

# ラットにおける鉄の吸収と代謝に及ぼす 年令と性の影響

## —鉄欠乏或いは過剰鉄投与時の血清鉄と 臓器フェリチンの変動を中心として—

説田 武, 下浦 頼子, 鈴木元始美, 小野 房子,  
村井悦子, 栗田かすみ, 山本千寿子

Absorption and Metabolism of Iron in Rat in Relation to Age and Sex,  
Particularly as Viewed from the Changes in Serum Iron Level  
and Ferritin Contents of the Organs in the State of  
Iron Deficiency or Iron Overload

Takeshi Setsuda, M.D., Yoriko Shimoura, Motomi Suzuki, Fusako Ono,  
Etsuko Murai, Kasumi Kurita and Chizuko Yamamoto

### I はじめに

幼若ラットは成熟ラットと異り発育が盛んで、各臓器では代謝或いは酸化過程が活発である。従って、体内では酸素の需要が大きく、酸素運搬の役をつとめる赤血球を増加するために骨髄では赤血球造血が亢進し、引いては体内に鉄不足を来たしやすと考えられる。従って、幼若ラットは鉄の腸からの吸収や体内での代謝、或いは鉄の貯蔵の面で、成熟ラットと異っていることが推察される。又、雌ラットは数日ないし十数日という短い周期で反復する性周期<sup>1)</sup>、或いは妊娠や授乳などにより、雄ラットに比べて鉄の消耗が大きく、鉄不足に陥りやすことが考えられる。

吾々はこれらの点を究明するために、Wistar 系ラットを雄、雌及び幼若と成熟に分けて、それぞれ鉄欠乏飼料で飼育して鉄欠乏性貧血を発症させた後、標準飼料を投与して貧血を回復させた場合、或いは雄、雌の成熟ラットに過剰鉄を経口投与した場合について、血清鉄及び肝、脾、十二指腸粘膜のフェリチンを経過を追って測定し、比較検討した。

### II 実験材料及び実験方法

雄、雌の Wistar 系ラットを用い、体重 60g 前後のものを幼若、体重 250g 前後のものを成熟と見做した。ラットを一定の温度 ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ) と湿度 ( $40 \pm 10\%$ ) の室内で、オリエンタル固形飼料と水を自由に与えて飼育した。実験前16時間はラットを絶食させ、水だけを自由に与えた。

鉄欠乏及び鉄投与実験：ラットを雄、雌及び幼若、成熟に分ち、それぞれ標準合成飼料<sup>2)</sup> からクエン酸鉄を除いたものと、水を自由に与えて60日間飼育して貧血を発症させた後、標準合成飼料に切り変えて30日間飼育し、貧血を回復させた。実験中はラットをプラスチック製のクリーン・ケージ内に保ち、ステンレスの呑口のついた給水瓶から再蒸留水を自由に飲ませた。貧血実験中は20日毎に、又貧血の回復実験中は6、24時間、10、20、30日毎に、それぞれラットを2匹ずつエーテル麻酔下に開腹し、肝静脈から採血、致死させた後、肝、脾、十二指腸(幽門から5cm 肛門側の小腸)及び骨髄を摘出した。

過剰鉄投与実験：雄、雌の成熟ラットの胃内にクエン酸鉄 90 mg (鉄 18 mg)を蒸留水 5 ml にとかして

テフロン・チューブを用いて注入し、15、30、60分、3、6、24時間後に、それぞれラットを2匹ずつ解剖して測定を行った。

ラットの発育に伴う実験：ラットを雄、雌及び幼若、成熟に分ち、オリエンタル固形飼料と水を自由に与えて飼育し、20、40、60、70、80、90日後に、それぞれラットを2匹ずつ解剖して測定を行った。

血液学的検査：吾々が以前に報告した方法<sup>2)</sup>により、血中では血清鉄 (SI)、総鉄結合能 (TIBC)、赤血球 (RBC)、血色素 (Hb)、網状赤血球 (RC)、又骨髄では赤芽球/骨髄球 (E/M) 比と、赤芽球に対する含鉄赤芽球 (SB) の比率(%)を測定した。

