腸管よりの鉄吸収に関する研究 VII

各種条件下に於ける鉄吸収について

日本医科大学栄養学教室 (指導 島田敏夫教授)

樋 口 端

Higuti Tadasi

鉄の腸管よりの吸収は或る種の制約の下に営まれている。合目論的に考へれば一時に多量の鉄が流血中に侵入すると中毒症状を惹起し生体に好ましくぬ影響を及ぼすからこれを防禦するためとも云える。此の制約機構については Granick の ferritin を中心とした仮説を先づ挙げなければならぬ¹⁾。彼の本質的な機構の考へについては充分納得し難い点もあるが、要するに彼ら鉄の吸収が悪くなつた時期には腸粘膜内に ferritin が蓄積し、良く鉄が吸収される腸の粘膜には ferritin が僅かしか発見出来ないから ferritin の蓄積は制約機構の重要な因子であると云ふ。共同研究者吉野、中島等も此の点について克明な解析実験を行ひ既に報告しているが恐らく腸粘膜細胞内に ferritin が蓄積される状態になつた時、鉄の吸収の抑制が起るのであらうと考へている²⁾。しかしこの様な生物学的な調節機構とは全く無関係に単なる滲透によつても鉄の一部は吸収される³⁾。著者は今回各種の条件下の鉄吸収を端的に観察するため、白鼠腸管を使用し、従来明瞭な結果の得られなかつたものを解明し又上記制約因子の他にも鉄吸収に影響を及ぼすものゝある事を証明し得た。今回の実験結果は複雑な腸管よりの鉄吸収機構の解明に寄与するところ大であると信ずる。

実 験 篇

実験方法

吉野によつて既に述べられている様に腸管よりの鉄吸収実験法にはその目的によつて種々の考案がなされている。著者は神経 hormon の支配の下で何等腸管に障碍を及ぼさずに観察出来る L. Laszt の方法に準じ、腸管内に鉄を負荷して一定時間後残存鉄量を測定しその差から吸収量を求める方法を選んだ。実験動物は同一の条件の下に飼育し 24 時間絶食させた体重 150 g 前後の雄白ネズミを用いた。エーテル麻酔の下に開腹し、12指腸部 5~6 cm を除外した部を先づ結紮する。これより下部を使用する。上部より 37°C~38°C に温めた Ringer 氏液を注入、軽く指頭でしごき乍ら

腸管内容を洗滌した後上部 30 cm を正確に測り結紮しこの部を検体とする。次に下部結紮部より 30 cm を測り之を対照とする。検体腸管に一定量の硫酸第一鉄アンモン液 (通常 800 r 前後、8% 葡萄糖 1 cc 添加、総量 2.0 cc) を注入する。軽く皮膚を縫合した後固定を解く。正確に 2 時間経過後検体腸管を摘出、小ビーカー中に移し腸管を縦に切り開き 1.2% 塩酸にて充分に洗滌した後、洗液を一定量としその一定量について残存鉄量を求めた。投与鉄量から残存鉄量を差し引いたものをこの条件下の吸収量とした。検体腸管の長さは実験出来るだけ正確に測定したがその誤差は -1 ~ +7% であつたので鉄量は単位長さの吸収量に換算せず差をその儘用いた。対照としては同一検体の下部腸管の鉄量を測定した。検体鉄量を 600~800 r 用ひ上記記載の方法による誤差、換言すれば鉄液注入後直ちに検体腸管を摘出、洗滌測定して得られた鉄量を注入鉄量と比較したところ、誤差は ±3% 前後であつた、従つて成績を判定する上にはこの程度の誤差を考慮する必要がある。

