

## 輸血後鉄過剰症の最新知見：病態生理・診断・治療の最前線

小船 雅義<sup>1)</sup> 堀口 拓人<sup>1)</sup> 井山 諭<sup>1,2)</sup> 後藤亜香利<sup>1)</sup> 吉田 正宏<sup>1)</sup>

輸血後鉄過剰症は、骨髄異形成症候群などの造血不全症に対して慢性的な輸血療法を受けている患者において、体内に鉄が過剰に蓄積される病態である。初期には鉄は主に網内系に蓄積するが、次第に心臓、肝臓および内分泌組織などの実質臓器に移行し、酸化ストレスを介して臓器障害を引き起こす。近年、鉄が実質臓器に移行する分子機構の理解が進んでおり、CD63陽性エクソソームを介したフェリチン輸送や、非トランスフェリン結合鉄（NTBI）がL型カルシウムチャネルを含む経路を通じて細胞内に取り込まれる機構が明らかになってきた。さらに、フェリチンが変性してヘモジデリンへ移行し、細胞障害を発揮する分子工程についても解明が進んでいる。本総説では、NTBIによる心毒性の機序および、Nuclear Receptor Coactivator 4 (NCOA4) を介したフェリチノファジーの制御を含むフェリチン・ヘモジデリン代謝の分子機構を概説し、これらを標的とした輸血後鉄過剰症の新規治療戦略についても紹介する。

**キーワード：**フェリチノファジー、Nuclear Receptor Coactivator 4 (NCOA4)、CD63陽性エクソソーム、非トランスフェリン結合鉄（NTBI）、L型カルシウムチャネル（LTCC）

### 1. 序文（Introduction）

鉄は、エネルギー代謝、DNA合成・修復など生命維持に必須の微量元素であるが、過剰な遊離鉄は活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) を介して細胞障害を引き起こす。そのため、細胞内外の鉄濃度は、トランスフェリン、フェリチン、ヘプシンをはじめとする様々な分子により厳密に調節されている。しかしながら、骨髄障害などにより長期間の輸血が必要となると、体内に過剰な鉄が蓄積し、肝臓・心臓・内分泌組織など多臓器にわたる機能障害を惹起する。従来、輸血後鉄過剰症の主な評価指標として血清フェリチン値やトランスフェリン飽和度が広く用いられてきたが、これらは炎症や肝機能障害の影響を受けやすい。近年は、MRIによる肝鉄量測定や、ヘプシン・非トランスフェリン結合鉄(Non-transferrin-bound iron : NTBI)など新規バイオマーカーの開発が進み、診断精度が向上している。

鉄過剰症の新知見として、NTBIが心筋細胞へ取り込まれる際に、L型カルシウムチャネル(L-type Ca<sup>2+</sup> channel : LTCC)を介する経路が見いだされ、従来の2価金属トランスポーター1(divalent metal transporter-

1 : DMT-1)とは異なる視点が提示された<sup>1,2)</sup>。

また、フェリチンでは、H鎖とL鎖の比率 (H/L比)に応じた取り込み経路の違いに加え、Nuclear Receptor Co-Activator 4 (NCOA4) を介したフェリチノファジーによる選択的リソソームで分解と、Transient Receptor Potential Mucolipin 1 (TRPML1) チャネルを介した鉄再供給機構が明らかとなった<sup>3)</sup>。さらに、CD63陽性エクソソームなど細胞外小胞を介したフェリチン鉄移送経路も報告され、鉄代謝を「分泌・再分配ネットワーク」として捉える概念が注目されている。

本稿では、輸血後鉄過剰症における病態生理と、その背景にある新規鉄代謝メカニズムを解説し、診断および治療への応用可能性を展望する。

### 2. 輸血による鉄過剰症の原因と基礎疾患

輸血後鉄過剰症は、繰り返し輸血が行われることで体内に過剰鉄が蓄積し、臓器障害が引き起こされる病態である。ヒトには鉄の能動的な排泄機構が存在せず、健常成人では皮膚、便、発汗などにより1日の鉄排泄量は1~2mg程度しかない。ところが、1単位(約200ml)の赤血球製剤には約100mgの鉄が含まれるため、