臓器フェリチンの測定：約1gの肝と脾、又はカバーガラスの端で軽く1回掻きとった十二指腸粘膜に、それぞれ生食水 3 ml を加えて氷冷しながらホモジナイズし、得られたホモジネートを75°C、10分間熱処理した後、3,000rpm で30分間遠沈して得た上清を、Pearson ら<sup>3)</sup>の方法に準じて Sephadex G-200 カラムに通してゲル濾過した。得られたフェリチン分画について、日本ロッシュのキットを用いて鉄を測定し、フェリチン分画鉄 (Fr-鉄) とした。なお、フェリチン分画について、たん白質を Lowry 法で測定し、フェリチン分画たん白質 (Fr-たん白質) を求めたが、今回は都合上、割愛した。

### III 実験結果

#### 1. 年令と性別にみた正常ラットのSIと各臓器のFr-鉄の比較

幼若ラットは雄、雌とも(特に雄)、SI が成熟ラットに比べて著しく低値である (Fig. 1)。幼若、成熟ラットとも、雌は雄に比べて SI が高値で、とくに幼若ラットでは雄、雌の差が著しい。幼若ラットの雌は、雄に比べて TIBC が高値である。幼若ラットは雄、雌とも、十二指腸粘膜の Fr-鉄が成熟ラットに比べて高値である (Fig. 2)。幼若ラットは雄、雌とも、肝の Fr-鉄が成熟ラットに比べて同様に高値である。

幼若ラットの脾の Fr-鉄は、成熟ラットに比べて雄は低値であるが、雌は著しく高値である。成熟ラットでも、脾の Fr-鉄は雌のほうが雄よりも高値である (Fig. 2)。肝と脾のヘモジデリン沈着は、組織学的に幼若ラットの雌では雄よりも著明で、又成熟ラットの雌よりも顕著であった。

幼若ラットでは雄、雌とも、血中の RC が多く、又 RBC はとくに雌が著しく多い。しかし、骨髄の E/M 比と SB は、雄と雌の間、又は幼若と成熟の間に著し

い差がない (Fig. 3)。

#### 2. 雄、雌の成熟ラットの胃内に過剰鉄を投与した際の SI と各臓器の Fr-鉄の変動の比較

成熟ラットの胃内に過剰のクエン酸第2鉄を投与すると、雄、雌とも、SI が15分後から上昇して30分後

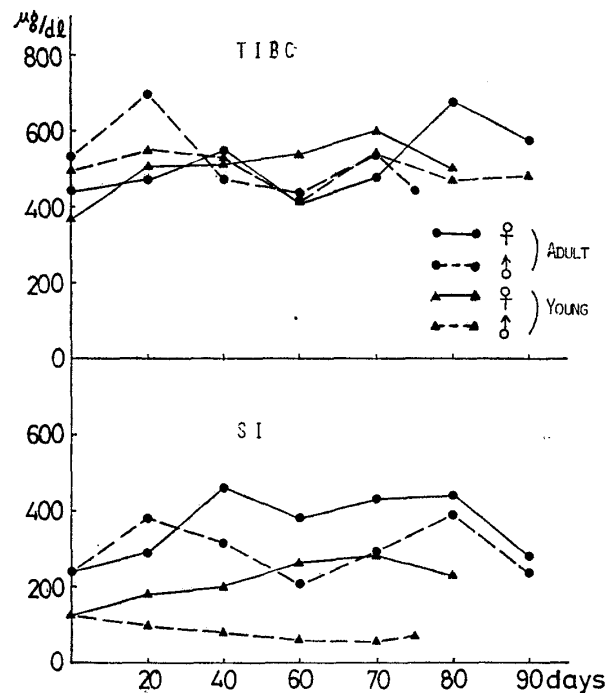


Fig. 1 SI level and TIBC in the control male and female rats, young and adult.

