

# 철 대사의 이해

서진경 · 전인상

가천대학교 의과대학 소아과학교실

## Basic Understanding of Iron Metabolism

Jin Kyung Suh, M.D., Ph.D. and In-sang Jeon, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Gachon University, Incheon, Korea

Iron is critical for almost all living organisms because it serves as a cofactor for many proteins and enzymes necessary for oxygen and energy metabolism. Disruption of iron homeostasis is associated with a wide range of diseases. Thus mammals have developed sophisticated mechanisms to maintain optimal range of iron concentration. Iron regulation involves processes at the systemic and cellular levels. These processes are regulated by hepcidin and iron regulatory proteins. Hepcidin modulates systemic iron homeostasis with ability to impede cellular iron export via interaction with the iron export protein, ferroportin. Whereas, iron regulatory proteins control cellular iron homeostasis by translational regulation of proteins which involve iron metabolism. Recent advances in the study of iron metabolism have shown promising results that hepcidin-targeted strategies may help to improve the diagnosis and treatment of iron related diseases. Although these strategies are now under development, ongoing studies can help to elucidate its application possibilities.

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580  
<https://doi.org/10.15264/cpho.2018.25.1.1>

Clin Pediatr Hematol Oncol  
2018;25:1~9

Received on March 26, 2018

Revised on April 3, 2018

Accepted on April 9, 2018

**Corresponding Author:** In-sang Jeon  
Department of Pediatrics, College of Medicine, Gachon University, 21 Namdongdaero 774 beongil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: +82-32-460-8382

Fax: +82-32-460-3224

E-mail: isjeon@gilhospital.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8714-9403

**Key Words:** Iron metabolism, Iron metabolism disorders, Hepcidin

### 서 론

철은 체내에서 산소 운반, 에너지생성, DNA 합성, 세포호흡에 관여하는 필수적인 미량 원소로서 산소를 운반하는 중요한 단백질인 혈색소(hemoglobin)와 근육 조직에 산소를 공급하는 미오글로빈(myoglobin)의 주요 구성 성분으로 작용한다. 이러한 철의 부족은 철결핍빈혈과 같은 체내에 필수적인 철을 보유한 단백질의 결핍을 유발하고, 과잉 공급된 철은 활성화 산소를 생성하는 화학반응의 촉매 역할을 함으로써 조직을 손상시켜 질병을 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 적정 농도의 철을 유지하기 위해 전신(systemic) 및 세포

(cellular) 단계에서 여러가지 복잡한 기전을 통해 철의 대사가 이루어지고 있다. 이러한 철 대사에 관련된 연구는 끊임없이 이어지고 있어 매년 수천 개의 관련 논문들이 보고되고 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 최근 10년 동안에는 관련된 핵심 기전과 중요한 역할을 하는 단백질들이 밝혀져 철 관련 질병들의 병인과 치료를 이해하는데 도움을 주고 있어 본 논문을 통해 이를 살펴보고자 한다.

### 전신에서의 철의 대사

정상 성인의 경우 체내에 약 3-5 g의 철을 보유하고 있는 것으로 알려져 있으며, 이 중 대략 60%는 혈색소에, 10%정도

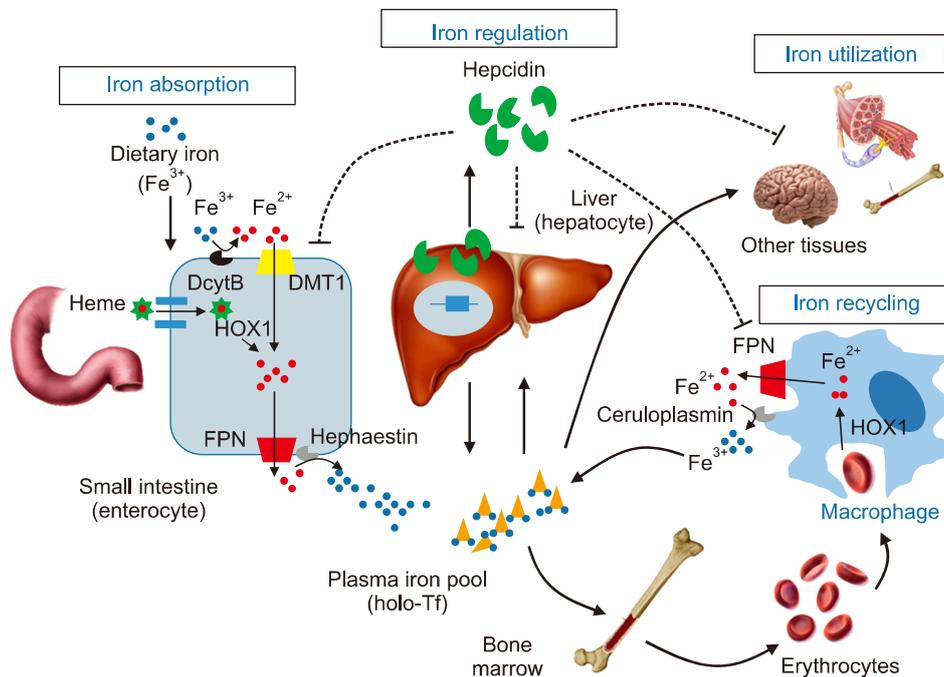
가 미오글로빈에 포함되어 있고 나머지 30%는 간세포(hepatocyte)와 망상내피계 대식세포(reticuloendothelial macrophage)에 저장되어 있는 것으로 알려져 있다. 정상 성인의 체내에서는 매일 이천여개 이상의 적혈구가 생성되고 여기에는 20-25 mg의 철이 필요한데 대부분이 망상내피계 대식세포에 저장되어 있던 노쇠한 적혈구에서 유래된 철이 재활용 되고 1-2 mg 정도의 철이 십이지장의 소장상피세포를 통해 흡수되어 소장상피세포의 탈락, 땀, 출혈 등으로 소실되는 양을 보충하고 있다. 전신적 단계에서 철의 항상성을 유지하는 데는 세포 밖으로 철을 배출하는 수송체인 ferroportin (FPN)과 이를 조절하는 호르몬인 hepcidin이 일차적으로 관여한다(Fig. 1).