1) 札幌医科大学医学部内科学講座 血液内科学分野

2) 札幌医科大学附属病院検査部

第73回日本輸血・細胞治療学会学術総会教育講演論文

連絡責任者：小船 雅義、E-mail : mkobune@sapmed.ac.jp

〔受付日：2025年8月26日、受理日：2025年9月24日〕

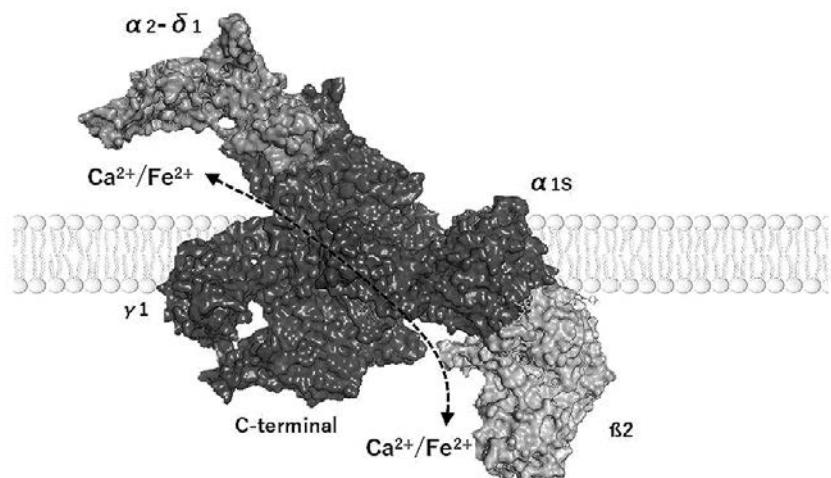


図1 Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C (Cav1.2)  
L型カルシウムチャネルは、DMT1の約10倍の鉄を取り込むとされる。図はPDB 8WE7を基に、オープンソースPyMOL (Win64ビット版)で作成した。

赤血球輸血依存状態が続くと、数カ月で数百mgの鉄が体内に蓄積していくことになる<sup>4)</sup>。これは、食事からの鉄吸収量（1日あたり1~2mg）を大幅に上回る。輸血された赤血球は寿命を迎えると、主として脾臓、肝臓、骨髄などの網内系細胞（マクロファージ等）によって貪食・分解される。その際に放出された多くの鉄は細胞膜のフェロボーチンを介して血清トランسفエリンに受け渡され、造血や全身組織で再利用される。ところが、慢性的な輸血によりマクロファージ内に過剰な鉄が蓄積すると、フェリチン合成が高まり、その一部はリソソーム内でヘモジデリンとなる。骨髄異形成症候群（MDS）や再生不良性貧血など、慢性的に輸血依存となる患者が高リスク群とされ<sup>5,6)</sup>、輸血後鉄過剰症の原因の大部分を占めると報告されている<sup>7)</sup>。

### 3. NTBIの心筋細胞内への新規鉄取り込み経路

トランسفエリンの飽和度が70~80%以上に達すると、血中にNTBIが出現し、これが臓器障害の一因となる。NTBIは心筋細胞、肝細胞、臍β細胞などに取り込まれ、ROSを介した酸化ストレスを惹起することが知られている。これまで、肝実質細胞へのNTBIの取り込み経路として、divalent metal transporter 1(DMT1)やZrt- and Irt-like Protein 14 (ZIP14)などの関与が提唱してきた。

一方で、心筋細胞においては、通常カルシウムイオンの細胞内流入を担うLTCCが、鉄過剰状態では二価鉄イオンの透過性を獲得し、NTBIの心筋細胞内移行と心筋細胞障害に関与することが明らかになってきた（図1）。特に、Ouditらの研究により、LTCCのCav1.2(Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C)を介して鉄が心筋細胞内に移行することが動物モデルで示さ

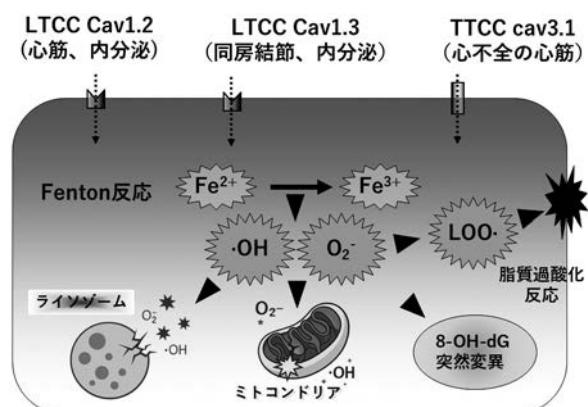


図2 想定されるNTBIが心筋細胞、同房結節および内分泌細胞に取り込まれる経路

れている<sup>1)</sup>。また、Cav1.3(Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D)は、洞房結節やプルキンエ線維に高発現することが報告されており<sup>8)</sup>、輸血後鉄過剰症におけるQT延長や心室性不整脈との関連が示唆されている<sup>9)</sup>。さらに、心不全に陥るとT-type calcium channel (TTCC)の発現が心筋細胞内で亢進し（図2）、これが心筋への鉄流入を促進する可能性があるとの報告もなされている<sup>10)</sup>。

### 4. フェリチンの輸送経路の最新知見

#### (1) フェリチンのサブユニットと役割分担

フェリチンはHサブユニット（heavy chain）とLサブユニット（light chain）の24量体から成る球状タンパク質である。Hサブユニットはフェロキシダーゼ活性を有し、二価鉄を三価鉄に酸化して分子内部に取り込む。一方、Lサブユニットはフェリチン殻内腔において鉄イオンの核形成および結晶化を促進し、最大約