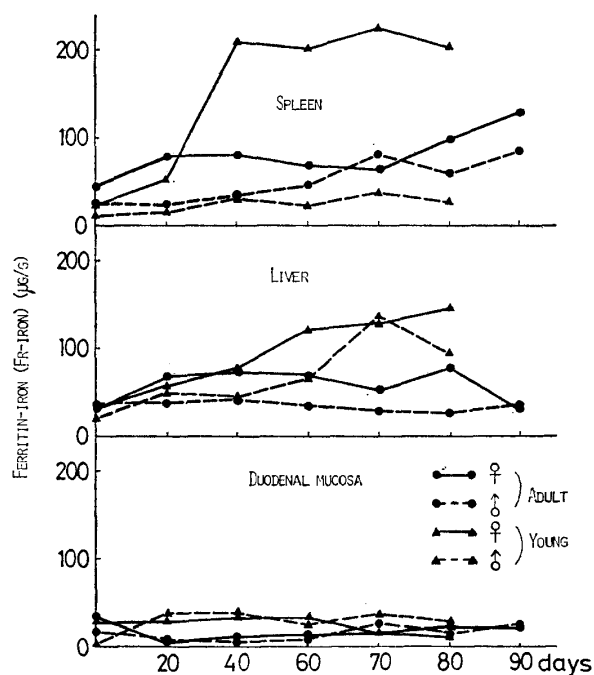


Fig. 2 Fr-iron contents of the organs in the control male and female rats, young and adult.

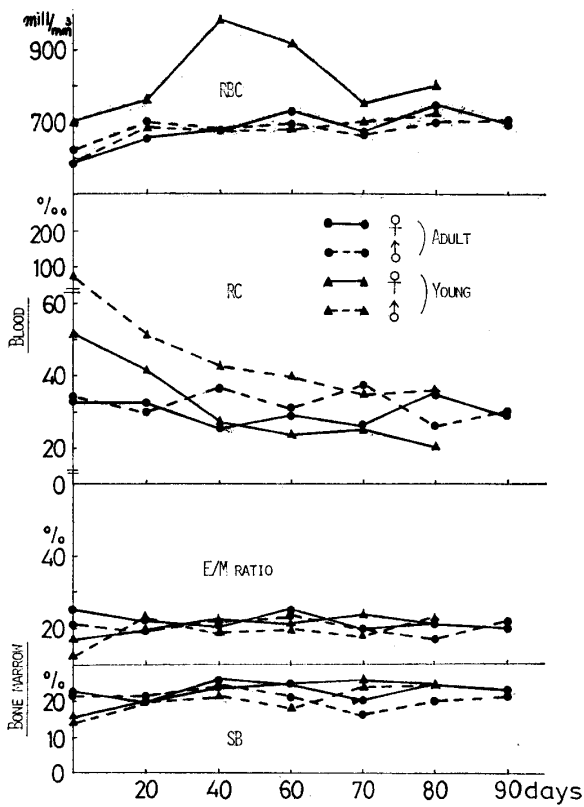


Fig. 3 Blood and bone marrow findings in the control male and female rats, young and adult.

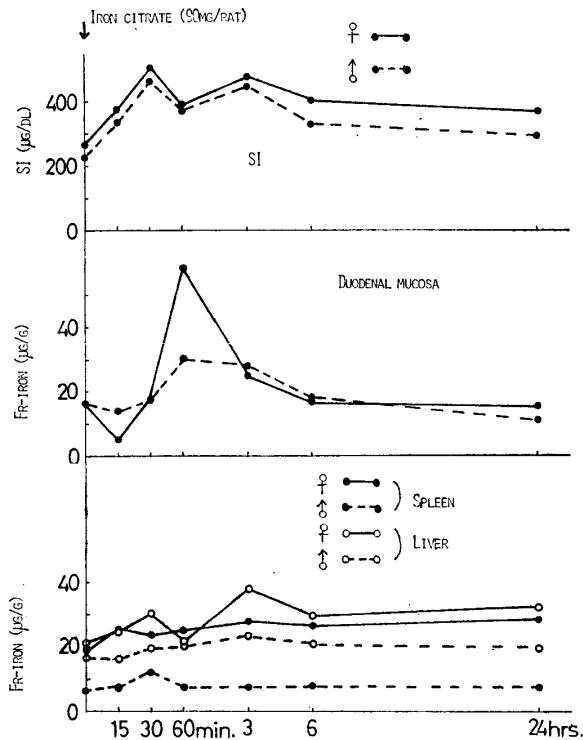


Fig. 4 SI level and the Fr-iron contents of duodenal mucosa, liver and spleen in the adult male and female rats given an excessive dose of iron citrate into the stomach by tube.

