

鉄欠乏ラットにおける生体内ミネラル類の変動

横井克彦・木村美恵子・加畑寿明・糸川嘉則
(京都大学医学部衛生学教室*)

Mineral Status of Iron-Deficient Rats

Katsuhiko YOKOI, Mieko KIMURA, Hisaaki KABATA and Yoshinori ITOKAWA
Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University

The influences of iron deficiency to the tissue trace element levels (iron, zinc, copper and manganese) in rats were investigated. Seven rats were fed by control diet (iron concentration 128 $\mu\text{g/g}$) and another eight rats were fed by iron-deficient diet (iron concentration 5.9 $\mu\text{g/g}$) with double-distilled water for 21 days. Trace element levels in whole blood and tissues were determined by atomic absorption spectrometry. The hematological data of iron-deficient rats indicated severe anemia. The iron concentrations of blood and all tissues determined in iron-deficient rats were significantly decreased than those of control rats. The zinc level of blood in iron-deficient rats was significantly lower than control rats. The copper concentrations of blood, liver, spleen and tibia of iron-deficient rats were significantly decreased than those of control rats, but that of femoral muscle was significantly increased. The manganese levels of brain, heart, spleen, testis, femoral muscle and tibia in iron-deficient rats were significantly higher than control rats. It is suggested that iron deficiency affects trace element metabolism and particular consideration to trace element is necessary in the therapeutic use of total parenteral nutrition to patients with iron deficiency.

鉄欠乏症は最も有病率の高い微量元素欠乏症であり、発展途上国における重要な栄養学上の問題となっている。また、実地医療での完全静脈栄養法の普及にともない、今まではまれであった微量元素欠乏症^{1,2)}が発生するなど種々の病態におけるミネラル代謝の変化³⁾やミネラル間の相互作用⁴⁾が注目されており、鉄欠乏による生体内ミネラル類の動態の変化を明らかにする必要がある。そこで、今回ラットに鉄欠乏食を与えて飼育し、鉄、亜鉛、銅、マンガンの動態につき検討を加えたので報告する。

*所在地：京都市左京区吉田近衛町（〒606）

Table 1. Composition of diets

Ingredient	Control diet	Iron-deficient diet
	g/kg diet	
Sucrose	383.00	383.64
Starch	300.00	300.00
Casein	150.00	150.00
Olive oil	100.00	100.00
Cellulose	20.00	20.00
FeC ₆ H ₅ O ₇ · 3H ₂ O	0.64	—
Mineral mixture ¹	39.36	39.36
Vitamin mixture ²	5.00	5.00
Choline chloride	2.00	2.00
	1000.00	1000.00

¹. Mineral mixture (ratio)

NaCl	243.198
K ₃ C ₆ H ₅ O ₇ · H ₂ O	533.000
K ₂ HPO ₄	174.000
CaHPO ₄ · 2H ₂ O	800.000
CaCO ₃	368.000
MgCO ₃	92.000
MnSO ₄	2.800
CuSO ₄ · 5H ₂ O	0.400
AlK(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O	0.200
CoCl ₂ · 6H ₂ O	0.200
KI	0.100
ZnCO ₃	0.100
Na ₂ SeO ₃	0.062
NaF	0.002

². Vitamin mixture (in 1g)

vitamin A palmitate	2500IU
calciferol	200IU
dl- α -tocopherol	1 mg
thiamine nitric acid	1 mg
riboflavin	1.5mg
nicotinamide	10mg
pyridoxine hydrochloride	1 mg
folic acid	0.5mg
Calcium panthotenate	5 mg
cyanocobalamine	1 μ g
ascorbic acid	37.5mg