### 1) 철의 흡수

체내로 유입되는 철은 식품을 통해서만 섭취되며 헴철(heme iron)과 비헴철(nonheme iron)로 나뉜다[1]. 비헴철은 동식물성 식품 모두에, 특히 식물성 식품에 많이 포함되어 있는 철로서 헴 단백질 외의 다양한 단백질에 결합되어 존재하지만, 비교적 결합력이 떨어져서 주위 환경의 영향을 많이 받

는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, 위와 소장의 낮은 pH 환경, 시트르산과 아스코르브산은 철을 환원시켜 용해성을 유지할 수 있게 함으로써 흡수력을 향상시키고, 탄닌산(tannin), 피테이트산(phytate), 폴리페놀(polyphenol) 등의 성분은 비헴철과 결합해서 흡수를 방해한다. 반면, 주로 미오글로빈이나 혈색소에 포함이 되어 있어 동물성 식품에서 유래하는 것으로 알려진 헴철은 protoporphyrin ring에 단단히 결합되어 있어서 흡수에 있어서 다른 요소들의 영향을 받지 않는다[2].

식품으로 섭취된 철은 소장의 근위부, 즉 십이지장과 공장의 장세포에 의해 흡수되는 것으로 알려져 있다. 식품에 포함된 철은 대부분 3가철(ferric iron,  $Fe^{3+}$ ) 형태로 존재하는데, 장세포에 존재하는 십이지장 시토크롬 B (duodenal cytochrome B, DcytB)에 의해 환원되어 세포 내에서 수송 가능한 형태인 2가철(ferrous iron,  $Fe^{2+}$ )로 바뀐 후에 수송체인 divalent metal transporter 1 (DMT1)에 의해 흡수된다[3,4]. 흡수된 철은 철 수송 단백질인 FPN에 의해 세포 밖으로 배출되어 혈장으로 옮겨지게 되고 혈장에서는 두 개의 3가철 결합부위를 가진 트랜스페린(transferrin, Tf)에 결합되어 혈장내에서



**Fig. 1.** Systemic iron metabolism: adapted from reference [2] and [36]. Duodenal enterocyte absorbs dietary iron via DMT1 on the apical brush-border membrane after reduction of  $Fe^{3+}$  to  $Fe^{2+}$  through duodenal cytochrome B (DcytB). Reticuloendothelial macrophages in spleen recycle iron from senescent erythrocytes. Each cells export iron via ferroportin (FPN) with the aid of hephaestin, which converts newly transported  $Fe^{2+}$  to  $Fe^{3+}$ . Iron oxidation also performs by ceruloplasmin in the circulation. In the plasma, transferrin (Tf) captures iron and transports it to the organs which utilize iron. Hepcidin, the key regulator of systemic iron homeostasis, affects iron efflux from cells by regulating the stability of FPN. Synthesis and secretion of hepcidin by hepatocytes is influenced by iron levels as well as conditions that affect iron metabolism indirectly such as inflammation, ER stress, erythropoiesis, and hypoxia. Holo-Tf, diferric-transferrin complex; HOX1, heme oxygenase 1.

체내를 순환하면서 철이 필요한 조직에 운반되는데, 장세포에서 혈장으로 배출되는 과정에는 철산화효소인 hephaestin (HEPH)에 의해 2가철이 다시 3가철로 산화되는 과정이 필요하다[5-8]. 반면, 사용되지 않고 장세포 내에 남아있는 철은 페리틴(ferritin)에 저장되어 수일 이내 장상피세포의 탈락과 함께 사라지게 된다.

이러한 흡수기전은 주로 비헴철에 관한 것으로 헴철의 흡수기전에 대해서는 아직까지 밝혀진 것이 많지 않다. 단지 세포내섭취(endocytosis)와 같은 어떤 기전에 의해 장세포 내로 들어오면 헴산화효소(heme oxygenase 1, HO1)에 의해 산화되면서 세포 내로 유리되고 비헴철과 같은 기전으로 체내에서 필요한 조직으로 수송될 것이라고 추측되고 있을 뿐이다[9,10].

## 2) 트랜스페린

앞서 설명했듯이 혈장내로 유리된 철은 트랜스페린에 결합되어 철을 필요로 하는 조직으로 이동한다[11]. 혈장에 존재하는 대부분의 철은 트랜스페린에 결합되어 있는 것으로 알려져 있는데, 이러한 기능을 통해 철을 이동시킬 뿐 아니라 트랜스페린에 결합되지 않은 철(non-transferrin-bound-iron, NTBI)이 형성하는 독성 유리기(toxic radical)의 생성을 제한하는 역할을 한다[12]. 철과 결합되어 있는 트랜스페린의 농도인 트랜스페린의 포화도(transferrin saturation, TSAT)는 조직으로의 원활한 철 공급을 반영하는 지표가 되는데, 알려진 바로는 건강한 사람에서 약 30%의 트랜스페린이 철과 결합되어 있고, 16% 이하의 트랜스페린 포화도는 적혈구 생성이 감소되어 있음을 나타낸다[13].

