'-UTR 側に IRE を有し、TfR1 および DMT1 mRNA は 3'-UTR 側に IRE を有する。

可能となるが、IRP 標的遺伝子の 5'-UTR に IRE が位置している場合、IRP の IRE への結合は標的 mRNA とリボソームの相互作用を阻害し、結果としてその遺伝子の翻訳阻害を引き起こす (図 3)。一方で、3'-UTR に IRE を有する場合、IRP の IRE への結合は、エンドヌクレアーゼによる mRNA の分解から保護する効果を発揮し、標的 mRNA を安定化させる。対照的に、鉄過剰状態において IRP1 および 2 は不活性型となり IRE から解離する。これは IRP1 が鉄硫黄クラスターと相互作用し、IRP2 がプロテアソームによる分解を受けるためである (図 3) [21]。この IRP の解離状態において、5'-UTR に IRE を有する mRNA は、翻訳の活性化が見られ、3'-UTR に IRE を有する mRNA は、エンドヌクレアーゼによる分解を受けることになる [22]。

5'-UTR に位置する IRE は鉄貯蔵タンパク質フェリチンや鉄排出タンパク質 FPN といった細胞内の鉄の量を低下させる作用を有する遺伝子において見いだされる。その一方で、3'-UTR に位置した IRE は鉄の細胞内取り込みを促進させる遺伝子、TfR1 や DMT1 で見いだされている (図 3)。そのため、鉄が欠乏した場合、IRP の活性化によりフェリチンおよび FPN の量は低下し、それと同時に TfR1 および DMT1 の発現の上昇が生じて、細胞内鉄濃度は増加する。鉄が過剰な場合は、IRP の不活性化を介して逆の反応が生じることで、細胞内鉄濃度は減少する (図 3)。

その他の制御として、ヒ素、ロテノン、ヘミンといった酸化ストレス誘導因子、ならびに tert-ブチルヒドロキノンやレスベラトロールといった抗酸化物質は、ヒトあるいはマウスにおけるフェリチンの転写を活性化することが明らかとなっている。これは転写開始部位から約 4 kb 上流に位置する抗酸化剤応答エレメント (antioxidant response element: ARE) に NF-E2-related factor 2 (Nrf2) や JunD が結合するためであり [23]、

最終的なフェリチンの量は IRE-IRP および ARE-Nrf2-Keap1 制御系の両軸により決定される。また、FPN は 5'-UTR IRE を介した IRP による調節とヘプシジン-FPN 経路による調節の重複が存在する。そのため FPN は細胞内および生体内の鉄状態の両方に相関し、複数のシグナル伝達経路を介して制御される [8, 24]。

また、これまで鉄の調節は IRP に強く依存して調節されていると考えられてきたが、近年の研究により、二価鉄が直接 5'-UTR IRE へ結合し、ステムループの構造変化を引き起こすことで IRP への親和性の低下、リボソーム誘導因子 eIF4F の親和性の増加を介して転写後調節を制御する可能性も示唆された [25-27]。

4. 鉄代謝系における miRNA の新たな役割

a) miRNA 生合成における鉄の重要性

マイクロ RNA (miRNA) は 20 塩基前後の短い一本鎖の非コード RNA 分子であり遺伝子の転写後調節に関与することで様々な生命現象を調節する [28]。前駆体である primary miRNA (pri-miRNA) はリボヌクレアーゼ Drosha および Dicer によってプロセッシングを受ける。そして、遺伝子のサイレンシングに直接関与する Ago タンパク質を含む複合体 RNA-induced silencing complex (RISC) に組み込まれて成熟 miRNA となる。miRNA の機能に必須なシード配列 (5' 末端より 2-8 塩基) は、標的 mRNA の 3'-UTR 内の相補的な配列と相互作用することで RISC をその場へリクルートする (図 4)。その後、標的 mRNA と会合した RISC は、標的遺伝子の翻訳を妨げるか、あるいは分解を誘導することによりその遺伝子を抑制する。この miRNA の生合成の過程に関する近年の研究は、鉄の重要な役割を示している。例えば、リボヌクレアーゼ Drosha は核内において RNA 結合タンパク質 DiGeorge critical region 8 (DGCR8) と複合体を形成して pri-miRNA のプロセッシングを行う