方 法

実験には、体重約100gのWistar系雄ラット15匹を用いた。Table 1に実験に用いた合成飼料の組成を示した。なお、関根らの報告⁵⁾に基づきミネラル混合物の組成を設定した。対照群7匹には合成飼料(control diet)を与え、鉄欠乏食群8匹には、この合成飼料からクエン酸鉄を除きその分を蔗糖にて補った鉄欠乏食を与えた。フレーム原子吸光法による飼料中の鉄含有量の実測値は、合成飼料は128 μ g/g、鉄欠乏食は5.9 μ g/gであった。対照群、鉄欠乏食群ともに自由摂食、蒸留水にて自由飲水とし、ステンレス製ケージ内で21日間飼育した。飼育後ネンブータル麻酔下にて腹部大動脈より採血し脱血した後、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、大腿筋、脛骨を採取し、微量元素測定用の試料とした。血液および各種組織は、ホットブロックバスTPB-62(Advantec製)により硝酸-過塩素酸にて湿式灰化し、適宜希釈して、フレーム原子吸光法により島津製作所製AA-670原子吸光度計にて鉄、亜鉛、銅およびマンガン濃度を測定した。また、全血中のヘモグロビン濃度をシアンメトヘモグロビン法により、ヘ

マトクリット値を毛細管法により測定した。

結 果

Fig. 1 にラットの成長曲線を示した。飼料摂取量に有意差はないが、21日後には鉄欠乏食群が対照群より体重が軽くなる傾向があった。また、鉄欠乏食群のラットは眼球の赤色が対照群に比べて淡く、切歯の着色がなく白色のままであり、行動は不活発であった。また解剖所見上、肝臓、腎臓、筋肉の色が淡いいわゆる貧血性の色調をとっていた。

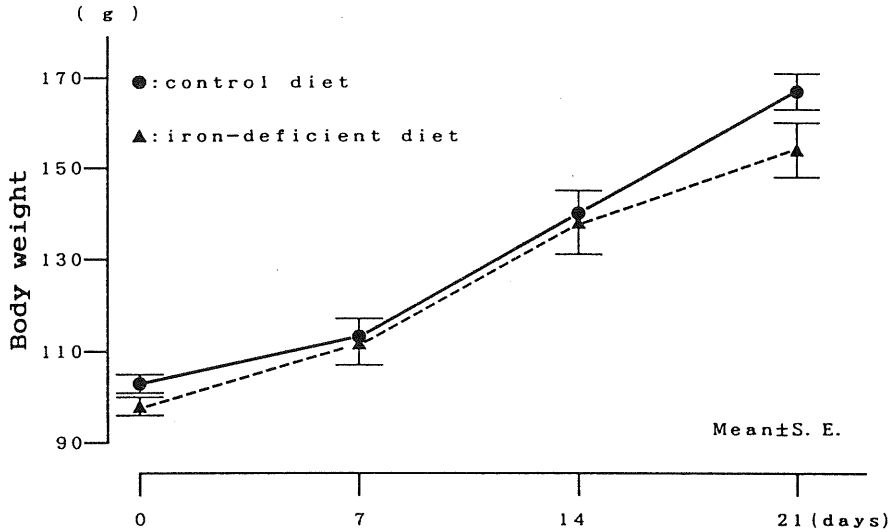


Fig. 1. Growth curve of the rats fed control and iron-deficient diet.

心臓の重量は鉄欠乏食群の方が対照群より重くなる傾向があり、肝臓では逆に軽くなる傾向があった。精巣と脛骨は、鉄欠乏食群が対照群より有意に低値をとった (Fig. 2)。

Fig. 3 は臓器重量と体重の比を示しているが、心臓の重量比は鉄欠乏食群が対照群より有意に高値をとった。

鉄欠乏食群のヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値は、ともに対照群より有意に低値をとったが、MCHC 即ち平均血球血色素濃度には差がなかった (Fig. 4)。

鉄欠乏食群の全血および組織中の鉄濃度は対照群より有意に低下した。全血の鉄濃度は鉄欠乏食群が対照群のほぼ半分であり、これはヘモグロビン濃度の低下に対応していた (Fig. 5)。全血中の亜鉛濃度は鉄欠乏食群が対照群より有意に低値をとったが、他の組織では特に差がなかった (Fig. 6)。全血、肝臓、脾臓および脛骨中の銅濃度は、鉄欠乏食群が対照群より有意に高値をとったが、逆に筋肉では、鉄欠乏食群が有意に低値をとった (Fig. 7)。脳、心臓、脾臓、腎臓、精巣、筋肉および脛骨中のマンガンの濃度は、鉄欠乏食群が対照群より有意に高値をとった (Fig. 8)。