## 3) 철의 이용과 저장

혈장 내에서 순환하는 철-트랜스페린 복합체(holo-Tf)는 세포 표면에 있는 트랜스페린 수용체 1 (transferrin receptor 1, TfR1)와 결합해서 엔도솜(endosome)을 형성하여 세포 내로 유입되고 엔도솜 내에서 STEAP (six transmembrane epithelial antigen of the prostate) 단백질에 의해 3가철이 2가철로 환원되면서 트랜스페린으로부터 철이 유리되어 엔도솜 막의 DMT1을 통해 세포질로 방출된다[11,14,15]. 이중 대사에 이용될 철은 미토콘드리아로 유입되어 단백질 합성에 쓰여지고 사용되지 않고 남아있는 철은 페리틴에 저장된다. 세포 내에 철이 과잉공급되면 FPN을 통해 세포 밖으로 유출되는데, 장세포에서는 hephaestin이 2가철을 3가철로 산화시켰다면, 다른 조직들에서는 ceruloplasmin이 여기에 관여하는 것으로 알려져 있다[16].

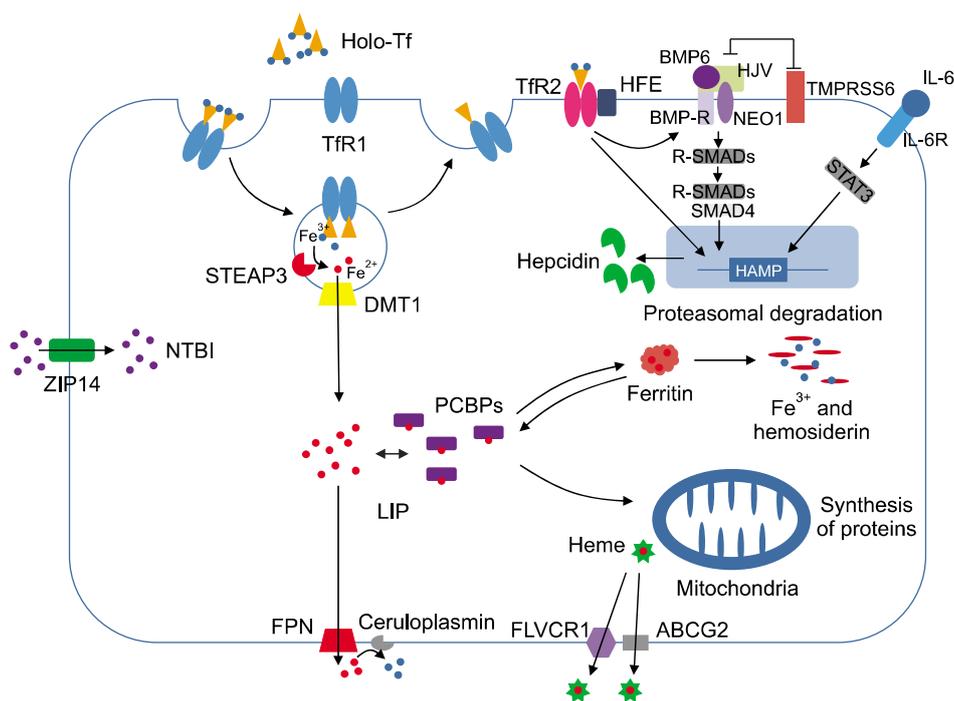
체내 여러 기관에서 철을 필요로 하지만, 적혈구를 생성하는 골수에서는 가장 많은 양의 철을 필요로 하고, 대부분은 대식세포(macrophage), 특히 비장의 대식세포에 의해 체내에서 재활용 되는 철로 충족되는 것으로 알려져 있다. 대식세포는 노쇠한 적혈구를 포획하여 헴산화효소로 분해함으로써 철을 유리시킨 후 페리틴에 저장해두었다가 체내에서 철필요도가 증가하면 FPN을 통해 혈장으로 배출한다[12,17,18]. 또한, 간세포에서는 세포 내로 유입된 대부분의 철이 페리틴에 저장되는데, 특히 혈중 철 농도가 트랜스페린의 결합범위를 넘어서게 되면, NTBI의 주된 저장소가 된다[17]. 이러한 철과잉 상태에서 NTBI의 주된 저장소가 되는 기관으로는 간 외에도 심장과 췌장이 있고, NTBI가 세포 내로 유입되는 기전에 대해서는 확실하게 알려지지는 않았지만, 아연 수송체인 Zip/Irt-like protein 14 (Zip14)가 관여하는 것으로 알려져 있다[19]. 한편, 간세포에는 두 종류의 트랜스페린 수용체가 존재하는데, 트랜스페린 수용체 1 (TfR1)은 holo-Tf와 결합하는 역할을 하고 트랜스페린 수용체 2 (TfR2)는 주로 트랜스페린 포화도의 감지기 역할을 하고 상대적으로 holo-Tf에 대한 결합력은 떨어지는 것으로 알려져 있다[20-22].