に最高値となり、以後減少するが、雌は雄に比べて減少が幾分軽度で、24時間後には両者とも前値を僅かに上回った。十二指腸粘膜のFr-鉄は雄、雌とも、60分後に一過性増加を示すが、特に雌の増加が著明で、以後両者とも減少して6時間後にはほぼ前値に戻った (Fig. 4)。肝と脾のFr-鉄が、24時間後に雌では僅かに増加したが、雄では著変がなかった (Fig. 4)。肝と脾のヘモジデリン沈着が、雌では3時間後に軽度の増加を示した。又、6~24時間後には雄、雌とも、血中のRBCとHbが僅かに増加したが、骨髄のE/M比とSBには著変がなかった。

3. 雄、雌の成熟ラットにおける鉄欠乏と鉄投与時のSIと各臓器のFr-鉄の変動の比較

成熟ラットを鉄欠乏飼料で60日間飼育すると、雄、雌ともSIが20日後に一時的上昇を示した後、雄は著減するが、雌は減少が軽度であった。十二指腸粘膜のFr-鉄は雄、雌とも、20日後に一時的増加を示した後、著減した。肝のFr-鉄は、雄では20日以後に著減し、又雌では20日後に一時的増加を示した後、減少した。

脾のFr-鉄は、雄、雌とも、漸次減少したが、雄の減少が顕著であった (Fig. 5)。雄、雌とも、60日後には、血中のRBCとHbの著減とRCの増加、又骨髄のE/M比の増加とSBの減少を示した (Fig. 6)。

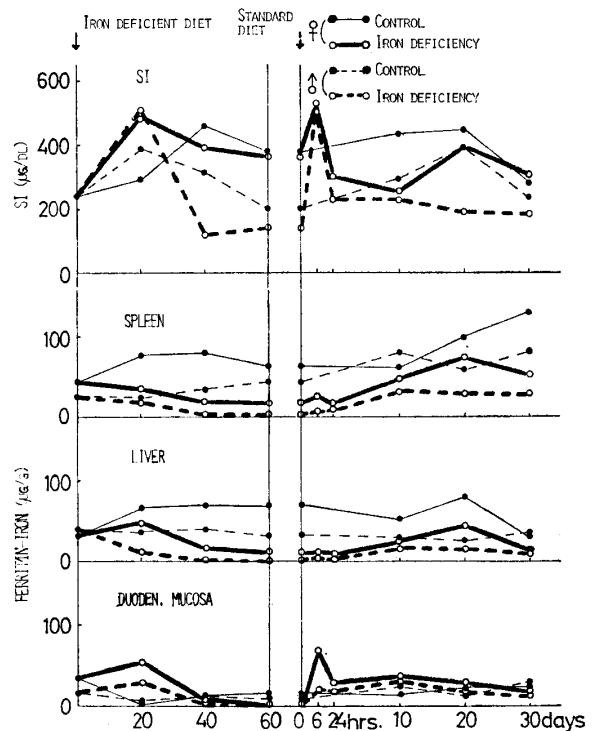


Fig. 5 SI level and the Fr-iron contents of the organs in the iron deficient adult male and female rats.

