



Title	正常マウスの鉄の排出について
Author(s)	三浦, 剛夫
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1968, 28(2), p. 134-138
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20182
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

正常マウスの鉄の排出について

名古屋大学医学部放射線医学教室（主任：高橋信次教授）

三 浦 剛 夫

（昭和42年9月5日受付）

Loss of Body Iron from Normal Mice

By

Takeo Miura

Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

(Director: Prof. S. Takahashi)

Attempt was made to clarify the mechanism of body iron loss. The loss of radioiron from whole body and to excreta was observed by injecting ^{59}Fe intraperitoneally to the normal mice.

Group I and II consisting of 10 mice each were counted with a whole body counter, and dry-ashed total excreta (stool, urine, epidermis and hair) of group I as well as excreta excluding the epidermis and hair of group II were counted with Well-type Scintillation Counter.

The rate of ^{59}Fe loss from whole body was in consistent with that of ^{59}Fe loss in total excreta; radioiron loss in the epidermis and hair was negligibly small.

In addition, excretion of iron in urine is very small compared to that in stool. Therefore, it is concluded that body radioiron was excreted mostly in stool and so the body iron as observed after a long mixing period of study.

The curve of ^{59}Fe loss from whole body and cumulative loss curve of ^{59}Fe in stool showed four slopes within 74 day period (the first slope due to exfoliation of gastrointestinal mucous epithelia, the second slope due to gastrointestinal bleeding, the third slope due to exfoliation of gastrointestinal mucous epithelia, bleeding and bile, the fourth slope due to gastrointestinal bleeding).

Average red blood cell life span of 10 mice was about 51 days as determined with whole body and stool curve.

Thus, whole body and stool counting offered many information on iron metabolism.

緒 言

全身からの鉄の排出については、正常人について赤血球を数年にわたって測定した Finch⁸⁾、全身計測装置を用いて 300 日間測定した齊藤²⁰⁾の成績がある。齊藤は全身からの鉄の排出の殆んど全ては大便中の排出であるとの成績を得ているが、この点を更に追求してみる必要を感じた。

方 法

実験動物としては SMA 系、生後 6 カ月、体重

30～40 gm の健康な雄マウスを使用した。実験期間中は水道水並びに CE-2 マウス固型飼料を与えた。

大便、尿、毛、皮膚上皮細胞等すべてを含む排泄物を採集した I 群と、毛や皮膚上皮細胞の混入を防いで大便及び尿を採集した II 群とをつくつた。各々の群は 10 匹から成り立ち 1 匹当たり $10\mu\text{Ci}$ (鉄として $0.01\mu\text{g}$) の $^{59}\text{FeCl}_3$ 溶液を腹腔内注射して 1 群 $100\mu\text{Ci}$ とした。

I群は床を金網にしたケージで飼育し、毎日すべての排泄物を採集した。II群は同じケージの下に高さ40cmの支柱を置き約2mの距離に扇風機を備えた。そして実験期間中、當時送風して脱落する毛と皮膚上皮細胞を横方向に完全に吹き飛ばして、下に落ちる大便及び尿を採集した。そして両群の1日分の排泄物を別々に蒸発皿に入れて下方よりガスバーナで熱して乾性灰化し、その一部(1gm)をWell-type Scintillation Counterで測定した。そこでその灰の全重量を乗じて1日当たりの全計数とした。同時にマウスに注射したと同じ量(100μCi)の⁵⁹FeCl₃を水に稀釀した標準液も測定した(⁵⁹Feを含む1gmの大便灰化試料と同型の同じ量の⁵⁹Feを含む水試料との間に計数の差は無かつた。それ故に灰と水との間の補正是不要であった)。そして1日の排泄物の全計数を標準液の全計数で割つて1日の排出量(%)を求めた。

全身計測は10匹のマウスを直径20cm、高さ2.5cmの円筒型のブリキ製の容器に入れ上部に薄いプラスチック板を被せて行なつた。この高さではそれぞれのマウスが計測中に重なり合うことは無かつた。そしてこの容器の垂直上方60cmの距離にティバードコーンコリメーターを付けた2×2インチのNaI(Tl)のクリスタルを1コ置き計測した。同時にマウスを計測したのと同型のブリキ製容器にマウスに注射したのと同量(100μCi)の⁵⁹FeCl₃を入れて深さ2.5cmになるまで水を加えてつくつた標準液を計測した。