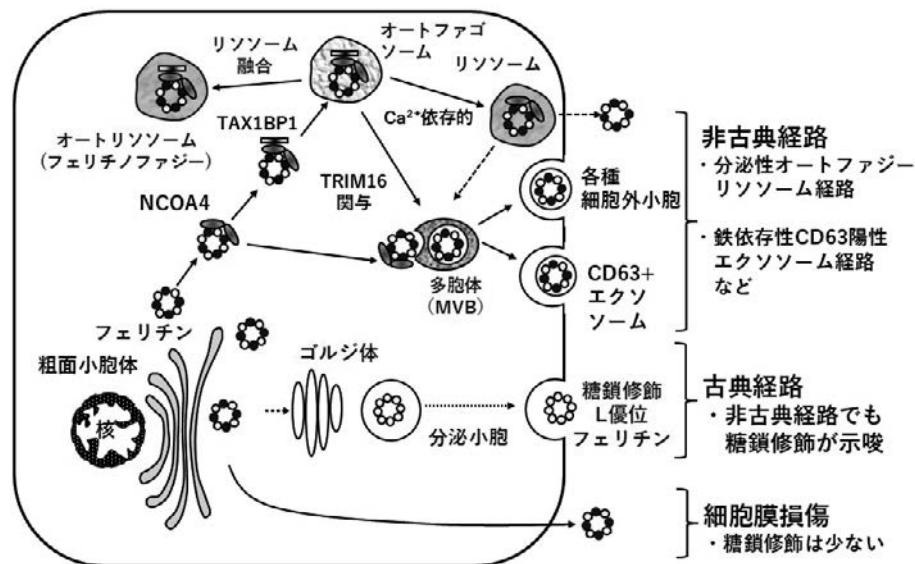


図3 細胞内系細胞および肝細胞からの新たな血清フェリチンの分泌経路  
●フェリチンH鎖；○フェリチンL鎖；NCOA4：フェリチン液滴様凝集体  
多胞体（MVB：内部小胞を含むエンドソーム）；TAX1BP1：オートファジー誘導

4,500 個の鉄原子を貯蔵できる。必要に応じ鉄ミネラルコアから鉄を放出でき、細胞内鉄の恒常性維持において重要な役割を担う。また、HサブユニットとLサブユニットの比率（H/L比）の違いにより、フェリチンのサブタイプが存在する。H鎖優位型フェリチン（高H/L比）は、主に胎児肝や心筋に多く分布する。一方、L鎖優位型フェリチン（低H/L比）は、成人の肝臓や脾臓に多く存在する。健常人の血清フェリチンは、鉄含量が少ないL鎖優位型フェリチンが主体で、かつては古典的経路（小胞体-ゴルジ体経路）を介して分泌されると考えられてきた<sup>11)</sup>。しかしHおよびLサブユニットにはいずれもシグナルペプチドを欠くことから、近年では非古典的経路（エクソソームや分泌性オートファジー等）が主要な分泌様式であるとする知見が支持されつつある<sup>12)13)</sup>（図3）。

## （2）フェリチンの分泌機構（古典的経路と非古典的経路）

フェリチンの両サブユニットの産生量は、それぞれのmRNAに存在するIRE(iron responsive element)構造を介して、IRP1/2 (iron regulatory protein 1/2)により厳密に調整されるため（図4）<sup>14)</sup>。血清フェリチン値は体内の鉄貯蔵量と強く相関する。フェリチンの血清への分泌には、これまで、古典的経路と非古典的経路が提唱されてきたが、様々な知見が集積され、血清フェリチンを介した鉄再分配には、非古典的経路の関与が重要視してきた。

### ① 古典的経路

従来は、小胞体-ゴルジ体を経由する古典的タンパク質分泌経路によって糖鎖修飾されたフェリチンが分泌

されると考えられてきた<sup>11)15)</sup>。しかしフェリチンには分泌シグナル配列が存在せず、ゴルジ体の輸送を阻害しても分泌が維持される事実から、後述の「非古典的経路」が主体となる可能性が提唱されている<sup>12)16)</sup>。なお、X線構造解析では、フェリチンの糖鎖修飾は、LサブユニットのN末端側で生じる可能性が示唆され<sup>17)</sup>、Asn8を含む「Asn-X-Ser」モチーフは立体構造上、表面露出しており、糖鎖修飾が構造的に可能と推定される。一方、Hサブユニットに糖鎖修飾が生じる明確な証拠はない。「非古典的経路」を介して分泌されるフェリチンの糖鎖修飾機構は未解明だが、Lサブユニットが、小胞体内腔などで、オリゴ糖転移酵素と接触し糖鎖修飾を受ける可能性がある<sup>11)18)</sup>。