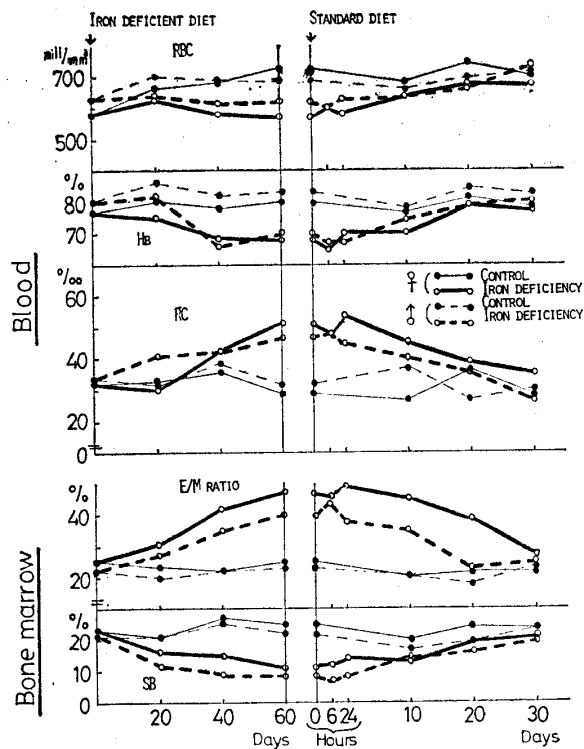


Fig. 6 The blood and bone marrow pictures in the iron deficient adult male and female rats.

標準合成飼料に切り変えると、雄、雌とも、SI が6時間後に著明な一時的増加を示した後、30日後には雌は回復したが、雄はなお低値であった。十二指腸粘膜のFr-鉄は、雌では6時間後に著明な一時的増加を示した後、20日後まで増加を持続したが、雄では一時的増加を示さず、20日後まで増加したが雌に比べて軽度であった (Fig. 5)。肝と脾のFr-鉄の回復は、雄、雌とも、著しく遅くれた。又、30日後には、雄、雌とも、血中のRBCとHbが正常近くまで回復したが、血中のRC及び骨髓のE/M比とSBは、雄、雌とも、完全には回復しなかった (Fig. 6)。

4. 幼若と成熟の雄、雌ラットにおける鉄欠乏、及び鉄投与時のSIと各臓器のFr-鉄の変動の比較

(i) 雌ラットにおける幼若と成熟の比較

鉄欠乏飼料で雌ラットを60日間飼育すると、幼若、成熟とも、SIが20日後に一時的増加を示した後、減少した。十二指腸粘膜のFr-鉄の減少は、幼若ラットが成熟ラットよりも早く、著明であった (Fig. 7)。肝のFr-鉄の減少も同じく、幼若ラットのほうが早く、著明であったが、脾のFr-鉄は、幼若、成熟とも同様に漸減した。血液学的所見では、幼若と成熟の間に著しい差がなかった。

標準合成飼料に切り変えると、幼若、成熟ラットと

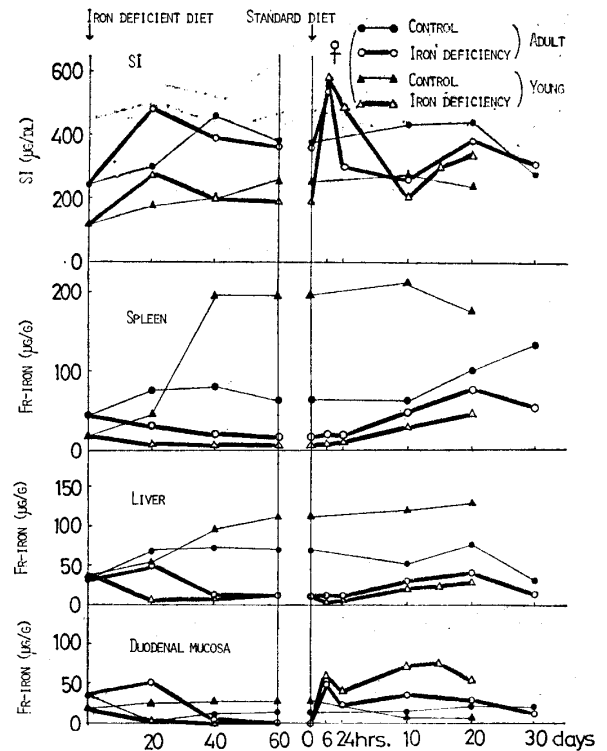


Fig. 7 SI level and the Fr-iron contents of the organs in the iron deficient young and adult female rats.