## 4) 전신에서 철의 항상성 유지

Hepcidin은 전신의 철 항상성을 유지하는데 가장 중요한 역할을 하는 물질이다. 이 물질은 주로 간에서 합성되며 장세포와 대식세포, 그리고 간세포 등에서 철이 혈장으로 유리되는 것을 방해하는 역할을 함으로써 혈중 철의 농도와 트랜스페린 포화도를 조절한다[23,24]. 이는 hepcidin이 철을 세포밖으로 배출하는 운반체인 FPN에 결합하여 용해소체(lysosome)를 형성함으로써 철을 제거하는 기능을 가지고 있기 때문인데, 이 기능은 Janus kinase 2 (JAK2)가 hepcidin-FPN 결합체에 붙어서 FPN을 인산화(phosphorylation) 시킴으로써 가능해지는 것으로 밝혀졌다[25,26]. 따라서, 체내에서 철이 과잉 상태인 경우에는 hepcidin의 혈중 농도는 올라가게 되고, 철이 부족한 상태인 경우에는 hepcidin의 혈중 농도는 내려가게 된다.

## 5) Hepcidin 유전자의 전사 조절

Hepcidin은 주로 혈중 철의 농도에 반응하여 전사단계에서 합성이 조절되는데, 혈중 철의 농도 외에도 염증반응에 의한 물질들(inflammatory cytokines)과 저산소 상태와 같은 요소들에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있고 여기에 관련된 몇 가지 신호전달체계(signaling pathway)가 밝혀져 있다 (Fig. 2).



**Fig. 2.** Cellular iron metabolism and transcriptional regulation of hepcidin: adapted from reference [2], [10], and [36]. Cells uptake iron from holo-Tf via transferrin receptor 1 (Tfr1) on the cell surface. The complex of holo-Tf and Tfr1 undergoes endocytosis, which is accompanied by iron reduction by 6-transmembrane epithelial antigen of the prostate (STEAP3). Newly acquired iron enters into cytosolic “labile iron pool” (LIP), which is redox-active. LIP is attached to poly(rC)-binding protein (PCBP) and delivered to the iron storage protein, ferritin or mitochondria to synthesize iron-containing proteins. Cellular iron that is not utilized is either stored in ferritin or exported via FPN. Heme iron is exported via feline leukemia virus subgroup C cellular receptor (FLVCR) or ATP binding cassette protein G2 (ABCG2). BMP6, bone morphogenetic protein 6; BMP-R, BMP receptor; DMT1, divalent metal transporter 1; FPN, ferroportin; HFE, hephaestin; HJV, hemojuvelin; Holo-Tf, diferric-transferrin complex; NEO1, neogenin 1; NTBI, non-transferrin-bound-iron; TMPRSS6, transmembrane serine protease 6; Zip14, Zip/Irt-like protein 14.

가장 중요한 것은 전사 인자인 bone morphogenetic protein (BMP)과 관련된 기전으로, BMP6가 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다[27,28]. BMP는 수용체(BMP-R)와 보조 수용체(co receptor)인 hemojuvelin (HJV)에 결합하여 R-SMAD 단백을 인산화 시킴으로써 관련 전사 복합체를 활성화시켜 BMP가 hepcidin 유전자의 촉진자(promoter)에 결합하여 hepcidin의 합성을 촉진시킬 수 있도록 한다[27,29]. 이 과정은 neogenin (NEO1)과 transmembrane serine protease 6 (TMPRSS6)에 의해 조절되는데, NEO1은 HJV를 안정화함으로써 hepcidin의 발현을 촉진시키고, TMPRSS6는 HJV를 분해시킴으로써 hepcidin의 합성을 방해하는 것으로 알려져 있다 [30,31].

그 외에도 hemochromatosis proteins (HFEs)와 관련된 기전도 hepcidin의 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다. HFE는 3가철-트랜스페린 복합체와 트랜스페린 수용체인 Tfr1, Tfr2의 결합에 영향을 미치는데, 3가철-트랜스페린 복합체의

농도가 높은 환경에서는 이 복합체들이 Tfr1으로부터 유리되어 Tfr2와 결합하게 되고 HFE-Tfr2 복합체는 hepcidin 유전자의 전사를 촉진하게 된다[32,33].

또한, 염증반응에 관련되는 물질들 중 interleukin-6 (IL-6)도 signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)를 활성화 하여 STAT3가 hepcidin 유전자의 촉진자에 결합하는 것을 유도하는 것으로 알려져 있는데, 이 기전은 만성 감염과 급성 염증반응 및 암 질환에서 저페리틴혈증(hypoferritinemia)이 동반되는 것에 대한 근거가 된다[34,35].

### 세포 내에서의 철의 대사

DMT1을 통해 세포 내로 유입된 철은 이가철 형태로 존재하게 되는데, 이를 자유철(free iron)이라고 하며 이들 세포 자유철들의 집단을 labile iron pool (LIP)라고 한다[10,36]. 자유철은 유독한 수산화기(hydroxyl radical)를 형성하므로 세포