### ② 非古典的経路

以前より「非古典的経路」によるフェリチン分泌機構が提唱されていたが、近年、それらの分子機構の詳細が解明されつつある。第一に、NCOA4がフェリチンHサブユニットと相互作用し（図3）、液状凝集体を形成することでマルチ小胞体（MVB）を通じて分泌される経路が報告された<sup>19)</sup>。また、リソソームの機能が低下した状態では、フェリチンが分解を逃れてマルチ小胞体（MVB）を介して分泌される経路も示唆されている<sup>16)20)</sup>。第二に、エクソソームを介する分泌経路が報告され、CD63陽性エクソソーム内にHおよびLサブユニット両方が含まれるフェリチンが確認され<sup>21)</sup>。特にマクロファージから他の細胞にフェリチンを輸送する可能性が注目されている（図3）。CD63自身の発現もIRE-IRPシステムにより制御されるため（図4）、細胞内鉄量が多い状態でCD63陽性エクソソームを介したフェリチン

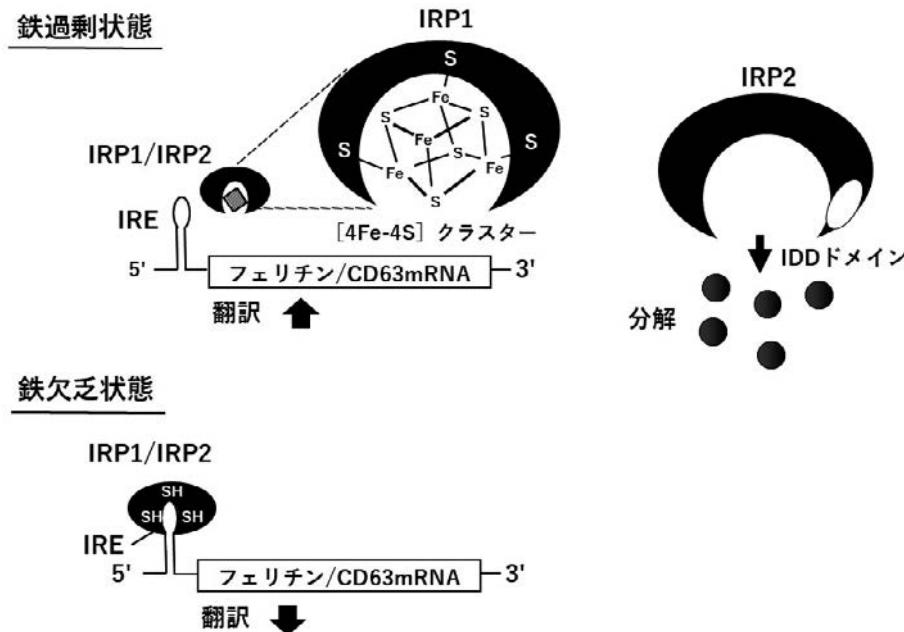


図4 フェリチンおよびCD63 mRNAの蛋白翻訳制御機構

表1 ヒト細胞外フェリチンの受容体依存性・非依存性取り込み経路

分泌フェリチンのタイプ	主な取り込み経路	取り込み細胞種	サブユニット特異性	備考
細胞外小胞内包型	エンドサイトーシス/ マクロビノサイトーシス	広範な細胞種	H/L 両方	一部膜融合の可能性
Lサブユニット優位型	SCARA5 受容体経路	上皮系細胞	L 優位型（血清型）	マクロファージ由来フェリチン
H/L 両サブユニット結合型	SCARA1, MARCO 受容体経路	マクロファージ	H/L 両方	非特異的取り込み機構
Hサブユニット優位型	TfR1 受容体経路	赤芽球系細胞, リンパ球など	H 優位型	補助的な鉄供給経路

分泌が促進されると推定される。また、Tripartite Motif Containing 16(TRIM16)を介する分泌性オートファジー経路では、フェリチンがリソソームを経由せずに各種の細胞外小胞を介して細胞外へ分泌されることが報告されている(図3)<sup>19)</sup>。この様に、CD63陽性エクソソームや各種の細胞外小胞に含まれるフェリチンは、細胞間における鉄の再分配を担う新規の経路として注目されている<sup>22)</sup>。今後、病態生理学的意義や糖鎖修飾の有無に関して、詳細な研究が待たれるところである。

### ③ 細胞損傷や炎症による放出

重度の炎症や細胞障害では、細胞膜破綻や透過性亢進により細胞内に蓄積していたフェリチンが血中へ急激に受動的に放出される場合がある。また、炎症性サイトカインの刺激で非古典的経路が能動的に亢進することも報告されている。これらの機序により、血清フェリチンはしばしば炎症マーカーとして高値を示す。

## 5. 細胞外に分泌されたフェリチンの組織取り込み経路の多様性

細胞外に分泌されたフェリチンは、その産生機構および分泌経路の多様性によって異なる細胞内取り込み経路を介して取り込まれる。細胞内へのフェリチンの取り込みは、細胞外小胞(エクソソーム等)に内包された型か否か、フェリチンHおよびLサブユニットの比率で異なることが示唆されている(表1)。

