

平成20年度 博士前期課程学位論文要旨

鉄欠乏ラットにおける高濃度鉄の吸収調節メカニズムの解析

学位の種類： 修士（健康科学）

人間健康科学研究科 人間健康科学専攻 ヘルスプロモーションサイエンス系

学修番号 07899608

氏名： 吉澤 志歩

(指導教員名： 篠田 粧子)

【目的】閉経前女性や高齢者の鉄欠乏性貧血は、日本においても重要な栄養問題と位置づけられる。一方、鉄補給食品の市場が拡大しており、使用者の無意識な過剰摂取によって、消化管腔内の鉄濃度が著しく高くなる可能性も懸念されている。

小腸における鉄の吸収には、粘膜細胞内に取り込む過程と、粘膜細胞から血液へ輸送する過程がある。近年、非ヘム鉄の輸送体として、粘膜表面に存在する Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) と、基底膜側に存在する Ferroportin 1 (FPN1) が発見され、鉄欠乏によってこれらの輸送体発現が高くなり、鉄の吸収が促進されることが分かっている。

鉄の吸収抑制としては「mucosal block」が知られており、高濃度鉄投与から数時間後に、その後摂取した鉄の吸収抑制が始まり、数日間に渡って継続する。しかし「mucosal block」開始以前に、高濃度の鉄の吸収は高く維持されるのか、または抑制されるのか、このような短期的視点に立った研究はなされていない。そこで本研究では、鉄欠乏ラットへ高濃度の鉄を投与した際のより即時的な鉄吸収（粘膜への鉄の取り込み量と血液への輸送量）について検討した。

【方法】実験1：高濃度鉄投与が鉄欠乏ラットの鉄吸収に及ぼす影響

①高濃度鉄投与時の粘膜細胞への鉄取り込み量と血清鉄濃度の検討：4週齢の Wistar 系雄ラットに、標準食 (AIN-93G) または鉄無添加食を3週間与え、コントロール群、鉄欠乏群とした。麻酔下で十二指腸を結紮し、鉄を含まない溶液、または10000 μ g含む溶液を1ml投与した。1時間後、門脈および下行大動脈から採血を行い、結紮した小腸を摘出した。鉄取り込み量、及び門脈血、動脈血の血清鉄濃度、TIBCを求めた。

②異なる鉄濃度における小腸粘膜の鉄取り込み量と血清鉄濃度の検討：上記と同様に作成したコントロールおよび鉄欠乏のラットの結紮腸管に、鉄を含まない溶液、または30 μ g、200 μ g、500 μ g、1000 μ g含む溶液を1時間投与した。上記と同様の測定項目の他、十二指腸組織中の鉄蓄積量を測定した。

実験2：血清中トランスフェリンと粘膜細胞内フェリチンが鉄吸収に及ぼす影響

コントロールと鉄欠乏ラットの結紮腸管に、鉄を200 μ g、1000 μ g、2000 μ g含む溶液を投与し、投与1時間後の門脈及び動脈の血清鉄濃度とTIBCを求めた。また、小腸粘膜細胞のフェリチンタンパク質発現量と、フェリチン及びFPN1mRNA発現量を検討した。

【結果と考察】コントロール群及び鉄欠乏群に高濃度鉄(10000 μ g)を投与し、粘膜細胞への鉄取り込み量を調べたところ、鉄欠乏群ではDMT1タンパク質発現量が増加しているにもかかわらず、両群間の取り込み量に有意差は認められなかった。そこで、鉄濃度の異なる溶液(30~1000 μ g)を結紮腸管に投与し、鉄取り込み量を調べると、1000 μ g投与においては鉄欠乏群<コントロール群となったが、鉄濃度の低い30 μ g及び200 μ g投与においては、鉄欠乏群で鉄取り込み量が高くなる傾向が見られた。このことから、鉄取り込みを抑制するメカニズムは、管腔の鉄濃度が高くなることで働くと推測している。

一方、500 μ g以上の投与で血清鉄濃度はコントロール群に比べ鉄欠乏群で高く、この時の小腸組織中の鉄蓄積量は、鉄欠乏群で有意に低下していた。したがって、鉄欠乏ラットへ高濃度の鉄を投与すると、粘膜への取り込みは抑制されるが、血液への輸送はコントロール群に比べ高い状態が維持されている。コントロール群では200 μ g投与以上では血清鉄濃度が平衡状態となるのに対し、TIBCの高い鉄欠乏群では上昇傾向を維持し、1000 μ g投与以上で平衡状態となった(実験1-②, 実験2)。血清鉄濃度が平衡状態となる変換点において、トランスフェリン飽和度は両群ともにほぼ100%となった。

粘膜細胞から血液への輸送に関わると考えられる、粘膜中の鉄貯蔵タンパク質(フェリチン)と粘膜細胞から血液への鉄輸送タンパク質(FPN1)のタンパク質または遺伝子の発現には、鉄(200~2000 μ g)の投与による変動は見られなかった。

以上のことから、血清鉄濃度が平衡状態となることにフェリチン及びFPN1のタンパク質が関わる可能性は極めて低い。したがって、高濃度の鉄投与後少なくとも1時間においては、トランスフェリン飽和度が粘膜細胞内から血液への鉄輸送量を決定する重要な1因子であると考えられる。