微量鉄測定実験であるから使用器具は総てクロム硫酸処理後蒸水にて充分洗滌した。

鉄測定はキナルデン 酸法に従ひ検液にキナルデン酸、還元剤、KCN を加へ発色測定した。

実 験 成 績

I) Ascorbin 酸静脈内投与が鉄吸収に及ぼす影響
鉄の腸管からの吸収に ascorbin 酸が密接に関係することは容易に想像される。腸管腔内に ascorbin 酸を投与した場合は 2 価鉄の温存を通して吸収が良好になる事は既に発表した⁴⁾。然し血中 ascorbin 酸濃度の増加が鉄吸収に及ぼす影響に就ては余り知られていない。

既述の吸収準備が完了したものに ascorbin 酸を 100 mg/kg の割に頸静脈から注入し、2 時間後迄の吸収をみた。第 1 表の様に総吸収量で 25.3%、体重 100 g 当りの換算量では 28.7% だけ吸収の増加が起つ

た。この事実は血中 ascorbin 酸の増加により腸粘膜細胞内還元圧の上昇が起り吸収の増加を招いたものと推定される。この成績は ascorbin 酸の鉄吸収に及ぼす内因作用の重要性を推定した教室の仕事仮説と一致する。

表Ⅰ Ascorbin 酸の投与と吸収量

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重 100 g 当りの吸収量
As*	117		283	470	402
投与群	160	753	161	592	368
	123		303	450	365
	128		188	565	443
(平均)	128		234	519	394

* Ascorbin 酸は頸静脈より注入。

Ⅱ) ·Alloxan 静脈内投与実験

ascorbin 酸投与で組織還元圧を増強させたら鉄の吸収が増加したので逆に酸化力を増強したならば当然吸収の抑制が招かれるべきである。この実験も極めて興味あるものであるが問題は組織の酸化力を増強する方法である。還元力は組織生活力を乱すことなく増強することは比較的容易であるが酸化力の増強はそう簡単には達し得られない。著者は強力な酸化力を持ち運用すれば衆知の様に糖尿病惹起物質として作用するが単一使用では組織の機能を障碍することなく細胞或は組織の酸化力を増強出来ると考えられる alloxan に着

表Ⅱ Alloxan の投与直後の吸収量

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重 100 g 当りの吸収量
All.*	167		450	380	232
投与群	141	830	548	282	200
	144		419	411	286
	144		498	332	230
(平均)	154	830	479	348	225

* Alloxan 75 mg/kg を頸静脈より注入直ちに実験した。

目して実験した。然しこの alloxan の効果は或は組織の還元力の減退に伴ふ相対的なものかも知れない。

a) Allöxan 鉄を吸収時に投与した場合

ascorbin 酸投与と同様な条件の下に被検鉄液を注入し直ちに alloxan 50 mg/kg の割合に頸静脈より注入した。第Ⅱ表の如く総吸収量及び体重 100 g 当りの吸収量が明らかに減少している。対照に対して前者は 29.2%, 後者は 25.9% の低下が起つた。

b) 'Alloxan を投与してから鉄吸収実験迄時間を置いた場合 (表Ⅲ)

alloxan 75 mg/kg の割合に静脈内に投与し 2 日目 (48 時間後) に吸収実験を試みると対照に比して総吸収量で 10.5%, 単位体重当り 5.9% の減少が起つていた。

表Ⅲ Alloxan 投与と鉄の吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重 100 g 当りの吸収量 (r)
All.*	174→137		399	367	268
投与群	166→136	766	518	248	182
	170→155		497	269	173
	144→123		504	262	211
(平均)	164→138	766	480	287	209

* Alloxan 75 mg/kg 静注投与, 2 日後実験

実験 a) と比較すると減少の度合は僅かであつた。これは糖尿病を起さない程度の alloxan の一回投与では時間の経過と共に酸化力の消失が起つたために吸収量の減少が目立たぬのであろう。このことは同時投与実験の alloxan は強力な影響をもつことを裏書きする。

alloxan を実験的糖尿病を起すに用ひられる量 150 mg/kg 投与し, 2 日後に再び 100 mg/kg 投与, 4 日後に実験したものは第Ⅳ表に示した。総吸収量で, 10.4%, 体重 100 g 当りで 17.1% の減少が起つた。