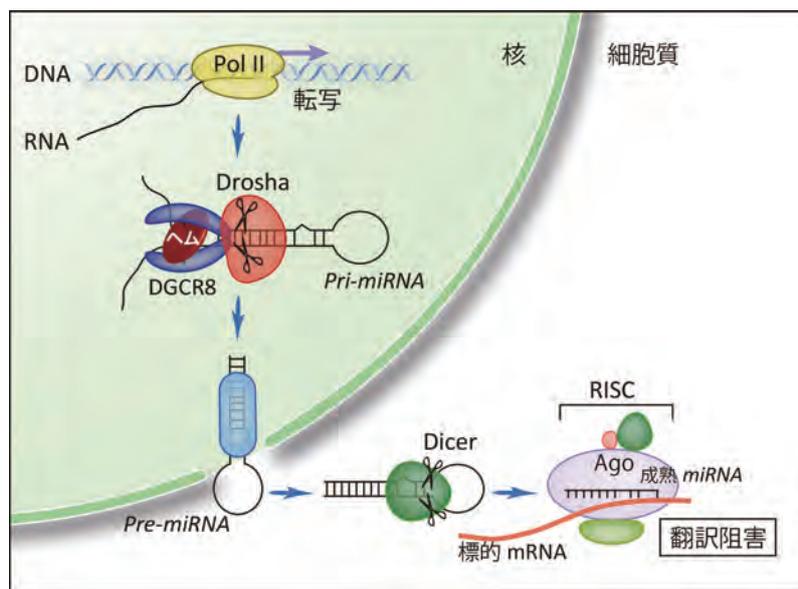


図 4 miRNA 生合成プロセスにおけるヘム鉄の関与

が、この DFRC8-Drosha 複合体の活性化にヘム鉄が必須であることが明らかにされた [29] (図4)。

b) miRNA による TfR1 mRNA の分解制御

細胞内への鉄の取り込みを担う TfR1 の mRNA 量は IRE-IRP 制御系により細胞内の鉄濃度と逆相関関係にある。TfR1 mRNA の 3'-UTR に位置している約 700 bp の領域には5つの IRE ステムループ (A-E) が含まれている [30]。これらの IRE ステムループからの IRP の解離は TfR1 mRNA の不安定化および分解を進行させるが、詳細な分解メカニズムは不明な点が多く残されている。TfR1 mRNA の分解に関する初期の研究は、IRE 領域内の特定の部位がエンドヌクレアーゼにより切断されることが分解の起因となると示唆した [31]。しかしながら、その発見から約 25 年経った近年の詳細な解析は、これまでの知見と一致せず、TfR1 不安定化に寄与するいくつかの IRE ステムループを含まない配列を提案した [32]。この結果は、鉄濃度依存性の IRE-IRP 制御系とは独立した TfR1 mRNA 分解メカニズムの可能性が高いと考えられた。そのため、鉄を介した特定のエフェクター分子やその分解経路はいまだに明らかにされていない。

そこで筆者らは TfR1 IRE における IRP 結合部位にその分解を制御する配列が含まれる可能性を考えた。そして TfR1 IRE 上にいくつかの保存された miRNA のターゲット配列が含まれることを TargetScan (<http://www.targetscan.org>) による解析で見出した。具体的には、miR-124、miR-7、miR-141/200a がそれぞれ TfR1 mRNA の IRE ステムループ B、C および E に結合する可能性がある miRNA の候補として挙げられた。また、miR-9 の標的配列が IRE ステムループ A の上流、miR-144 および miR-145 が IRE ステムループ B と C の間の領域に存在することを明らかにした。筆者らはこれらの miRNA に対して詳細な解析を行った結果、miR-7 および miR-141/200a が TfR1 の IRE ステムループを標的として TfR1 mRNA を分解することを見出した (図5) [33]。そして、この miRNA による mRNA の分解は鉄による IRP の解離を起因としていることを明らかに示唆した。また、miR-7 および miR-141/200a のアンタゴニストは鉄処理あるいは IRP のノックダウンにより誘導される TfR1 mRNA の分解を有意に抑制した。これらの結果は miRNA による mRNA 分解が IRP による miRNA 標的配列の保護の有無で制御されることを示し、IRE-IRP 制御系および miRNA 分解系の 2 つの独立

した機構が同調し、協調的に働くという新たな遺伝子制御機構を提案した。

5. 鉄代謝とがん

細胞分裂が活発ながん細胞は、エネルギー産生や DNA の生合成を活性化させるために常に多くの鉄を保持する必要があると考えられている。鉄の取り込みを担う TfR1 の高い発現は様々な腫瘍細胞で散見されるが、その高発現のメカニズムは不明な点が多い [34-36]。筆者の研究においても、すい臓がんの患者で TfR1 の高い発現と生存率の低下が相関することを示した [33]。さらに、そのサンプルにおいて miR-7 の発現量が高いグループは、TfR1 の発現量が有意に低下していたことから、miR-7 の発現制御機構もがん細胞内の鉄の調節に重要であることを示唆しており、現在解析を進めている。