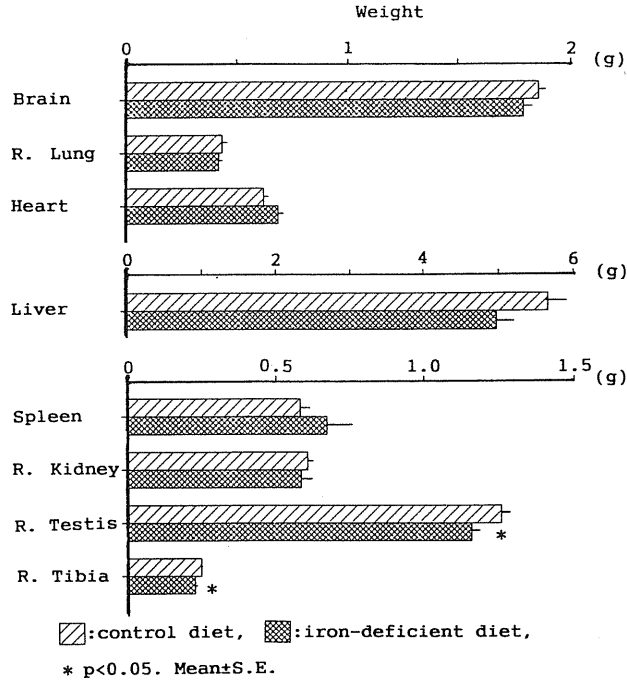


Fig.2. Organ weights of the rats fed control and iron-deficient diet. R. = organ of right side.

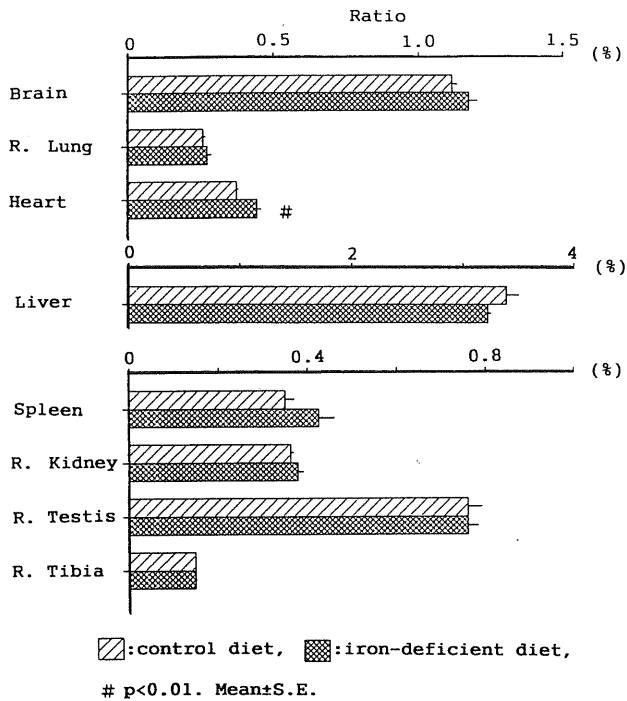


Fig.3. Ratios of the organ weight to body weight in the rats fed control and iron-deficient diet. R. = organ of right side.