表Ⅳ Alloxan 糖尿病と鉄吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重 100 g 当りの吸収量 (r)
All.*	188→193		455	395	202
投与群	147→142	850	359	491	345
	180→182		406	444	243
	180→174		406	444	255
(平均)	174→173	850	399	451	251

* Alloxan 150 mg/kg, 2 日後 100 mg/kg 静注, 4 日後実験

表V Alloxan 糖尿症と鉄吸収

	体 重 (g)		投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重 100 g 当り の吸収量 (r)	血糖値 (mg%)		
	注射前	後					注射前	3	9**
All.* 投与群 (平均)	137 →	135	775	557	218	161	219	400	385
	130 →	117		532	243	207	169	167	320
	124 →	128		479	296	231	307	283	310
	136 →	134		472	303	226	283	309	413
	132 →	126	775	485	290	230			
対 照 平 均	130		775	415	360	277			

* Alloxan 100 mg/kg 頸静脈より投与, 1 週後に再び 100 mg/kg 投与, 10 日目に実験した。

** 数値は注射後の日数を示す。

次に alloxan を 100 mg/kg 投与し, 更に 6 日後再び 100 mg/kg 投与, 10 日後に吸収実験を行った成績は第V表である。前実験同様, 総吸収量は 19.4%, 体重 100 g 当りで 16.9% の減少が起つた。

更に吸収実験迄の時間を 16 日と永びかせて同様の実験を行ったものは第VI表に示した。総吸収量は対照に較べて 28.4%, 体重 100 g 当りでは 27.7% の減少を示した。この際血糖値をみると何れの例でも著明の高血糖を観察した。

表VI Alloxan 糖尿症と鉄吸収

	体 重 (g)		投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重 100 g 当り の吸収量 (r)
	注射前	後				
All.* 糖 尿 群 (平均)	194 →	210	880	539	341	162
	183 →	187		490	390	208
	164 →	161		560	320	198
	150 →	142		637	243	171
	173 →	175		557	324	185
対照平均	177		880	427	453	256

* Alloxan 150 mg 頸静脈より注射, 12 日後 100 mg 再注射 16 日目に実験

上記の実験成績から alloxan を酸化剤として使用して未だ血糖の上昇を認めない時期には著明の鉄吸収減退が起るが酸化剤としての能力が消失した時期 (48 時間後) の吸収ではその減少度が少ない。しかし alloxan を再度投与し alloxan 糖尿症を起させたものでは alloxan 自身の酸化力が消失しても尚鉄吸収の減退が認められる。この成績は alloxan 投与直後の吸収の抑制と糖尿症惹起後の抑制とはこの抑制機構が異なる事を示すものと考へられる。即ち alloxan 糖尿症の場合には組織の還元物殊に G-SH の減少が起る事は衆知の事実であるから, このために腸粘膜内の還元圧の低下が起り吸収の減退が招かれるものと推定され

る。

III) 血清の鉄不飽和度の多寡と吸収との関係

前節では腸粘膜細胞内還元圧の上昇及び酸化力の増加が鉄吸収を増進或は減退させる事を知つたが本節では血清の鉄不飽和度の多寡がどの様に鉄吸収を及ぼすかをこの直接的な実験法で試みた。

a) 鉄注射による不飽和度の減少

生理的条件を乱すことなく血清の鉄不飽和度を減退させる手段としては鉄剤を腸管より吸収させるのが最も適当であるので著者は先づ検体腸管の下部に葡萄糖加硫酸第一鉄アンモンを注入, 次で直ちに鉄吸収本実験を併行して行つた。総鉄量で 10.3% 体重 100 g 当りの換算では 26.8% の減少が起つた。(表VII)