細胞内鉄濃度の増加は、フェントン反応を介したヒドロキシラジカルの発生を促し、DNA への酸化障害を誘発する。そのため、過剰な鉄はヒトにおいて発がんのリスクファクターになり得ると提言されている [5, 37, 38]。また、NIH などが実施した大規模なコホート調査では、鉄分の摂取量と食道がん、結腸直腸がん、肝臓がん、肺がんなど、いくつかの悪性腫瘍の発生率が正の相関を示した [39, 40]。そのため、多くの研究者は鉄のキレート剤の投与による抗腫瘍効果について長年研究を行ってきた。しかし、現在までに FDA の認可を受けた抗がん剤としての鉄キレート剤は存在しない。これは IRE-IRP 制御系による鉄濃度調節機構が素早く (数十分~数時間以内) 機能し、鉄キレート剤投与による鉄の欠乏効果が一時的となることが要因であると考えられる。今後、鉄代謝の全容解明が進み、鉄の濃度をがん細胞特異的にそして不可逆的に減少させる方法が明らかとなれば鉄代謝を標的としたがん治療が実現するかもしれない。

引用文献

1. Andrews NC: Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet* 2000, 1:208-217.
2. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV: A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol* 2014, 844:201-225.
3. Torti SV, Manz DH, Paul BT, Blanchette-Farra N, Torti FM: Iron and Cancer. *Annu Rev Nutr* 2018, 38:97-125.
4. Dixon SJ, Stockwell BR: The role of iron and

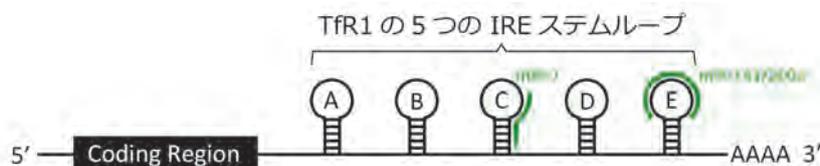


図5 TfR1 IRE の 5 つのステムループおよび miR-7 および miR-141/200a の標的配列

- reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol* 2014, 10:9-17.
5. Toyokuni S: Iron and thiols as two major players in carcinogenesis: friends or foes? *Front Pharmacol* 2014, 5:200.
 6. Beutler E: Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med* 2006, 57:331-347.
 7. Hower V, Mendes P, Torti FM, Laubenbacher R, Akman S, Shulaev V, Torti SV: A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. *Mol Biosyst* 2009, 5:422-443.
 8. Ganz T, Nemeth E: Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1823:1434-1443.
 9. Aisen P, Leibman A, Zweier J: Stoichiometric and site characteristics of the binding of iron to human transferrin. *J Biol Chem* 1978, 253:1930-1937.
 10. Lambert LA: Molecular evolution of the transferrin family and associated receptors. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1820:244-255.
 11. Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC: Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95:1148-1153.
 12. Zhang S, Chen Y, Guo W, Yuan L, Zhang D, Xu Y, Nemeth E, Ganz T, Liu S: Disordered hepcidin-ferroportin signaling promotes breast cancer growth. *Cell Signal* 2014, 26:2539-2550.
 13. Pinnix ZK, Miller LD, Wang W, D'Agostino R, Jr., Kute T, Willingham MC, Hatcher H, Tesfay L, Sui G, Di X, et al: Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. *Sci Transl Med* 2010, 2:43ra56.
 14. Theil EC, Tосha T, Behera RK: Solving Biology's Iron Chemistry Problem with Ferritin Protein Nanocages. *Acc Chem Res* 2016, 49:784-791.
 15. Kidane TZ, Sauble E, Linder MC: Release of iron from ferritin requires lysosomal activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006, 291:C445-455.
 16. Leidgens S, Bullough KZ, Shi H, Li F, Shakoury-Elizeh M, Yabe T, Subramanian P, Hsu E, Natarajan N, Nandal A, et al: Each member of the poly-r (C) -binding protein 1 (PCBP) family exhibits iron chaperone activity toward ferritin. *J Biol Chem* 2013, 288:17791-17802.
 17. Nandal A, Ruiz JC, Subramanian P, Ghimire-Rijal S, Sinnamon RA, Stemmler TL, Bruick RK, Philpott CC: Activation of the HIF prolyl hydroxylase by the iron chaperones PCBP1 and PCBP2. *Cell Metab* 2011, 14:647-657.
 18. Ponka P: Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* 1997, 89:1-25.
 19. Kuhn LC: Iron regulatory proteins and their role in controlling iron metabolism. *Metallomics* 2015, 7:232-243.
 20. Fleming RE, Feng Q, Britton RS: Knockout mouse models of iron homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2011, 31:117-137.
 21. Hentze MW, Kuhn LC: Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996, 93:8175-8182.
 22. Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y: Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. *Trends Biochem Sci* 2016, 41:274-286.
 23. Tsuji Y: JunD activates transcription of the human ferritin H gene through an antioxidant response element during oxidative stress. *Oncogene* 2005, 24:7567-7578.
 24. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C: Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010, 142:24-38.
 25. Ma J, Haldar S, Khan MA, Sharma SD, Merrick WC, Theil EC, Goss DJ: Fe²⁺ binds iron responsive element-RNA, selectively changing protein-binding affinities and regulating mRNA repression and activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109:8417-8422.
 26. Khan MA, Ma J, Walden WE, Merrick WC, Theil EC, Goss DJ: Rapid kinetics of iron responsive element (IRE) RNA/iron regulatory protein 1 and IRE-RNA/eIF4F complexes respond differently to metal ions. *Nucleic Acids Res* 2014, 42:6567-6577.
 27. Khan MA, Walden WE, Goss DJ, Theil EC: Direct Fe²⁺ sensing by iron-responsive messenger RNA:repressor complexes weakens binding. *J Biol Chem* 2009, 284:30122-30128.
 28. Bartel DP: MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009, 136:215-233.
 29. Weitz SH, Gong M, Barr I, Weiss S, Guo F: Processing of microRNA primary transcripts requires heme in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, 111:1861-1866.
 30. Casey JL, Hentze MW, Koeller DM, Caughman SW, Rouault TA, Klausner RD, Harford JB: Iron-responsive elements: regulatory RNA sequences that control mRNA levels and translation. *Science* 1988, 240:924-928.
 31. Binder R, Horowitz JA, Basilion JP, Koeller DM, Klausner RD, Harford JB: Evidence that the pathway of transferrin receptor mRNA degradation involves an endonucleolytic cleavage