も、SIが6時間後に著明な一時的増加を示し、幼若ラットは14日後に、又成熟ラットは30日後に回復した。十二指腸粘膜のFr-鉄は、幼若、成熟ラットとも、6時間後に一時的増加を示した後、20日後まで増加を持続したが、特に幼若ラットの増加が顕著であった (Fig. 7)。しかし、肝と脾のFr-鉄の回復は、幼若、成熟ラットともに著しく遅くれた。血中のRBCは、幼若ラットでは回復が早く、20日後には対照を大きく上回ったが、成熟ラットでは30日後に漸く回復した。

血中のRCと骨髓のE/M比の回復は、幼若ラットが成熟ラットより早い、SBの回復は幼若、成熟ラットともに著しく遅くれた。

(ii) 雄ラットにおける幼若と成熟の比較

鉄欠乏飼料で雄ラットを60日間飼育すると、SIが幼若ラットでは漸減し、成熟ラットでは20日後に一時的増加を示した後、減少した。十二指腸粘膜のFr-鉄は、幼若ラットでは急速に著減したが、成熟ラットでは20日後に一時的増加を示し、40日後著減した。肝のFr-鉄は、幼若、成熟ラットとも著減し、又脾のFr-鉄は幼若、成熟ラットとも減少するが、幼若ラットの減少が顕著であった (Fig. 8)。

なお、血中のRBCの減少とRCの増加は、幼若ラットのほうが成熟ラットよりも著しいが、骨髓のE/M

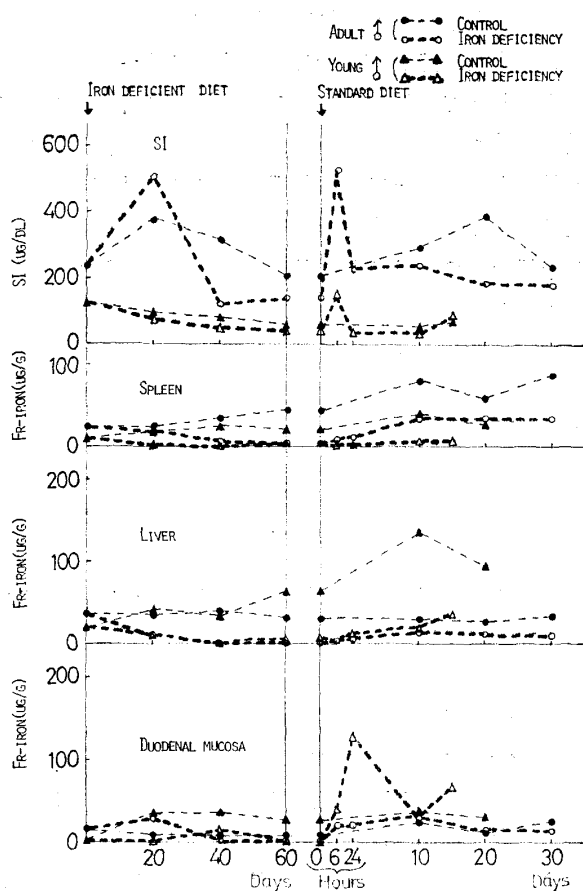


Fig. 8 SI level and the Fr-iron contents of the organs in the iron deficient young and adult male rats.