表VII 不飽和度の減少と鉄吸収

	体 重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重 100 g 当り の吸収量 (r)
鉄* 注 腸 群 (平均)	124	663	327	336	295
	150		355	308	205
	146		362	301	206
	150		355	308	205
	(平均)		350	313	224
対 照 平 均	114	663	314	349	306

* 硫酸第一鉄アンモン 2 mg 被験腸管下部に注入

b) 鉄静注による不飽和度の減少

過剰の鉄を注射すると直ちに血清鉄飽和度以上に上昇し 5 分を峰として又急激に下降するが, 1 時間是不飽和度以上, 2 時間目も尚高血清鉄値を保つ。従つてこの時期には当然不飽和度が減少しているから実験条件に適する。

第VIII表に示す通り吸収総量で 2.7% 体重 100 g 当りで 14.7% の減少が起つた。

以上 2 種の実験から血清の鉄不飽和度が減れば腸

表VIII 血清不飽和度の減少と鉄吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
鉄* 静注 群	173	853	314	539	312
	170		285	568	334
	160		395	458	286
	148		450	403	271
(平均)	163		361	492	301
対 照 平 均	149	853	337	516	353

* クエン酸鉄アンモン 5mg/kg 静注投与

管よりの鉄吸収が抑制される傾向がある。しかし鉄を多量に与へた頸静脈鉄投与群が必ずしも経腸鉄投与群より抑制傾向が強くない。なぜだらうか之は一時に多量の鉄が注入されたためのものとしか考へられないがその理由については不明である。

逆に不飽和度を増加させた場合換言すれば血中の siderophilin を何等かの手段で増加させ鉄の吸収の増大を確認する反証実験が必要と思はれるがこの実験については未だ行つていない。

c) 鉄過剰時の鉄吸収

前項では不飽和度の多寡が吸収に影響することを知つたが更に長時間に亘つて鉄を与へ鉄過剰状態を起した白鼠について吸収実験を試みた。連日 2mg のクエン酸鉄を腹腔に総量 50mg を注射した後この白鼠について吸収実験を試みた。総吸収量及び体重 100g 当りに換算しても吸収の差が認められない。この事実は hemochromatosis 患者の鉄吸収の抑制が起らない事実と考へ合せて興味深い。(表IX)

IV) Cortison の投与実験

Cortison を投与すると直ちに血清鉄が下降し始め凡そ投与後6時間が最低値を示す。このことは Cartright,

表IX 鉄過剰投与と鉄吸収

	体 重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
	注射前 後				
鉄* 投与 群	118→152	854	396	458	301
	138→173		468	386	223
	180→157		180	674	429
	130→171		404	450	263
(平均)	141→163	854	362	392	304
対照平均	153	854	396	459	298

* クエン酸鉄アンモン 1日2mg, 20~25 回腹腔内注射

小泉, 中島等によつてネズミ, 家兎について確認され報告された⁶⁾。凡そ 28% 前後の血清鉄値の減少が cortison の 5mg の注射によつて惹起すると云ふ。従つてこの時期には当然血清の鉄不飽和度が増加するものと考へられる。即ち実験前 4~6 時間に cortison を 5mg/kg の割合に筋注し, 丁度薬剤の効果の最も著しい注射後 4~6 時間に於て吸収実験を施行した。第X表に示した通り鉄吸収の増加が起る。総吸収量では 23.0%, 体重100g 当りに換算すれば 21.2% であつた。

表X Cortison の投与と鉄吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
コ投* ルチ ゾ ン与 (平均)	187	730	252	478	256
	147		315	415	283
	154		279	451	293
	147		340	390	231
(平均)	159	730	297	433	272
対 照 平 均	157	730	378	352	224