내에서는 이러한 자유철을 샤페론(chaperone)이나 단백질에 결합시켜두는 방식으로 자유철을 보유하게 되는데, 잘 알려진 것이 poly(rC)-binding protein (PCBP)와 페리틴이다[37]. PCBP는 최근에 밝혀진 세포 내에 존재하는 철결합 샤페론으로 아직 기전이 명확히 밝혀지지는 않았으나 철을 페리틴이나 몇몇 효소들에 전달하는 역할을 하고 페리틴은 앞서 설명한 바와 같이 세포 내 철의 저장에 가장 중요한 역할을 하는 단백질로, 최대 4,500개의 철 원자를 저장할 수 있어 세포 내 철 농도가 증가하면 막대한 능력을 발휘하여 철과 결합함으로써 자유철이 세포를 손상시키는 것을 막는다[38]. 소량의 페리틴은 세포 밖으로 유리되어 혈장에서 존재하게 되는데, 이 농도는 세포 내 철의 농도와 밀접하게 연관되어 있어 혈중 페리틴의 농도는 체내에 저장된 철의 양을 시사하는 지표가 된다. 한편, 철과 결합된 페리틴의 농도가 높아지면 페리틴 분자들은 서로 결합하여 용해소체를 형성하게 되고 헤모시데린(hemosiderin)이라고 알려진 3가철-펩티드(peptide) 결합체로 분해되는데, 이 헤모시데린은 철과잉과 관련된 질환에서 가장 많이 관찰되는 세포형태이다[38].

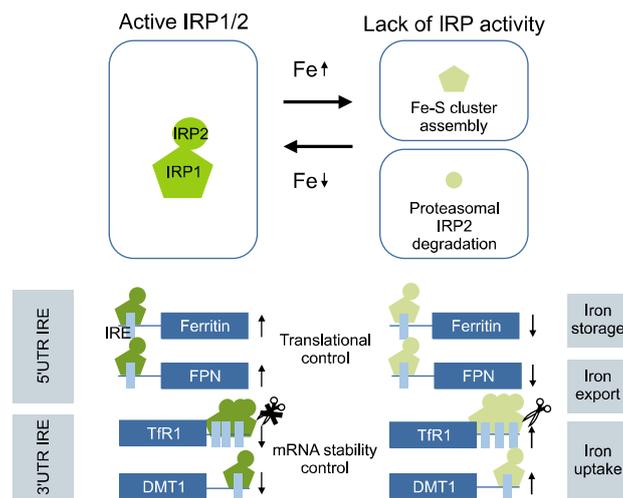
1) 세포 내에서 철의 유입과 배출

전신에서의 철의 흡수에서 살펴본 바와 같이 세포 내로 철이 유입되는 데는 주로 두 가지 기전이 이용된다. 대부분의 세포에서는 TfR1을 세포막 표면에 가지고 있어서 혈장에 존재

하는 3가철-트랜스페린 복합체가 TfR1에 결합하면서 세포내 섭취(endocytosis)된 후 STEAP에 의해 3가철이 2가철로 환원되어 트랜스페린으로부터 유리되는 기전으로 철의 유입이 이루어지는 것으로 알려져 있는데, 장세포와 같은 몇몇 특이한 세포에서는 DMT1이라는 수송체가 세포막에 존재하여 세포 밖에 존재하는 2가철을 세포 내로 유입시킨다. 그 외에도 Zip14를 통해서 NTBI가, heme carrier protein 1에 의해 헴철이 세포내로 유입되는 것으로 알려져 있다[15,19,39]. 반면, 세포 밖으로 철을 배출하는데 이용되는 기전은 알려진 바가 많지 않아서 2가철 수송체로서는 FPN이 유일하고 헴철의 수송체로는 feline leukemia virus subgroup C cellular receptor (FLVCR)와 ATP binding cassette protein G2 (ABCG2)가 있어 과잉된 헴철을 세포 밖으로 배출한다(Fig. 2) [40,41].

2) 세포 내에서 철의 항상성 유지

철의 양을 일정하게 유지하기 위해서 세포 내에서는 iron regulatory protein (IRP)과 iron responsive element (IRE)가 작용한다. IRP는 철의 대사와 관련되는 단백을 합성하는 messenger RNA (mRNA)의 untranslated region (UTR)에 존재하는 IRE에 결합하여 철 대사 관련 단백질의 합성을 조절하는 것으로 알려져 있는데, 직접 IRE에 결합하여 조절능력을 발휘하는 IRP1과 철분 과잉일때만 활성화되어 분해과정에 작용하는 IRP2로 분류된다[42,43]. 한편, IRE는 페리틴과 FPN을 합성하



**Fig. 3.** Intracellular iron regulation: adapted from reference [10] and [43]. The iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. IRP1 and IRP2 interact by binding to IRE, cis-regulatory hairpin structures that are present in the untranslated regions (UTRs) of mRNAs involved in iron metabolism. Binding of IRP's to 5'UTR IREs inhibits the translation of ferritin and ferroportin (FPN), while binding to the 3'UTR IREs results in the stabilization of mRNA of the iron importer TfR1 with increasing iron levels. Cellular iron loading converts IRP1 from IRE-binding form to an Fe-S cluster and triggers proteasomal degradation of IRP2. DMT1, divalent metal transporter 2; TfR1, transferrin receptor 1.

는 mRNA에서는 5'UTR에 한 개가 존재하고, TfR1을 합성하는 mRNA에서는 3'UTR에 여러 개가, 그리고 DMT1을 합성하는 mRNA에서는 3'UTR에 한 개가 존재하는 것으로 알려져 있는데, 세포 내에 철이 부족한 상태에서는 IRP가 5'URT에 존재하는 IRE와 결합하여 mRNA의 전사를 방해함으로써 페리틴과 FPN의 합성을 감소시키고, 3'URT에 존재하는 IRE와 결합하여 TfR1과 DMT1의 합성을 증가시켜 세포 내로 철의 유입을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 반면에, 세포 내에 철이 과잉 상태가 되면, IRP는 iron sulfur 집합체(cluster)로 불활성화 되어 IRE와 결합하지 않게 되고 IRP는 proteasomal degradation에 관여하게 된다(Fig. 3) [43].