比の増加と SB の減少は、幼若、成熟ラットの間に著しい差がなかった。

標準合成飼料に切り変えると、幼若、成熟ラットとも、SI が6時間後に著明な一時的増加を示し、幼若ラットは14日後に回復したが、成熟ラットは30日後も対照を下回った。十二指腸粘膜の Fr-鉄は、幼若、成熟ラットとも、6時間以後増加し、幼若ラットは14日後まで、又成熟ラットは10日後まで対照を上回ったが、増加は幼若ラットのほうが著明であった。肝と脾の Fr-鉄の回復は、幼若、成熟ラットともに著しく遅くれた (Fig. 8)。なお、血中の RBC と RC は、幼若ラットでは10日後に、又成熟ラットでは30日後に回復したが、骨髄の SB の回復は、幼若、成熟ラットともに遅くれた。

#### IV 考 察

正常の幼若ラットは雄、雌とも、SIが成熟ラットに比べて低値であるが、十二指腸粘膜の Fr-鉄が反対に高値であることは、幼若ラットの体内では鉄のニード

が大きく、腸からの鉄吸収が活発なことを示唆する。幼若ラットでは雄、雌とも、発育の促進、代謝の亢進など、鉄欠乏を来たす要因の存在が考えられるが、雌ではこの他に、短い周期<sup>1)</sup>で反復する性周期や、妊娠、授乳などにより、体内の鉄不足を生じやすく、必然的にそれに対応する適応機構の存在が考えられる。幼若ラットでは、脾の Fr-鉄とヘモジデリン沈着が雄は著しく少ないが、雌は著しく多く、又血中の RBC が雌は雄に比べて著しく多い事実は、矢張り雌ラットの体内では鉄欠乏に対応するための適応機構が存在することを示唆する。幼若ラットの肝では、雄、雌とも、Fr-鉄が成熟ラットに比べて多いのも、矢張り幼若ラットの体内に貯蔵鉄を多く確保するための適応ではなからうか、と思われる。

正常の成熟ラットの胃内へ過剰のクエン酸鉄を投与すると、雄、雌とも、SI が急上昇して腸からの鉄吸収が速やかなことを示すが、この上昇には持続性がなく、6時間以後は漸次減少した。一方、十二指腸粘膜の Fr-鉄は、60分後に著明な一過性増加を示し、6時間後にはほぼ前値に戻った。しかし、肝と脾の Fr-鉄には著変がなかった。従って、正常ラットでは雄、雌とも、過剰鉄の経口投与によって十二指腸粘膜の Fr-鉄が速かに一過性増加を示したのは、小腸からの余分の鉄吸収を阻止するために、一種のシグナル<sup>4)~6)</sup>として働いたことが推察される。先きに Crosby ら<sup>7)</sup>は、小腸粘膜のフェリチンに取り込まれた血液由来の鉄が、体内の鉄貯蔵の情報伝える “messenger iron” として働き、小腸からの鉄吸収を調節すると考えた。

鉄欠乏飼料で飼育した成熟ラットでは、雄、雌とも、SI が減少するが、雌の減少は軽度で、鉄投与後は雌のほうがより早く回復した。十二指腸粘膜の Fr-鉄は、雄、雌とも著減するが、鉄投与後は雄は10日後まで、又雌は20日後まで増加が持続し、この増加は雌のほうが著明であった。従って、鉄投与後の小腸からの鉄吸収は、雌のほうが雄よりも活発であるように思われる。このことは、鉄不足を来たしやすい雌ラットでは、必然的に体内の貯蔵鉄を多く確保するために適応機構が存在するためと思われる。

幼若ラットを鉄欠乏飼料で飼育した場合、雄、雌とも、十二指腸粘膜、肝及び脾の Fr-鉄の減少が成熟ラットに比べて著しいが、鉄投与後は十二指腸粘膜の Fr-鉄の増加が成熟ラットよりも顕著であった。又、SI の回復、或いは血中の RBC の増加は、幼若ラットのほうが成熟ラットよりも早く、著明であった。従って、幼若ラットでは、鉄欠乏により体内の鉄不足が成

熟ラットよりも早く、著明に起こるが、鉄投与後は小腸からの鉄吸収がより活発であり、吸収された鉄が主に骨髄の赤血球造血に利用され、その結果、貧血の回復が促進されたと考えられる。鉄吸収が活発であるのは、上述のように、幼若ラットは雄、雌とも、発育や代謝の促進などに伴い、体内の鉄のニードが大きいためと思われる。

