

論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 235 号	氏名	中尾 真理
題 目	Dietary phosphate supplementation delays the onset of iron deficiency anemia and affects iron status in rats (食餌性リン負荷がラットにおける鉄欠乏性貧血の発症・進展と鉄代謝に及ぼす影響)		
<p>【背景】無機リン酸(以下、リン)は、骨基質としてだけでなく、ATP 基質、細胞膜構成、酵素活性、pH バランスなど重要な役割を持つ。特に赤血球においては、酸素供給を調節する解糖系の中間代謝産物 2,3-ジホスホグリセリン酸 (2,3-DPG) の構成成分として、赤血球の酸素親和性を決定する重要な因子である。これまでに、鉄欠乏時には腸管リン吸収に関わる II 型ナトリウム依存性リン輸送担体(Npt2b)の発現が低下することやリン利尿因子である線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23)の骨での発現が上昇することが動物実験で明らかにされており、鉄欠乏状態が生体リン代謝に影響を及ぼすことが示されている。しかしながら、食餌性リンが鉄欠乏性貧血 (IDA) の発症並びに鉄代謝に及ぼす影響については明らかでない。</p> <p>【目的】本研究では、食餌性リン負荷がラットにおける IDA 発症・進展および鉄代謝に及ぼす影響を検討した。【方法】4 週齢 Wistar 系雄ラットに鉄およびリン含有量が異なる 4 種類の実験食：コントロール食(Fe; 250 ppm, Pi; 0.5%), 鉄制限食(Fe; 5 ppm, Pi; 0.5%), リン負荷食(Fe; 250 ppm, Pi; 1.5%), 鉄制限+リン負荷食(Fe; 5 ppm, Pi; 1.5%)を 14 日間または 28 日間与え、解剖した。得られた試料を用いて、血液生化学検査およびリアルタイム PCR による定量的な遺伝子発現解析を行った。また、誘導結合プラズマ発光分光分析装置を用い組織中の鉄含量を測定した。</p> <p>【結果】14 日間の試験食投与後、各群で摂食量には有意な差異は認めなかったが、0.5%リン含有食群に比べ、1.5%のリン負荷食群で有意な体重低下を認めた。血液生化学検査の結果、1.5%リン負荷食群では、血中リン、副甲状腺ホルモン、FGF23 の血中濃度が増加し、カルシウム濃度が有意に低下した。一方で、これらリン代謝の指標には、鉄制限食による有意な変動は認められなかった。次に、貧血指標を測定した結果、鉄制限食群では、明らかな貧血を呈したが、鉄制限食+リン負荷食群では、血中鉄濃度の低下傾向、トランスフェリン飽和度の低下及び平均赤血球容積の低値を示したものの赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値は、対照群と同レベルに保たれ、IDA 発症が抑えられた。一方で、28 日間の試験食投与後ではリン負荷食の IDA 発症遅延効果は観察されなかった。興味深いことに、14 日間の投与試験において 2,3-DPG の血中濃度が、リン負荷により増加し、血中リン濃度と正の相関を示すことが明らかになった ($r = 0.779$, $p < 0.001$)。次に、低酸素時に誘導されるエリスロポエチン(EPO)の腎臓での mRNA 発現及び血中濃度を解析した結果、鉄制限食による EPO 発現誘導は、リン負荷食により著しく抑制された。また、リン負荷食は、鉄代謝関連遺伝子である鉄吸収トランスポーター(Dmt1)および鉄還元酵素 (DcytB) の腸管での mRNA 発現を低下させ、肝臓の鉄代謝調節ホルモンであるヘプシジンの mRNA 発現を増加させた。さらに、肝臓中の鉄含量を測定した結果、リン負荷食群では、対照群と比して肝臓中の鉄含量が増加した。【結論】本研究により、食餌性リン負荷が鉄欠乏性貧血の発症・進展を遅らせること、その機序には 2,3-DPG の増加が寄与している可能性が示された。さらに、食餌性リン負荷は、肝鉄含量を増加させ、鉄代謝の変動を引き起こすことが示唆された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 235 号	氏名	中尾 真理
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 阪上 浩 副査 近藤 茂忠		
題目	Dietary phosphate supplementation delays the onset of iron deficiency anemia and affects iron status in rats (食餌性リン負荷がラットにおける鉄欠乏性貧血の発症・進展と鉄代謝に及ぼす影響)		
著者	Mari Nakao, Hironori Yamamoto, Otoki Nakahashi, Shoko Ikeda, Kotaro Abe, Masashi Masuda, Mariko Ishiguro, Masayuki Iwano, Eiji Takeda, and Yutaka Taketani		
	平成 27 年 11 月発行 Nutrition Research 第35巻第11号1016~1024ページに発表済		
要旨	<p>本論文は、鉄欠乏性貧血の発症ならびに鉄代謝に及ぼす食事性リンの影響を明らかにした研究である。無機リン酸(以下、リン)は、骨基質としてだけでなく、ATP 基質、細胞膜構成、酵素活性、pH バランスなど重要な役割を持つ。特に赤血球においては、酸素供給を調節する解糖系の中間代謝産物 2,3-ジホスホグリセリン酸 (2,3-DPG) の構成成分として、赤血球の酸素親和性を決定する重要な因子である。これまでに、鉄欠乏が、リン代謝関連遺伝子の発現に影響を及ぼすことが動物実験で示されている。しかしながら、食餌性リンが鉄欠乏性貧血 (IDA) の発症・進展及び鉄代謝に及ぼす影響については明らかでない。本研究では、食餌性リン負荷がラットにおける IDA 発症・進展および鉄代謝に及ぼす影響を検討した。4 週齢 Wistar 系雄ラットに鉄およびリン含有量が異なる 4 種類の実験食; コントロール食 (Fe; 250 ppm, Pi; 0.5%), 鉄制限食 (Fe; 5 ppm, Pi; 0.5%), リン負荷食 (Fe; 250 ppm, Pi; 1.5%), 鉄制限+リン負荷食 (Fe; 5 ppm, Pi; 1.5%) を 14 日間または 28 日間与え、解剖した。貧血指標を測定した結果、鉄制限食群では、明らかな貧血を呈したが、鉄制限食+リン負荷食群では、血中鉄濃度の低下傾向および平均赤血球容積の低下傾向がみられたものの赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値は、対照群と同レベルに保たれ、IDA 発症が抑えられた。一方で、28 日間の試験食投与後ではリン負荷食の IDA 発症遅延効果は観察されなかった。興味深いことに、14 日間の投与試験において 2,3-DPG の血中濃度が、リン負荷により増加し、血中リン濃度と正の相関を示すことが明らかになった ($r = 0.779, p < 0.001$)。この時、低酸素時に誘導されるエリスロポエチンの発現誘導は、リン負荷食により著しく抑制された。また、リン負荷食は、IDA による鉄吸収トランスポーターの発現誘導を抑制した。さらに、リン負荷食群では、対照群と比して肝臓中の鉄含量が増加した。</p> <p>以上、本研究ではリン負荷食が鉄欠乏性貧血の発症・進展を遅らせ体内鉄動態に影響すること、またその機序には 2,3-DPG の変動が重要であることを明らかにした。</p> <p>本論文は、鉄欠乏性貧血発症に食餌性リンが関係していることを明らかにしたものであり、博士 (栄養学) の学位授与に値すると判定した。</p>		