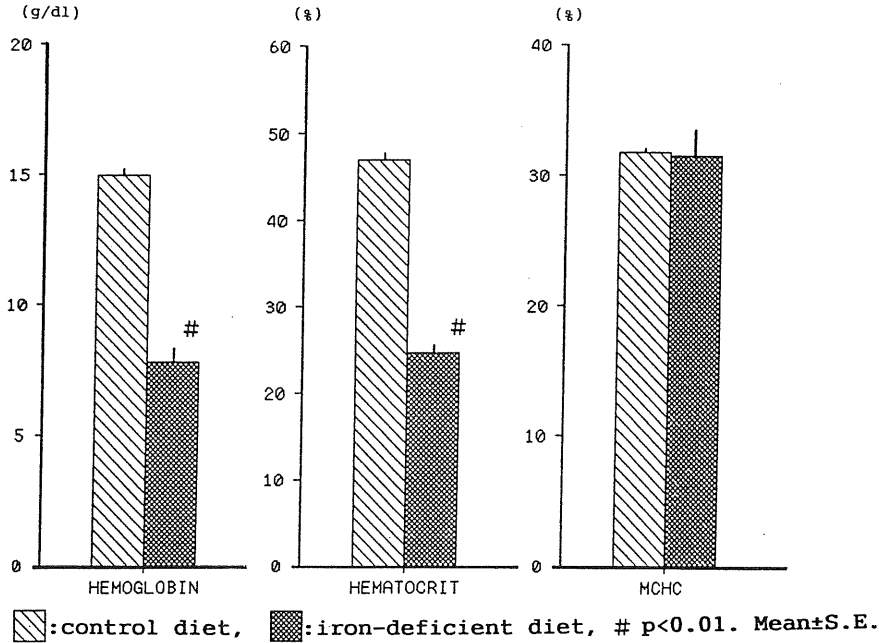


Fig.4. Hematological data of the rats fed control and iron-deficient diet. MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration.

考 察

本実験では鉄欠乏食によりヘモグロビン濃度やヘマトクリット値が半減し、脳を含む全組織、中でも鉄の貯蔵部位ないし造血系とかかわりの深い肝臓、脾臓、腎臓、脛骨での鉄の減少が著明であったが、著しい鉄欠乏状態では細胞が機能を果たす上で必要な鉄さえも失われるものと考えられている⁶⁾。

蛋白質源としてカゼインのみを用いた場合鉄欠乏食により血漿中亜鉛濃度は減少するが心臓、肝臓、脾臓、腎臓中の亜鉛濃度は変化しないことが報告されている⁷⁾が、本実験でも全血中亜鉛濃度のみ減少し他の組織の亜鉛濃度は変化しなかった。

次に、銅欠乏症では貧血症が発生し⁸⁾、鉄欠乏症では肝臓中銅濃度が上昇する^{7,9,10)}ことが報告され、銅は鉄代謝と密接な関係のあることが知られているが、今回の実験では、鉄欠乏食により肝臓だけではなく全血、脾臓、脛骨でも銅濃度が上昇し、銅と造血系との間の密接な関係が示唆された。しかし、鉄欠乏食により筋肉のみで銅の濃度が減少し、筋肉は他の組織とは異なったミネラル代謝の特長をもっているものと思われる。

鉄欠乏ラットはマンガンを長期間暴露されると正常ラットに比較して組織中にマンガンを蓄積しやすいことが報告されているが¹¹⁾、本実験結果から高濃度のマンガんに暴露させなくても鉄欠乏食によりラットでは脳のマンガンの濃度が上昇することが明らかとなり、鉄欠乏症では通常のマンガンの濃度の食品を摂取しているだけで、組織によってはマンガンを蓄積する可能性が示唆された。また、鉄欠乏状態ではマンガンの腸管吸収量が増加¹²⁾し、鉄がマンガンの吸収に拮抗すること¹³⁾や鉄欠乏状態では脳のマン