### ① 細胞外小胞の多様な取り込み経路

細胞外小胞(エクソソームや分泌性オートファジー等)として分泌されたフェリチンは、エンドサイトーシス(クラスリン依存性および非依存性)およびマクロビノサイトーシスを介して標的細胞に取り込まれるとされるが、一部の報告で細胞膜融合も示唆されている。細胞種や病態依存性など未解明の部分が大きい。

### ② 受容体依存性エンドサイトーシス(クラスAスカベンジャー受容体経路)

血清のLサブユニット優位型フェリチンは主にマクロファージ由来で、肝や胎盤など複数組織からも分泌

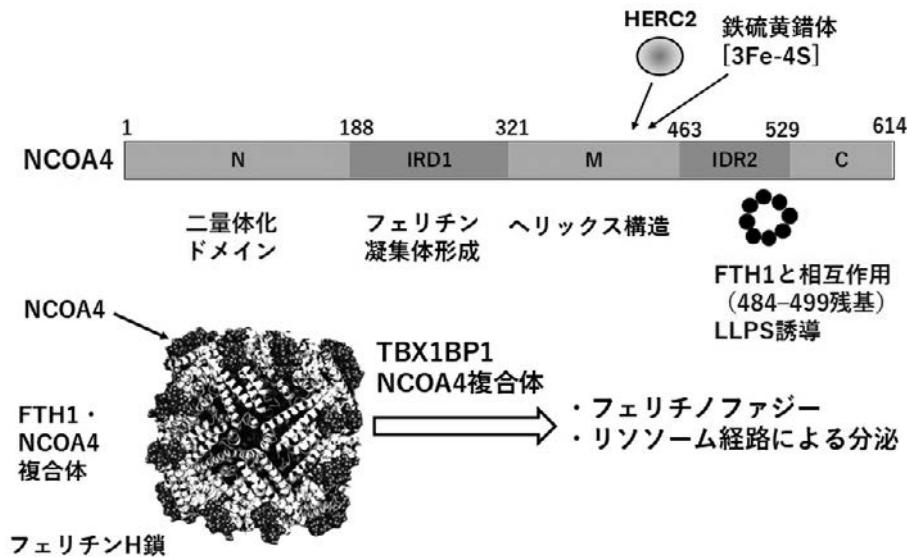


図5 NCOA4とフェリチノH鎖(FTH1)の相互作用模式図  
NCOA4はFTH1に結合して液-液相分離(LLPS)を形成し、鉄状態に応じてフェリチノファジーやESCRT依存性microautophagyなど複数の経路で処理される。構造モデルはPDB 8QU9を基に、PyMOL (Win64ビット版)で作成した。

される。このLサブユニット特異的受容体として同定されたScavenger Receptor Class A Member 5(SCARA5)は、受容体依存性エンドサイトーシスによってフェリチノH鎖を細胞内に取り込み<sup>12)</sup>、発生期や網膜血管内皮細胞での鉄輸送<sup>23)</sup>、肝細胞や腎尿細管上皮細胞など様々な上皮細胞での取り込みに関与する。

一方、SCARA1やMacrophage Receptor with Collagenous Structure(MARCO: SCARA2)は同じクラスAスカベンジャー受容体で、SCARA5と同様にScavenger Receptor Cysteine-Rich(SRCR)ドメインを介してフェリチノH鎖に結合するが、HおよびLサブユニット双方に結合可能であり、サブユニット特異性は明確でない<sup>24)</sup>。これらは主にマクロファージに高発現し、マクロファージでのフェリチノH鎖取り込み経路の有力候補となる。したがって、SCARA5は上皮系細胞でのL優位型フェリチノH鎖の特異的取り込み経路、SCARA1/SCARA2はマクロファージでの非特異的経路として、発現部位と基質特異性の両面で対照的な役割を担う<sup>12)(23)(24)</sup>。

### (3) Hサブユニット特異的受容体経路(TfR1およびTIM-2経路)

リコンビナントHフェリチノH鎖を用いた研究により、HフェリチノH鎖が、TfR1に結合することによって様々な組織に取り込まれる経路が報告され注目されている<sup>25)</sup>。赤芽球系前駆細胞、リンパ球および一部の腫瘍細胞などのTfR1高発現細胞では<sup>26)</sup>、トランスクルーパーに加えてHサブユニット優位型フェリチノH鎖も補助的に鉄を供給する可能性がある<sup>27)</sup>。マウスで同定されたTIM-2

などの受容体分子が関与する可能性が報告されているが<sup>28)</sup>、ヒトにおいては、TIM-2に相当する分子は存在せず、TIM-2の発現は確認されていない。

## 6. フェリチノH鎖分解経路とヘモジデリン形成のクロストーク

細胞内フェリチノH鎖の代謝には、大きく分けてリソソーム経路(フェリチノファジー)とプロテアソーム経路(ユビキチン化依存性分解)の二つが存在する。近年、これらの経路の分子機構が詳細に明らかになってきた。