### 철의 대사와 관련된 질병

선천적으로 또는 후천적으로 철 대사 관련 단백질의 유전자에 변이가 생기거나, 식품으로 섭취한 철의 양이 부적절했거나, 적혈구 수혈했거나, 철분 주사제를 맞았거나 출혈이 있었거나, 또는 용혈이 발생했거나 다양한 원인들로 인해 체내의 철의 항상성이 깨지게 되면 질병이 발생한다. 철이 과잉인 경우, 철이 부족한 경우 발생할 수 있는 질병을 살펴보면 다음과 같다(Table 1).

#### 1) 철의 부족

철결핍증은 빈혈의 가장 흔한 원인이다. 체내 철의 삼분의 이 이상은 혈색소를 합성하는데 쓰여진다. 따라서 철의 양이 부족하게 되면 적혈구 형성에 영향을 주게 된다. 철 부족으로

인해 발생하는 질병에는 철결핍빈혈과 만성 염증에 의한 빈혈(anemia of chronic inflammation)이 있다. 철결핍빈혈은 대부분 경구 철분제(ferrous sulfate, ferrous gluconate, ferrous fumarate)로 부족한 철을 보충해주면 교정이 되는데, 일부 심한 철결핍빈혈에서는 정맥주사제가 필요한 경우도 있다[44]. 드물게는 hepcidin의 작용을 방해하는 단백질인 TMPRSS6의 유전자에 변이가 생겨 hepcidin이 과하게 작용함으로써 철분제 치료에 반응하지 않는 빈혈(iron-refractory iron-deficiency anemia, IRIDA)이 발생하기도 한다[45]. 또한, 종양이나 만성 감염, 염증 질환, 기타 외상이나 다발성 장기 부전과 같은 스트레스 상황 등에서는 체내에 IL-6가 증가하면서 STAT3를 활성화시켜 hepcidin이 과잉 생성되므로 혈중 철의 농도가 감소하고 혈색소 생성이 저하되어 빈혈이 발생하기도 하는데, 이를 만성 염증에서의 빈혈이라고 한다[35,46].

#### 2) 철의 과잉

철이 과잉 상태가 되면 간, 심장, 췌장과 같은 주요 장기에 NTBI 형태의 철이 축적되게 되는데, 이러한 NTBI는 앞서 언급했듯이 수산화기 또는 지질기(lipid radical)을 생성함으로써 조직을 손상시켜 간경화, 종양, 관절염, 부정맥, 심부전, 망막변성, 당뇨, 각종 신경퇴행성 질환을 일으키는 위험인자로 작용하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 체내에 철분이 축적되게 하는 원인은 크게 두 가지로 분류할 수 있는데, 철의 대사에 관련된 물질들의 유전자 변이에 의한 일차성 철과잉과 잦은 수혈에 의해 발생하는 이차성 철과잉이 있고 그 치료로는 사혈(phlebotomy)와 철킬레이트화 치료(iron chelating ther-

**Table 1.** Genes involved in iron-related disorders [10]

Disorder	Genes	Protein	Protein function
Hemochromatosis	Hephaestin	Hephaestin	Involved in transcriptional regulation of hepcidin
Hemochromatosis	TfR2	Transferrin receptor 2	Holo-Tf sensor; at high Tf levels, HFE interaction with TfR2 is increased promoting hepcidin expression
Juvenile hemochromatosis	HJV	Hemojuvelin	Involved in transcriptional regulation of hepcidin; BMP co-receptor
Juvenile hemochromatosis	HAMP	Hepcidin	Modulates serum iron levels; regulates iron efflux by binding to the iron exporter ferroportin, triggering its internalization and degradation
Homechromatosis (hepcidin resistance)	SLC40A1	Ferroportin	Iron exporter
Aceruloplasminemia	CP	Ceruloplasmin	Ferroxidase
Hypotransferrinemia	TF	Transferrin	Glycoprotein with two binding sites for ferric iron
IRIDA	TMPRSS6	Matriptase-2	Cleaves HJV, Inactivates it and, consequently, inhibits production of hepcidin

BMP, bone morphogenic protein; HFE, hephaestin; IRIDA, iron-refractory iron-deficiency anemia; TfR, transferrin receptor; TMPRSS6, transmembrane serine protease 6.

apy)가 있는데, 철과잉 원인에 따라 치료가 달라진다[47].

### (1) 일차성 철 과잉

일차성 철과잉은 대부분 유전성 혈색소증(hereditary hemochromatosis)에 의한 것으로, 변이된 유전자의 종류에 따라 HFE에 변이가 있는 1형, HJV에 있는 2A형, hepcidin에 변이가 있는 2B형, Tfr2에 변이가 있는 3형, 마지막으로 FPN에 변이가 있는 4형의 다섯 가지 형태로 분류된다[48]. 1형부터 3형까지는 hepcidin 부족을 4형은 hepcidin의 활성을 떨어뜨리므로써 철의 과잉이 유발되고 철의 축적으로 간섬유화와 간경화, 악성간세포종, 심근염, 관절염, 당뇨의 위험도가 증가하는 것이 특징이다. 유전성 혈색소증 외에도 ceruloplasmin 유전자의 결함에 의한 aceruloplasminemia, 트랜스페린 부족에 의한 hypotransferrinemia/atransferrinemia도 일차성 철과잉을 유발한다. 이들 일차성 철과잉의 치료로는 사혈(phlebotomy)이 주로 사용되는데, 혈액 1 L당 0.5 g의 철을 제거하면서 축적된 철이 새로운 적혈구를 형성하는데 쓰이도록 유도하게 되므로 매우 효과적이면서도 비교적 경제적 부담이 적은 것으로 알려져 있다[49].