* コルチゾーン 5mg 筋注後6時間後実験

V) DOCA 投与の場合

DOCA の効果は投与後凡そ4時間前後と云はれる。血清鉄に及ぼす影響は cortison 程著明でないが初期血清鉄値の平均 10% が減少すると云ふ(小泉)。DOCA 10mg 皮下注射後 5~6 時間の鉄吸収は第XI表の如くて総吸収量でも体重 100g 当りの吸収量も殆んど増減が認められない。DOCA は血清鉄下降作用が著明でないことから考へても当然とも云へる。

表XI DOCA の投与と鉄吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
DOCA* 投与 群	136	761	259	502	369
	140		267	494	352
	114		343	418	366
	114		339	423	371
(平均)	126	761	302	459	364
対 照 平 均	130	761	289	472	367

* DOCA 10mg 皮下注射, 6時間後実験

VI) ACTH 投与の場合

Cortison の実験に関連して当然 ACTH 投与が考へられる。ACTH が cortison を通して血清鉄下降に作用することは既に確認されているので, ACTH の投

表XII ACTH 投与実験

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
ACTH*	164		455	334	203
投	148		350	439	296
与	195	789	182	607	311
	156		126	663	425
(平均)	166	789	278	511	310
対 照 平 均	156	789	189	600	384

* ACTH 5 単位筋注

与によつて吸収の増加を期待した。しかし実験結果は第 XII 表の如くて ACTH (5 単位) 投与では血清鉄の最も減少する時期、3 時間前後に行つた吸収実験でさへも吸収の増加が起らぬ。且つ吸収量が不安定で一定の傾向を窺ひ難かつた。対照動物ではほぼ一定した値をとつていたので ACTH の効果については早急には結論出来ない。この理由については種々考へられるが ACTH の投与によつて不飽和度が減少すると云ふ報告もあるし、或は大量投与によつて ACTH-cortison 系の効果とは異なる薬剤効果が現れたためかも知れない。

VII) 脳下垂体摘出実験

ACTH の投与実験では cortison の投与成績と矛盾した成績が得られたのでこの点について摘出実験により脳下垂体—副腎系の作用を明らかにすべく実験した。(表XIII)

表XIII 脳下垂体摘出時の鉄吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
摘	115		425	362	315
出	148		357	430	290
群	112	787	359	428	382
(平均)	125	787	380	406	303
対 照 平 均	153	787	419	368	242

脳下垂体摘出後 6 日目の白ネズミを用ひ前法に従つて吸収実験を行つた。総吸収量が 10.3%, 体重 100 g 当りで 24% の増加が起つた。

更に摘出後 12 日を経過した白ネズミでは第 XIV 表の如く、総吸収量が 19.9%, 体重 100 g 当りでは 30 % も余分に吸収していた。摘出動物の体重は通常減少するから、摘出動物には所謂 pair-feeding を実施した。(表XIV)

表XIV 脳下垂体摘出時の鉄吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
摘	117		190	410	350
出	127		243	357	281
後	115	600	287	313	372
12	121		319	281	232
日	120	600	229	371	309
(平均)	116	600	344	256	221
対 照 平 均	116	600	344	256	221

更に実験期間を摘出後 18 日迄延長するとかへつて吸収量の減少が認められた。これ等の実験動物は外見上は特に著明の変化は認められなかつた。(XV)

表XV 脳下垂体摘出時の鉄吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
摘	113		483	337	298
出	114	820	601	219	192
後	114	820	483	337	245
18日	122	820	399	428	350
(平均)	114	820	483	337	245
対 照 平 均	122	820	399	428	350

脳下垂体を摘出すると 12 日迄は吸収量が増加するのに 18 日になると反つて減少する。この事は hormone の欠除による直接のものと考へるよりもむしろ所謂 vitalreaction の低下によるものではなからうかと考へている。

VIII) 副腎摘出実験

副腎摘出実験も繰返して試みたが成功しなかつた。副腎摘出動物は手術後 4~5 日のものを用ひたがどの様に注意工夫しても鉄液を腸管内に注入するだけで急速に斃れた。恰も鉄液による Shock 死の様にみられた。