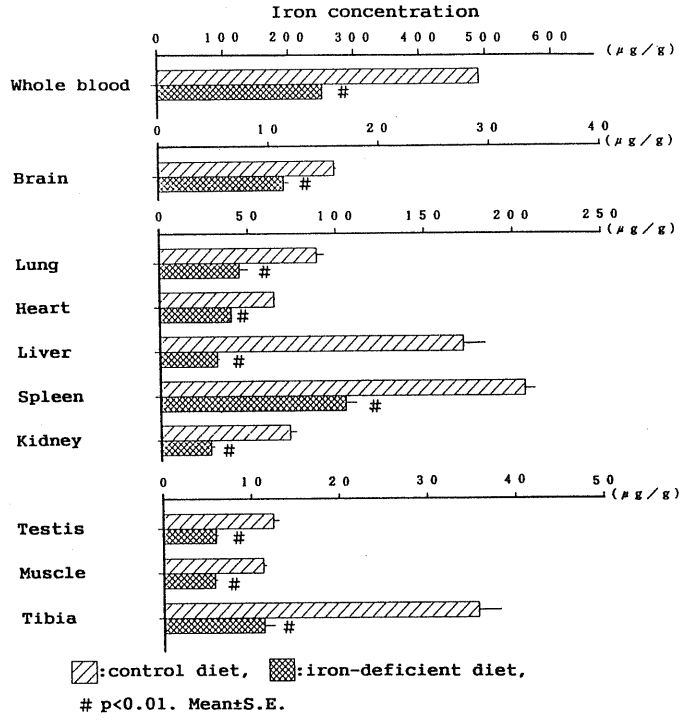


Fig.5. Iron concentrations of blood and tissues in the rats fed control and iron-deficient diet.

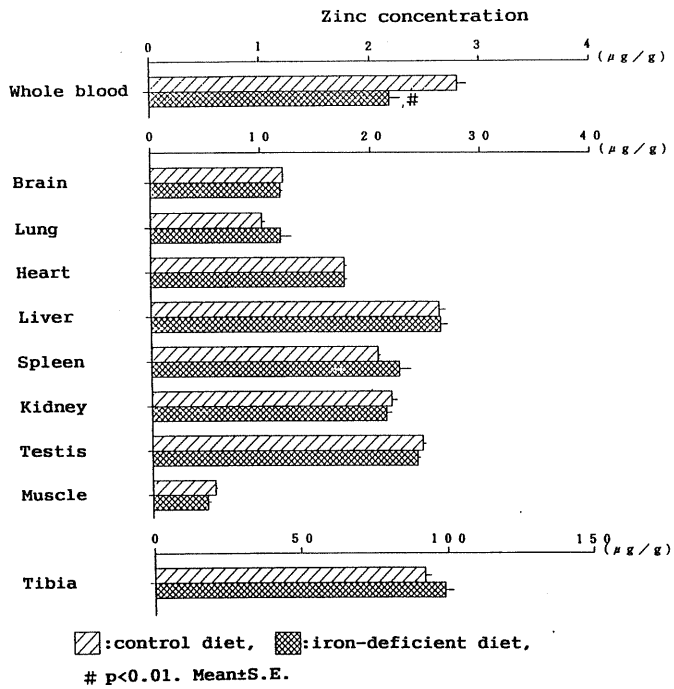


Fig.6. Zinc concentrations of blood and tissues in the rats fed control and iron-deficient diet.

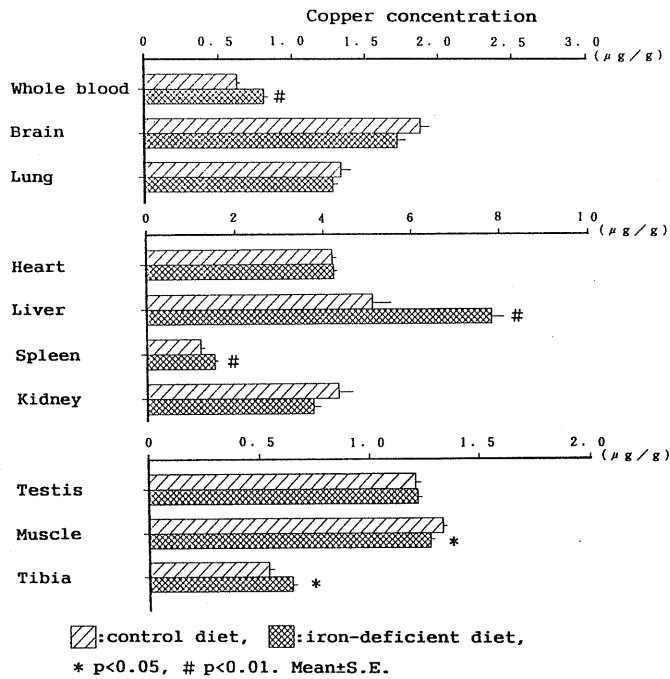


Fig.7. Copper concentrations of blood and tissues in the rats fed control and iron-deficient diet.