### (1) リソソーム経路(フェリチノファジー)

鉄需要が高まると、NCOA4がフェリチノHサブユニットに結合し、フェリチノ-NCOA4凝縮体を形成する。この凝縮体は液-液相分離(LLPS)によって生じ、Tax1-binding protein 1(TAX1BP1)がNCOA4と直接相互作用することで、LC3陽性膜にリクルートされる(図5)。その後、オートファゴソームはリソソームと融合し、フェリチノH鎖が分解され、鉄はTRPML1カチオンチャネルを介して細胞質へと放出される<sup>3)</sup>。

### (2) プロテアソーム経路

鉄が動員された後の鉄欠乏型フェリチノH鎖はユビキチン化を受け、26Sプロテアソームで分解される<sup>29)</sup>。このユビキチン化には、NCOA4が鉄-硫黄クラスター([3Fe-4S])を介して細胞内鉄濃度を感知し、HERC2(E3ユビキチナリガーゼ)により制御される機構が関与する(図5)。

### (3) 鉄過剰時の制御

鉄過剰状態では、細胞は遊離鉄の増加を防ぐため、

フェリチノファジーを抑制する。この抑制には二つの機構が関与する。

第一に、NCOA4 が HERC2 によりユビキチン化され、プロテアソーム系で分解される経路である。これにより NCOA4 量が低下し、フェリチンをオートファゴソームへ輸送する経路が停止する。

第二に、Kuno らが報告した補助的機構で<sup>30)</sup>、鉄過剰条件下で NCOA4 が IDR2 領域を介して固体様凝集体 (solid-like condensate) を形成しつつ、フェリチン H サブユニットと結合する<sup>31)</sup>。この凝集体は古典的フェリチノファジーには利用されず、Endosomal Sorting Complex Required for Transport (ESCRT) 依存性のミクロオートファジー (microautophagy) によって処理される。この経路は ATG7 などの従来型オートファジー必須因子を必要とせず、物性変化に基づく補助的抑制メカニズムと考えられている。

#### (4) ヘモジデリン形成

フェリチノファジーが滞る条件が持続すると、未分解フェリチンがリソソーム内に蓄積され、部分分解・変性を経て凝集し、不溶性鉄複合体であるヘモジデリンを形成する<sup>32)</sup>。ヘモジデリンは通常のフェリチンよりも鉄の動員性が低く、過剰に沈着すると、酸化ストレスを増強し組織障害を引き起こす。

### 7. 輸血後鉄過剰症の評価と管理

輸血後鉄過剰症のスクリーニングには、血清フェリチン値が最も一般的である。ただし、フェリチンは急性期反応物質であるため、炎症や肝障害でも上昇する。トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 70~80% を超えると NTBI が出現し、心臓・肝臓などへの鉄沈着リスクが高まる。臓器内の鉄量を測定する方法として、従来からの肝生検により得られた組織内の鉄量を測定することに加えて、非侵襲的な方法として MRI による肝鉄量評価 (R2 法や R2\*法) が広く用いられている<sup>33)34)</sup>。T2\*法は主に心臓における鉄沈着の評価に使用され、鉄キレート療法の効果判定にも有用である<sup>35)</sup>。

新規バイオマーカーとして、血清 NTBI に加えて、Fenton 反応を強力に促進する酸化還元活性型の鉄である「遊離型鉄 (Labile Plasma Iron : LPI)」の測定も注目されている<sup>36)</sup>。NTBI はトランスフェリンに結合していない鉄全体を、LPI はその中でも酸化還元能を持つ、有害性の高い部分を反映する<sup>37)</sup>。

また、全身の鉄動態評価には血清ヘプシジン測定が用いられる。従来の質量分析 (LC-MS/MS) に加え、近年はラテックス凝集法により活性型ヘプシジン-25 の簡便な測定が可能となり、臨床応用が進みつつある<sup>38)</sup>。

### 8. 治療戦略

輸血後鉄過剰症に対する基本的治療は鉄キレート剤による除鉄療法であり<sup>39)40)</sup>、血清フェリチンが 1,000ng/ml 以上、または総輸血量が 20~40 単位以上となった段階での治療開始が推奨される。治療中は血清フェリチンや肝・腎機能、心機能、副作用のモニタリングを定期的に行い、必要に応じて投与量の調整や休薬を検討する。また、原疾患の治療が奏効し輸血依存状態から離脱できた場合には、内因性の造血回復に伴って血清フェリチンは速やかに低下し、鉄過剰状態の自然改善が期待できる点も重要である。この他、再生不良性貧血や低リスク MDS に対する治療も進歩ってきており<sup>41)</sup>、原疾患が改善して輸血依存からの離脱が可能になると、Hb の上昇に伴い血清フェリチン値が低下することが多い。

### 9. 最新の治療に関する研究動向と今後の課題

輸血後鉄過剰症に対し、蓄積した鉄を再分配することで、臓器障害を軽減する試みがなされている。CD63 エクソソーム系を亢進することで鉄再分配を目指すものや<sup>42)</sup>、フェリチノファジーとプロテアソームを制御することで、遊離鉄による細胞毒性を軽減しようとする試みである<sup>31)</sup>。いずれも現時点では基礎研究段階にあり、分子機構のさらなる解明が必要である。