IX) Acetylcholine 投与実験

acetylcholine は保生腸管灌流法によれば明らかに鉄吸収の増加を招く⁹⁾。しかし著者の実験法の如く神経, hormone の支配下に於て直接観察した成績は見当

表XVI Acetylcholine の投与と鉄の吸収

	体重 (g)	投与鉄量 (r)	残存鉄量 (r)	吸収鉄量 (r)	体重100g当 りの吸収量 (r)
経 腸 投 与 (平均)	144	668	369	299	208
経 静 脈 投 与 (平均)	143	668	304	364	255
対 照 (平均)	135	668	296	372	277

らない。acetylcholine 100 mg を鉄液と共に腸管内に注入し型の如く吸収実験を行った。

成績はXVI表の如くて総吸収量で 19.6%, 体重 100 g 当りでは 32.8% の吸収減退が認められた。

acetylcholine は細膜透過性を亢進し吸収の増加を期待したがかへつて吸収量の減退を招いた。之は acetylcholine によつて腸管の攣縮が起るためのものであると思はれる。

経静脈投与では前者程著明な減退は認められないが同様吸収の減退が起つている。

考 按

腸管から吸収される鉄は2価の型のものゝみで3価鉄は吸収されない¹⁾²⁾³⁾。従つて ascorbin 酸が腸管内に混存すれば食物中の鉄を2価鉄 ion に還元し、且その状態を長く保持するため吸収を良好にする。この事実は最近吉野、小泉らの model 実験その他によつて確認された³⁾⁵⁾。然し乍ら流血中の ascorbin 酸が鉄吸収にどのような影響を及ぼすかは未だ報告がない。既に島田らは鉄の吸収に対して ascorbin 酸は単に腸管内鉄還元の意義を持つのみでなく腸粘膜細胞内の酸化還元の変化を通して関与するであろう事を推定してい

図1 Ascorbin 酸と Alloxan との比較

る。実験成績から明らかな様に ascorbin 酸の流血中含有量の増加は著明に鉄の吸収を増加する。投与した ascorbin 酸が胆汁を介するか或は直接腸粘膜を通して排泄され腸管内還元圧の増加を招き結果として吸収が良くなると考へられるが又腸管細胞内に ascorbin 酸が増加したためとも考へられる。ascorbin 酸はよく細胞膜を通過し得るし、又名和一明石等が肝臓灌流実験で ascorbin 酸を灌流液に混ぜると鉄の游出が盛んになることをみていることから後者の考へ方の方がうなづけ得る。細胞内還元圧の上昇が何故に鉄の吸収を増加させるのであろうか。鉄吸収機構に就て最も有力な仮説と云はれ 著者等も重視している Granick の

考へ方を導入して解析を試みると細胞膜内に侵入した2価鉄は ferritin の構成分子として利用されるがこの際鉄は当然3価に酸化される。ascorbin 酸投与によつて細胞内還元力が増加すると3価の鉄-micell の生成が起り難く、従つて ferritin の合成が抑へられる結果、鉄の吸収が増加すると解釈出来る。又滲透による部分にも勿論細胞内還元力の増加が好影響を及ぼす事は当然である。これらの総合的な結果が ascorbin 酸頸静脈内投与によつて鉄の吸収を増加させるものと考案した。

次に alloxan を酸化剤として使用した場合には ascorbin 酸とは逆に吸収が抑制される。その理由としては ascorbin 酸の吸収亢進機構とは丁度逆の事が細胞内に起ると考へられ侵入した2価鉄はより早急に ferritin に合成されるのであろう。また ferritin からの Fe^{++} の游離も抑制されるし滲透による鉄量も亦当然減少するから吸収量の減退が起るのであろう。alloxan が腸管内に排泄されるためとも考へられるが、その排泄はあつても恐らく微量のものであろうから否定し得る。酸化剤としての alloxan の効果が失はれた2日後の成績では吸収減少度が著しくない。従つて alloxan の効果はその初期に於ては alloxan そのものゝ直接的な動きと考へられる。

alloxan を多量投与し実験的糖尿病を起させると組織の G-SH が減少することが識られている。共同研究者山口、大蔵らの実験によると alloxan 糖尿家兎肝では G-SH が著明に減少している。従つて腸粘膜