- within the 3' UTR and does not involve poly (A) tail shortening. *Embo j* 1994, 13:1969-1980.
32. Rupani DN, Connell GJ: Transferrin receptor mRNA interactions contributing to iron homeostasis. *Rna* 2016, 22:1271-1282.
 33. Miyazawa M, Bogdan AR, Hashimoto K, Tsuji Y: Regulation of transferrin receptor-1 mRNA by the interplay between IRE-binding proteins and miR-7/miR-141 in the 3'-IRE stem-loops. *Rna* 2018, 24:468-479.
 34. Prutki M, Poljak-Blazi M, Jakopovic M, Tomas D, Stipancic I, Zarkovic N: Altered iron metabolism, transferrin receptor 1 and ferritin in patients with colon cancer. *Cancer Lett* 2006, 238:188-196.
 35. Jamnongkan W, Thanan R, Techasen A, Namwat N, Loilome W, Intarawichian P, Titapun A, Yongvanit P: Upregulation of transferrin receptor-1 induces cholangiocarcinoma progression via induction of labile iron pool. *Tumour Biol* 2017, 39:1010428317717655.
 36. Deng Z, Manz DH, Torti SV, Torti FM: Iron-responsive element-binding protein 2 plays an essential role in regulating prostate cancer cell growth. *Oncotarget* 2017, 8:82231-82243.
 37. Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, Taylor PR: Body iron stores and the risk of cancer. *N Engl J Med* 1988, 319:1047-1052.
 38. Toyokuni S, Mori T, Dizdaroglu M: DNA base modifications in renal chromatin of Wistar rats treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate. *Int J Cancer* 1994, 57:123-128.
 39. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R: A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010, 70:2406-2414.
 40. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R: A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med* 2007, 4:e325.

Iron metabolism and its regulatory mechanisms

Masaki Miyazawa

Department of Health Management, School of Health Studies,
Tokai University

Abstract

Iron is indispensable for a wide variety of biological events including oxygen transport, energy production, DNA synthesis and numerous metabolic pathways by serving as a functional constituent of various key proteins. In contrast, excess iron is harmful by catalyzing generation of reactive oxygen species and causing oxidative cell damage leads to cell death and carcinogenesis. Therefore, iron metabolism must be finetuned to maintain normal cellular functions as well as to prevent iron-mediated oxidative stress. Recent study of iron metabolism continues to be a vibrantly field, with many breakthroughs and novel insights. Here we show overview of some key factors involved in iron metabolism, and new iron regulatory mechanisms by micro RNA.

Keywords : Iron metabolism, Ferritin, Transferrin receptor 1, Iron regulatory protein, miRNA