一方、Oudit らの報告以来<sup>43)</sup>、LTCC 遮断薬による NTBI の取り込み抑制効果が動物モデルで検証され、前臨床試験段階に入っている<sup>44)</sup>。特に心筋における鉄蓄積を制御する目的で、LTCC 阻害剤（例：ベラパミル、アムロジピン）を鉄キレート剤と併用することで、心毒性リスクの軽減が期待されている<sup>2)</sup>。しかしながら、血圧低下や徐脈といった心血管系の副作用が懸念され、経皮吸収型や徐放製剤の開発、新規化合物の開発が進行中である。

### 10. 結語 (Conclusion)

輸血後鉄過剰症は、造血器疾患患者に多臓器障害を引き起こす重要な合併症であり、病態理解と管理には多面的なアプローチが必要である。本稿では、NTBI の心筋蓄積経路、細胞外小胞を介したフェリチン分泌、フェリチン取り込み経路の多様性、NCOA4 依存性フェリチノファジーなど、最新の知見を概説した。これらの分子機構を標的とした新規治療法の開発が期待される。

著者の COI 開示：筆頭著者の小船雅義は、日本鉄バイオサイエンス学会の理事を務めている（無給）

## 文 献

- 1) Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, et al: L-type Ca<sup>2+</sup> channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med*, 9: 1187—1194, 2003.
- 2) Kumfu S, Chattipakorn SC, Fucharoen S, et al: Dual T-type and L-type calcium channel blocker exerts beneficial effects in attenuating cardiovascular dysfunction in iron-overloaded thalassaemic mice. *Exp Physiol*, 101: 521—539, 2016.
- 3) Dong XP, Cheng X, Mills E, et al: The type IV mucolipidosis-associated protein TRPML1 is an endosomal iron release channel. *Nature*, 455: 992—996, 2008.
- 4) 日本鉄バイオサイエンス学会「鉄欠乏性貧血の診療指針」作成のためのワーキンググループ：鉄欠乏性貧血の診療指針（第1版），フジメディカル出版，大阪，2024, 1—85.
- 5) Teichman J, Geddes M, Zhu N, et al: High transferrin saturation predicts inferior clinical outcomes in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 108: 532—542, 2023.
- 6) Schulz F, Hauch U, Ketzler-Henkel S, et al: Iron Chelation in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Myeloproliferative Neoplasms-Real-World Data from the German Noninterventional Study EXCALIBUR. *J Clin Med*, 12: 2023.
- 7) 特発性造血器障害に関する調査研究班：輸血後鉄過剰症。三美印刷株式会社，東京，2024, 139—174.
- 8) Gaborit N, Le Bouter S, Szuts V, et al: Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. *J Physiol*, 582: 675—693, 2007.
- 9) Roberts-Crowley ML, Rittenhouse AR: Modulation of Ca(V)1.3b L-type calcium channels by M(1) muscarinic receptors varies with Ca(V)beta subunit expression. *BMC Res Notes*, 11: 681, 2018.
- 10) Kumfu S, Khamseekaew J, Palee S, et al: Combined iron chelator and T-type calcium channel blocker exerts greater efficacy on cardioprotection than monotherapy in iron-overload thalassemic mice. *Eur J Pharmacol*, 822: 43—50, 2018.
- 11) Ghosh S, Hevi S, Chuck SL: Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood*, 103: 2369—2376, 2004.
- 12) Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, et al: Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a non-classical secretory pathway. *Blood*, 116: 1574—1584, 2010.
- 13) Meyron-Holtz EG, Moshe-Belizowski S, Cohen LA: A possible role for secreted ferritin in tissue iron distribution. *J Neural Transm (Vienna)*, 118: 337—347, 2011.
- 14) Walden WE, Selezneva AI, Dupuy J, et al: Structure of dual function iron regulatory protein 1 complexed with ferritin IRE-RNA. *Science*, 314: 1903—1908, 2006.
- 15) Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, et al: Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood*, 90: 4979—4986, 1997.
- 16) Truman-Rosentsvit M, Berenbaum D, Spektor L, et al: Ferritin is secreted via 2 distinct nonclassical vesicular pathways. *Blood*, 131: 342—352, 2018.
- 17) Crichton RR, Declercq JP: X-ray structures of ferritins and related proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1800: 706—718, 2010.
- 18) Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, et al: A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica*, 94: 335—339, 2009.
- 19) Yanatori I, Kishi F, Toyokuni S: New iron export pathways acting via holo-ferritin secretion. *Arch Biochem Biophys*, 746: 109737, 2023.
- 20) Buratta S, Tancini B, Sagini K, et al: Lysosomal Exocytosis, Exosome Release and Secretory Autophagy: The Autophagic- and Endo-Lysosomal Systems Go Extracellular. *Int J Mol Sci*, 21: 2020.
- 21) Yanatori I, Richardson DR, Dhekne HS, et al: CD63 is regulated by iron via the IRE-IRP system and is important for ferritin secretion by extracellular vesicles. *Blood*, 138: 1490—1503, 2021.
- 22) Kimura T, Jia J, Kumar S, et al: Dedicated SNAREs and specialized TRIM cargo receptors mediate secretory autophagy. *EMBO J*, 36: 42—60, 2017.
- 23) Li JY, Paragas N, Ned RM, et al: Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. *Dev Cell*, 16: 35—46, 2009.
- 24) Yu B, Cheng C, Wu Y, et al: Interactions of ferritin with scavenger receptor class A members. *J Biol Chem*, 295: 15727—15741, 2020.
- 25) Fisher J, Devraj K, Ingram J, et al: Ferritin: a novel mechanism for delivery of iron to the brain and other organs. *Am J Physiol Cell Physiol*, 293: C641—649, 2007.