図2 Alloxan 糖尿症と鉄の吸収

細胞内の還元圧も同様に減退すると想像すれば、alloxan の吸収減退作用は容易に説明出来る。実験結果は糖尿病の増強に従ひ益々減退の傾向が強まつた。

組織内 G-SH の減少を単に鉄の酸化還元にのみ限定して考へたが更に細胞の生活力の見地から考へると更に複雑な因子が加味されるであろう。以上の成績から腸管粘膜内の酸化還元圧の変化は鉄吸収に密接に関

与し前者の増加は抑制に後者の増加は促進に作用することを知った。

次に著者は血中の siderophilin の多寡と鉄吸収との関係を見た。鉄が β_1 metalcombinigprotein と特異的に結合することは衆知の事であるから、この量の多寡と細膜膜を通過する Fe^{++} ion 量との相関は当然問題になる。siderophilin は鉄の荷電の型の如何に拘らず結合すると云はれるが3価鉄は粘膜細胞を通過し得ないから2価鉄のみが問題となる。即ち Fe^{++} は粘膜細胞を単なる滲透によつても通過するが、外部にこの2価鉄 ion と特異的に結合する物質があれば膜を通過する ion の量はその量に比例して増加する筈である。この着想からすれば滲透で通過する鉄(吸収量の1/3)量は流血中の siderophilin 量に左右され、又 ferrous ferritin と遊離2価鉄との平衡もずれる事が想像される。実験篇で述べた様な条件で血清鉄を上昇させ血中 siderophilin 量を減少させると鉄吸収量は減少した。

図3 鉄投与時の鉄吸収

Finch は犬の β_1 globulin を多量に犬に静注した際の吸収を観察している。彼はこの実験結果から、鉄の吸収は β_1 -metalcombinigprotein の多寡によつて影響を受けると結論している。著者も β_1 metalcombinigprotein の単離を試み Finch と同様の実験を計画したが追試するに至らなかった。そこで著者は cortison が短時間内に血清鉄を減少させることを利用しこの薬剤を用ひて血清の不飽和度を相対的に増加させ、その際の吸収実験を試みた。因に cortison 5 mg/kg の皮下投与は初期血清鉄の平均 30% 前後の減少を6時間後に招く⁹⁾。その理由は網内系の機能を亢進させ、鉄捕捉力を増加させるためであると云ふ。成績は明らかな吸収量の増加が起つた。

DOCA の使用では余り変化がなかつた。之は DOCA が血清鉄の変動に対しては余り効果がない事と考へ併せてよく理解出来る。

以上 cortison の成績は鉄負荷時の成績と共に血清中の鉄不飽和度の多寡が吸収量に影響する事を示す事

図4 薬剤の注射と鉄吸収

実と考へる。

ACTH を投与すると発効時間は相異なるが明らかな血清鉄の下降が起る。従つて cortison と同様の効果を期待した。ところが成績は極めてばらつきが多く敢て平均すれば減少の傾向を示した。cortison の成績と考え合せると明らかに矛盾する。栗原⁹⁾は脳下垂体摘出によつて鉄の吸収は余り変化しないと報告しているがこの直接法によると減少を認める。この矛盾の理由については現在全く不明である。しかし脳下垂体摘出 12 日迄の吸収は ACTH 投与と丁度逆の結果であることから考へれば ACTH 投与の成績が必ずしも誤りであるとは云へない。この ACTH 及び脳下垂体摘出の成績は副腎皮質—網内系以外の関与を考へさせる。事実 ACTH を生理的範囲を越えて多量に投与すると時々 paradox を招くことがあると報告されることや、又 ACTH の投与によつて流血中の siderophilin が減ると云ふ報告もある。目下 ACTH 投与による不飽和度の変動について追及中である。