### (2) 이차성 철 과잉

우리가 적혈구 수혈시에 사용하는 혈액제제 1 unit에는 200-250 mg의 철이 포함되어 있는데, 이는 하루 필요량(1-2 mg)의 100배에 해당하는 양으로, 탈라세미아, 낫세포 빈혈과 같은 유전용혈빈혈 환자, 골수부전증 환자, 그리고 항암치료 중인 환자들은 지속적인 적혈구 수혈로 인한 이차성 철과잉이 발생할 위험이 높다. 이렇게 이차성으로 발생한 철과잉의 치료로서 사혈은 도움이 되지 않고 deferoxamin 또는 deferasirox와 같은 철킬레이트 제제를 쓰는 것이 효과적인 것으로 알려져 있다[47].

## Hepcidin과 관련된 새로운 진단법과 치료

앞서 살펴본 바와 같이 hepcidin은 철과 관련된 질환들에서 핵심적인 역할을 하고 있으므로 새로운 진단법이나 치료법 개발에 이용 가치가 있다. 이와 관련된 연구들이 활발히 진행되고 있는데, 현재까지 연구된 결과를 살펴보면 다음과 같다 (Table 2).

### 1) Hepcidin 분석법(assays)

Hepcidin은 면역분석법(immunoassay)과 질량 분석법(mass spectrometry)으로 혈청, 혈장, 그리고 소변에 존재하는 양을 측정할 수 있는데, ELISA와 같은 면역분석법이 더 효율적인 것으로 알려져 있으며, 한 임상연구에서는 ELISA법으로 측정된 혈청 hepcidin 농도를 만성 염증에 의한 빈혈과 철 검핍빈혈을 가진 환자군에서 각각 측정하여 비교한 결과 유의한 차이를 보여 이들 질환을 감별진단하는 생체 지표로서 활용 가치가 있다고 보고 한 바가 있다[50,51]. 그러나, 이러한 면역분석법은 전체 hepcidin의 양을 측정하므로 활성도 높은 full-length hepcidin과 활성도가 떨어지는 smaller isoform을 구별해서 측정할 수는 없고, 각각의 isoform을 구별해서 측정하는 것이 철 관련 질환의 진단에 도움을 주는지는 불분명하여 실제로 진단에 이용되는 데는 한계가 있다는 것이 현재까지의 결론이다[52]. 한편, 소변에 존재하는 hepcidin의 양은 혈청, 혈장내에 존재하는 양을 잘 반영하므로 hepcidin 분석에 이용이 가능하지만, 여기에는 smaller isoform이 많고 측정치의 변이 폭이 넓으며 사구체 여과율과 같은 신기능의 영향을 받는다는 한계가 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 한계들

**Table 2.** Hepcidin-targeting therapeutic approaches [53]

Therapeutic approach	Targeted disease	Mode of action	Agents
Hepcidin agonists	Iron overload (hereditary hemochromatosis and iron-loading anemias)	Hepcidin mimics Stimulators of hepcidin production	Minihepcidins Gene silencing of TMPRSS6
Hepcidin antagonists	Iron-restricted anemias (anemia of inflammation, anemia of chronic kidney disease, anemia of cancer, IRIDA)	Suppressors of hepcidin production  Hepcidin peptide neutralizing binders  Agents interfering with hepcidin-ferroportin interaction	BMP pathway inhibitors Anti-inflammatory agents Erythropoiesis-stimulating agents Gene silencing of hepcidin and its regulators Antihepcidin antibodies Anticalins Spiegelmers Antiferroportin antibodies Thiol modifiers

BMP, bone morphogenic protein; IRIDA, iron-refractory iron-deficiency anemia; TMPRSS6, transmembrane serine protease 6.

로 hepcidin 분석은 실험적으로만 이용되고 있으나, 측정치를 표준화 할 수 있는 방법이 개발되어 한계점들을 보완한다면, 철 관련 질환을 진단하는데 효과적으로 이용될 수 있을 것이라 여겨진다[53].

### 2) Heparin 작용제(agonist)

유전성 혈색소증과 같이 hepcidin의 부족으로 철과잉 상태가 되는 질환에는 hepcidin과 유사하게 작용하는 hepcidin 작용제나 hepcidin의 생성을 촉진하는 물질을 투여함으로써 치료 효과를 얻을 수 있다. 천연 hepcidin은 분자량이 크고 여러 번 접혀있는 모양으로 존재하는데 반감기가 짧아서 이를 합성하는 것은 상대적으로 효율성이 떨어지므로 minihepcidin이라는 hepcidin 작용제를 고안하였는데, 이는 hepcidin에서 FPN와 작용하는 부위를 위주로 합성하여 분자량을 줄이고 생체이용률(bioavailability)과 반감기를 향상시킨 물질이다[54]. Heparin의 합성을 촉진하는 물질로서, TMPRSS6의 RNA에 결합하여 합성을 방해하는 물질이 개발되어 동물실험에서 효과가 입증되었다[53].