鉄欠乏飼料で飼育した幼若な雌ラットでは、鉄投与後の十二指腸粘膜の Fr-鉄の増加が長く持続したが、このことはフェリチンへの鉄の取り込みと、フェリチンからの鉄の放出<sup>8)</sup>が活発なことを示唆する。従って、フェリチンが小腸からの鉄吸収に積極的に関与したことが推測される。

以上を総合すると、雌ラットは幼若、成熟とも、小腸からの鉄吸収が雄ラットに比べて活発であるのは、上述したように、雌ラットは4～5日ないし12～14日という短い周期で反復する性周期<sup>1)</sup>の他に、妊娠、授乳などによる鉄の損失、或いは利用が大きく、従って必然的に貯蔵鉄をより多く体内に確保するために適応機構が存在するからであろう、と考えられる。

## V ま と め

1. 幼若ラットは雄、雌とも、成熟ラットに比べて SI 値が低く、反対に十二指腸粘膜の Fr-鉄が高値である。従って、幼若ラットの体内では鉄のニードが大きく、従って小腸からの鉄吸収が活発であることが示唆される。又、幼若ラットでは雄、雌とも、肝の Fr-鉄が成熟ラットに比べて多く、又脾の Fr-鉄が雌は低値であるが、雌は著しく高値で、かつ脾のヘモジデリン沈着が著しく多い。従って、特に幼若な雌ラットでは、体内の鉄不足に対応するために、貯蔵鉄をより多く確保しようとする適応機構が存在することが推察される。

2. 成熟ラットでは雄、雌とも、過剰のクエン酸鉄を胃内に投与すると、SI が急上昇するが、持続的ではなく、又十二指腸粘膜の Fr-鉄が SI の最大上昇に少しく遅くれて一過性増加を示した。従って、十二指腸粘膜のフェリチンが、小腸からの余分の鉄吸収を阻止するために、一種のシグナルとして働いたことが示唆される。

3. 鉄欠乏飼料で60日間飼育した成熟ラットでは、雄、雌とも、SI が減少し、又肝、脾、十二指腸粘膜の Fr-鉄が著減するが、雌は雄に比べて減少が軽度で、鉄投与後は小腸からの鉄吸収がより活発であるように思われた。

4. 幼若ラットを鉄欠乏飼料で60日間飼育した場合、雄、雌とも、肝、脾、十二指腸粘膜の Fr-鉄が成熟ラットに比べて著明に減少するが、鉄投与後は十二指腸粘膜の Fr-鉄が、特に雌では著明に増加し、しかも長く持続した。従って、鉄欠乏状態にある幼若ラット、とくに雌では、体内の鉄のニードが大きく、鉄投与後は小腸からの鉄吸収が成熟ラットよりも活発であるように思われる。

本研究の概要は、第40、41回日本血液学会總會（昭和53年、岡山、昭和54年、東京）及び第3回鉄代謝研究会（昭和54年、札幌）で発表した。

## 参 考 文 献

- 1) 田嶋喜雄：実験動物学(各論)，16～17頁(1972)，朝倉書店，東京。
- 2) 説田 武，山本葉子，内田 聖，北出明子，北村明美，松田佳子：京都女子大学食物学会誌，32，19～28 (1977)。
- 3) Pearson, W.N. and Reich, M.B. : J. Nutrit, 99, 137～140 (1969)。
- 4) 説田 武，岩淵敦子，佐藤弘美，下野拓子，稲葉雅子：京都女子大学食物学会誌，35，1～9 (1980)。
- 5) Setsuda, T. and Iwabuchi, A. : Acta Haemat. JPN, 44, 819～827 (1981)。
- 6) 説田 武，佐藤弘美：栄養と食糧，34，269～274 (1981)。
- 7) Conrad, M.E. and Crosby, W.H. : Blood, 22, 406～415 (1963)。
- 8) Drysdale, J.W. and Munro, H.N. : J. Biol. Chem., 241, 3630～3637 (1966)。