図5 脳下垂体摘出時の鉄吸収

cortison の影響が著明であつたので副腎摘出を行つた。手術そのものは極めて円滑に成功し 3—4 日元氣に餌をとるが鉄を腸管内に注入すると殆んど総てが短時間内に斃れる。注入鉄に種々配慮したが成功しなかつた。恐らく副腎摘出による防禦反応の欠除が最も大

きな理由であろうと思はれる。

次に acetylcholine について実験した。細胞膜の透過性が亢進すれば当然滲透で通過する鉄が増加するから吸収の増加を期待したが、結果は遂に著明な減少を招いた。恐らくは腸管のけい縮が起るためのものと思われる。

次に鉄過剰時に何故に吸収の減少が起らぬのであるか。共同研究者島田等は臓器鉄の多寡が鉄の吸収に影響を及ぼすと云ふ仕事仮説を持つてゐる。実験はこの点について明らかにすべく行はれた。高度の貧血時には明らかに臓器鉄の減少が起りこの場合には吸収が良くなるから逆の場合には吸収の減少が起るべきである。又鉄投与によつて臓器内の還元物質は著明に減少するから、この減少傾向が腸粘膜細胞内にも同様に起ると考へればこの観点からみても吸収の減少が起つてもよい様に思はれる。

しかし乍ら hemochromatosis の患者では多量の鉄を体内に保持するにも拘らず、多量の鉄が腸粘膜を通過して吸収される事実がある。従つて上記鉄投与白鼠の吸収は正常範囲を越えた病的な因子が附加されたものとも考へられる。この点については実験方法を吟味し、更に追及する考へである。

結 論

検体腸管に大きな浸襲を加へることなく直接腸管鉄吸収を各種条件負荷の下に観察出来る L. Laszt の方法を用いて白ネズミに就て実験し次の結果を得た。

- 1) Ascorbin 酸の静脈内投与は吸収の増加を招く。
- 2) Alloxan 50 mg/kg 静脈内投与直後の鉄吸収は減少した。

alloxan 75 mg/kg 静経後 48 時間後の吸収は減退するが投与直後のものに較べて僅かである。

alloxan 糖尿病を起させた場合もまた鉄吸収の減少を認めた。

3) 血清の鉄飽和度の減少(経腸的及び経静脈的鉄投与直後)は吸収の減退を招く。

4) Cortison の投与(血液の鉄不飽和度の増加)によつて吸収は増加する。

5) DOCA, ACTH の投与の成績は判然としない。

6) 脳下垂体摘出によつて初期には吸収の増加を、後期には減少を招く。

7) Acetylcholine 投与ではかへつて鉄吸収の減退を認める。

8) 上記の成績を得た理由に就てそれぞれ考按を試みた。

文 献

- 1) Granick. S. : J. Biol. Chem. **164**, 737 (1956)
" : Physiol. Rev. **31**, 489 (1951)
- 2) 島田敏夫：生物化学最近の進歩(第二輯) 358, (1955)
- 3) 吉野芳夫：生化学 **27**, 53 (1955)
- 4) Laszt L. : Biochem. Z. **259**, 398 (1933)
- 5) 小泉忠彦：日医大誌 **25**, 6 号掲載予定
- 6) Hamilton L.D. et al. ; Endocrinology **48**, 44 (1951)
Braunsteiner : Klin. Wochschr. **30**, 394 (19528)
小泉泰孝他：日医大誌 **23**, 70 (1956)
- 7) 横瀬武正：日医大誌 **24**, 7 (1957)
- 8) 山口大蔵：第 11 回日本生化学総会発表
- 9) 栗原宏至：日医大誌 **23**, 16 (1956)