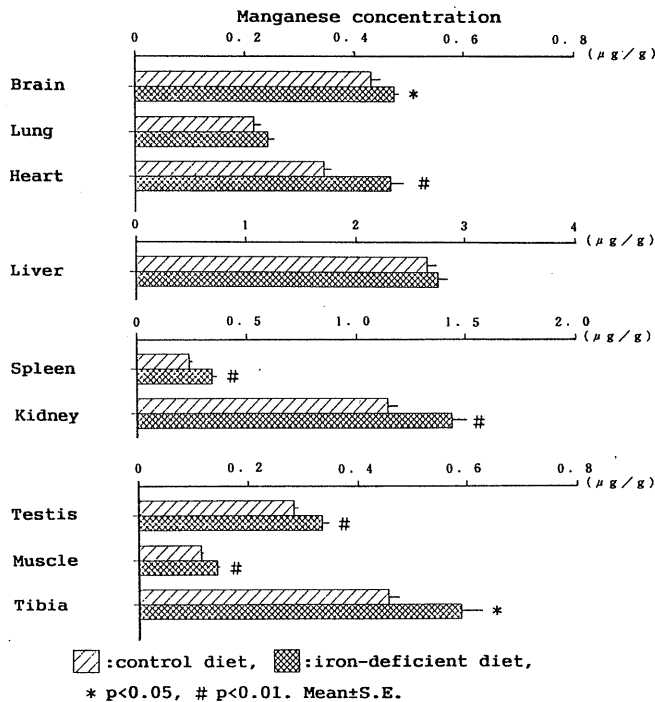


Fig.8. Manganese concentrations of tissues in the rats fed control and iron-deficient diet.

ガン取り込み量が増加すること¹⁴⁾が報告されており、鉄欠乏食群における脳や諸組織中のマンガンの濃度上昇の一因となっているものと考えられる。筆者らは、完全静脈栄養法施行中に微量元素を補給する効果や安全性につき検討し報告している¹⁵⁾が、今回の実験から鉄欠乏症では正常とは非常に異なったミネラル類の動態のあることが明らかとなり、鉄欠乏症を伴った患者に完全静脈栄養法を施行する場合、ミネラル類の変動につき特別の配慮をする必要性があるものと考えられる。

文 献

1. KARPEL, J. T. and V. H. PEDEN (1972) *J. Pediatr.* 80 : 32
2. HANKINS, D. A., M. S. RIELLA, B. H. SCRIBNER and A. L. BABB (1976) *Surgery* 79 : 674
3. 和田攻 (1987) *JJPEN* 9 : 507
4. DAVIS, G. K. (1980) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 355 : 130
5. 関根健二, 木村美恵子, 糸川嘉則 (1984) *微量栄養素研究* 1 : 117
6. HEINRICH, H. C. (1975) Definition and pathogenesis of iron deficiency. in *Iron Metabolism and its Disorders*, ed. by Kief, H., Excerpta Medica, Amsterdam, : pp.113-122
7. UEHARA, M., Y. ENDO, K. SUZUKI and S. GOTO (1988) *Trace Nutrients Research* 4 : 39
8. HART, E. B., H. STEENBOCK, J. WADDELL and C. A. ELVEHJEM (1928) *J. Biol. Chem.* 77 : 797
9. HAHN, P. F. and E. FAIRMAN (1936) *J. Biol. Chem.* 113 : 161
10. SOURKES, T. L., K. LLOYD and H. BIRNBAUM (1968) *Can. J. Biochem.* 46 : 267
11. REHNBERG, G. L., J. F. HEIN, S. D. CARTER, R. S. LINKO and J. W. LASKEY (1982) *J. Toxicol. Environ. Health* 9 : 175
12. POLLACK, S., J. N. GEORGE, R. C. REBA, R. M. KAUFMAN and W. H. CROSBY (1965) *J. Clin. Invest.* 44 : 1470
13. THOMSON, A. B. R., D. OLATUNBOSUN and L. S. VALBERG (1971) *J. Lab. Clin. Med.* 78 : 642
14. MENA, I., K. HORIUCHI and G. LOPEZ (1974) *J. Nucl. Med.* 15 : 516
15. 横井克彦, 木村美恵子, 松田晃彦, 加畑寿明, S. M. AHMED., 糸川嘉則 (1988) *JJPEN* 10 : 393