### 3) Heparin 대항제(antagonist)

혈중 hepcidin의 증가는 만성 염증에서의 빈혈, TMPRSS6 유전자 변이에 의한 철분체에 반응하지 않는 빈혈을 유발하는 것으로 알려져 있는데, 이런 경우에는 hepcidin 대항제가 치료에 효과적일 수 있다. 현재까지 개발된 대항제들은 BMP 신호전달체계에 작용해서 hepcidin의 합성을 방해하거나 FPN 항체의 형태로 hepcidin이 FPN에 결합하는 것을 방해하거나 hepcidin에 대한 중화항체 형태로 hepcidin을 중화시키는 방법으로 작용하게 된다[54]. 대부분의 대항제들은 전임상 동물 연구에서 효과가 입증되었고 일부 임상 연구에서도 효과가 확인된 바가 있다[53].

## 결론

철은 체내에서 중요한 역할을 하는 동시에 잠재적인 독성을 가지고 있어 항상성이 유지되지 않으면 각종 질병을 유발한다. 따라서 철의 대사에 대한 연구는 끊임없이 이어지고 있으며, 아직 밝혀지지 않은 기전도 많지만 hepcidin과 FPN의 상호작용을 주축으로 전신의 철의 항상성이 유지되는 기전과 IRP-IRE에 의한 세포내에서의 철의 대사 조절 기전을 밝혀내므로써 큰 발전을 이루었다고 할 수 있다. 특히 hepcidin의 발견은 팔목할 만한 성과로 그 노력이 hepcidin을 이용한 새로운 진단법과 표적 치료제의 개발까지 이어져 기존에 철 관

련 질환들에 사용되고 있던 진단과 치료법의 발전 가능성을 열어주고 있다.

## References

- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev* 2013;93:1721-41.
- Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1559s-66s.
- Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, Drenth C, Robine S, Andrews NC. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver. *J Clin Invest* 2005;115:1258-66.
- McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-9.
- Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000;275:19906-12.
- Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000;403:776-81.
- Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999;21:195-9.
- Schade AL, Caroline L. An iron-binding component in human blood plasma. *Science* 1946;104:340-1.
- Ferris CD, Jaffrey SR, Sawa A, et al. Haem oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron. *Nat Cell Biol* 1999;1:152-7.
- Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv Exp Med Biol* 2014;844:201-25.
- Frazer DM, Anderson GJ. The regulation of iron transport. *Biofactors* 2014;40:206-14.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142:24-38.
- Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am J Med* 1964;37:62-70.
- Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet* 2005;37:1264-9.
- Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood* 2006;108:1388-94.
- Sharp P. The molecular basis of copper and iron interactions. *Proc Nutr Soc* 2004;63:563-9.
- Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:69-85.
- Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005;1:191-200.

19. Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H, Knutson MD, Cousins RJ. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:13612-7.
20. Johnson MB, Enns CA. Diferric transferrin regulates transferrin receptor 2 protein stability. *Blood* 2004;104:4287-93.
21. Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999;274:20826-32.
22. Robb A, Wessling-Resnick M. Regulation of transferrin receptor 2 protein levels by transferrin. *Blood* 2004;104:4294-9.
23. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811-9.
24. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
25. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
26. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3800-5.
27. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 2006;38:531-9.
28. Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 2009;41:482-7.
29. Wang RH, Li C, Xu X, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab* 2005;2:399-409.
30. Zhang AS, Yang F, Wang J, Tsukamoto H, Enns CA. Hemojuvelin-neogenin interaction is required for bone morphogenic protein-4-induced hepcidin expression. *J Biol Chem* 2009;284:22580-9.
31. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab* 2008;8:502-11.
32. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang AS, Enns CA. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell Metab* 2009;9:217-27.
33. Gao J, Chen J, De Domenico I, et al. Hepatocyte-targeted HFE and TFR2 control hepcidin expression in mice. *Blood* 2010;115:3374-81.
34. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006;108:3204-9.
35. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-3.
36. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry* 2012;51:5705-24.
37. Leidgens S, Bullough KZ, Shi H, et al. Each member of the poly-r(C)-binding protein 1 (PCBP) family exhibits iron chaperone activity toward ferritin. *J Biol Chem* 2013;288:17791-802.
38. Theil EC. Ferritin: the protein nanocage and iron biomineral in health and in disease. *Inorg Chem* 2013;52:12223-33.
39. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
40. Krishnamurthy P, Xie T, Schuetz JD. The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. *Pharmacol Ther* 2007;114:345-58.
41. Keel SB, Doty RT, Yang Z, et al. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science* 2008;319:825-8.
42. Hentze MW, Kühn 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;93:8175-82.
43. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr* 2008;28:197-213.
44. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907-16.
45. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-71.
46. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
47. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
48. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene* 2015;574:179-92.
49. Anderson GJ. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol* 2007;82(12 Suppl):1128-31.
50. Laarakkers CM, Wiegerinck ET, Klaver S, et al. Improved mass spectrometry assay for plasma hepcidin: detection and characterization of a novel hepcidin isoform. *PLoS One* 2013;8:e75518.
51. Mahajan G, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Hepcidin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood Res* 2017;52:212-7.
52. Campostrini N, Castagna A, Zaninotto F, et al. Evaluation of hepcidin isoforms in hemodialysis patients by a proteomic approach based on SELDI-TOF MS. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:329646.
53. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol* 2015;37 Suppl 1:92-8.
54. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35:155-61.