- 26) Li L, Fang CJ, Ryan JC, et al: Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 3505—3510, 2010.
- 27) Gelvan D, Fibach E, Meyron-Holtz EG, et al: Ferritin uptake by human erythroid precursors is a regulated iron uptake pathway. *Blood*, 88: 3200—3207, 1996.
- 28) Jeong S, Rhee JS, Lee JH: Snapin Specifically Up-Regulates Ca(v)1.3 Ca(2+) Channel Variant with a Long Carboxyl Terminus. *Int J Mol Sci*, 22: 2021.
- 29) De Domenico I, Vaughn MB, Li L, et al: Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome. *EMBO J*, 25: 5396—5404, 2006.
- 30) Kuno S, Fujita H, Tanaka YK, et al: Iron-induced NCOA4 condensation regulates ferritin fate and iron homeostasis. *EMBO Rep*, 23: e54278, 2022.
- 31) Ohshima T, Yamamoto H, Sakamaki Y, et al: NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritin-inophagy and microferritinophagy. *J Cell Biol*, 221: 2022.
- 32) Ryu MS, Duck KA, Philpott CC: Ferritin iron regulators, PCBP1 and NCOA4, respond to cellular iron status in developing red cells. *Blood Cells Mol Dis*, 69: 75—81, 2018.
- 33) St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*, 105: 855—861, 2005.
- 34) Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al: MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*, 106: 1460—1465, 2005.
- 35) Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al: Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*, 22: 2171—2179, 2001.
- 36) Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, et al: Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron-overloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator. *Blood*, 104: 1504—1510, 2004.
- 37) Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, et al: Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*, 102: 2670—2677, 2003.
- 38) Kawabata H, Miyazawa N, Matsuda Y, et al: Measurement of serum hepcidin-25 by latex agglutination in healthy volunteers and patients with hematologic disorders. *Int J Hematol*, 119: 392—398, 2024.
- 39) Taher AT, Wali Y, Cruz MC, et al: Compliance and clinical benefit of deferasirox granule and dispersible tablet formulation in pediatric patients with transfusional iron overload: in a randomized, open-label, multicenter, phase II study. *Haematologica*, 109: 1413—1425, 2024.
- 40) Merkel D, Soffer S, Filanovsky K, et al: The Effect of Oral Iron Chelator Deferiprone on Iron Overload and Oxidative Stress in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Study by the Israeli MDS Working Group. *Acta Haematol*, 147: 427—434, 2024.
- 41) Li J, Shi Y, Zhang B, et al: The efficacy of immunosuppressive therapy with or without thrombopoietin receptor agonist in elderly patients with severe aplastic anemia. *Ann Hematol*, 2025.
- 42) Zhang X, Lu Y, Wu S, et al: An Overview of Current Research on Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Bibliometric Analysis From 2009 to 2021. *Front Bioeng Biotechnol*, 10: 910812, 2022.
- 43) Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, et al: Role of L-type Ca2+ channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl)*, 84: 349—364, 2006.
- 44) Kumfu S, Chattipakorn S, Chinda K, et al: T-type calcium channel blockade improves survival and cardiovascular function in thalassemic mice. *Eur J Haematol*, 88: 535—548, 2012.

## RECENT ADVANCES IN POST-TRANSFUSION IRON OVERLOAD: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND CURRENT MANAGEMENT PERSPECTIVES

*Masayoshi Kobune<sup>1)</sup>, Hiroto Horiguchi<sup>1)</sup>, Satoshi Iyama<sup>1)2)</sup>, Akari Goto<sup>1)</sup> and Masahiro Yoshida<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>2)</sup>Division of Laboratory Diagnosis, Sapporo Medical University Hospital

**Keywords:**

Ferritinophagy, Nuclear Receptor Coactivator 4 (NCOA4), CD63-positive exosome,

Non-transferrin-bound iron (NTBI), L-type calcium channel (LTCC)

---

©2025 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <https://yuketsu.jstmct.or.jp/>