注射直後の10匹のマウスの総計数、全身計測用標準液の総計数、並びにWell-type Scintillation Counter用標準液の総計数を等しくする為に補正を行なつた。

結果

I群の全身計測による⁵⁹Fe排出曲線とすべてを含む排泄物中の⁵⁹Fe排出曲線とは鏡像的に極めて良く一致した(Fig. 1, Fig. 2, Table 1)。しかし全身計測値の方が計数変動がやや大きかつた。

II群については全身計測による⁵⁹Fe排出曲線と毛や皮膚上皮細胞を除いた大便及び尿の⁵⁹Fe

Fig. 1. Cumulative loss of intraperitoneally injected ⁵⁹Fe in excreta of normal mice.

- I group.....Total excreta (stool, urine, hair and epidermis).
- II group.....Stool and urine.

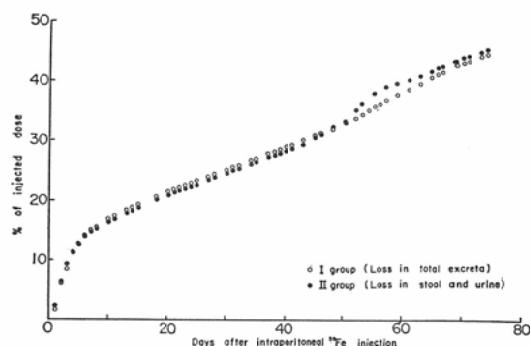


Fig. 2. Whole body loss of intraperitoneally injected ⁵⁹Fe in normal mice.

- I group] Same to the experimental groups
- II group] Same to the experimental groups shown in Fig. 1.

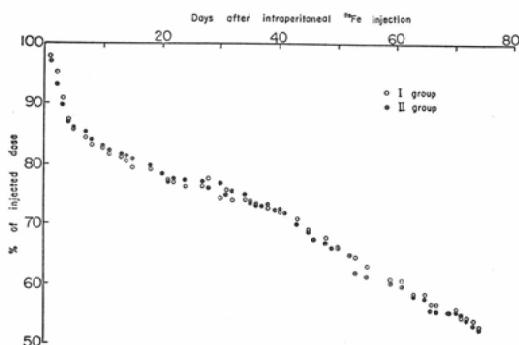


Table 1. Whole body loss rate of intraperitoneally injected ⁵⁹Fe in normal mice

Days	Whole body counting		Well-type counting	
	I group	II group	I group	II group
8	17.0%	16.0%	15.9%	15.2%
40	28.3	28.0	28.2	28.0

排出相加曲線とは40日目で約0.3%の差はあつたが鏡像的に殆んど一致した(Fig. 1, Fig. 2, Table 2)。又、I群とII群の排泄物中への⁵⁹Fe排出相加曲線を比較してみると両曲線は46日まで約0.2%から0.5%の差で平行しており、その後47日から55日を過ぎると約0.7%の差で上昇した。

Table 2. Average daily loss rate of intraperitoneally injected ^{59}Fe in normal mice

Slopes Group \	1 (0~4 days)	2 (7~46 days)	3 (49~55 days)	4 (56~74 days)
I	2.80%	0.43%	0.57%	0.47%
II	2.80	0.43	0.91	0.40

Transition periods (days 5 to 6, and 47 to 48) were omitted in obtaining the rate of loss.

(Fig. 1).

74日間に両群の ^{59}Fe 排出曲線は4つの勾配が見られた。即ち、1) 著明な排出の見られた4日まで (^{59}Fe 排出率は両群共に1日平均 2.80%), 2) その後直線的になつた7日から46日まで (両群共に 0.43%), 3) 勾配が再び急になつた49日から55日まで (I 群 0.57%, II 群 0.91%), 4) 第2の勾配と似た傾斜を示した56日以後 (I 群 0.47%, II 群 0.40%) の合計4つの勾配が現われた (Table 2)。

6日から7日までと47日から48日までは勾配の移行期に当り、これ等移行期の排出率を省いた。

考 接

今まで諸家によつて体内鉄の排出についての研究がなされて來た。その結果、正常状態では僅かではあるが大便⁵⁾⁽⁷⁾⁽¹²⁾⁽²⁰⁾⁽²⁵⁾、尿⁵⁾⁽¹²⁾⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾、皮膚上皮細胞剝離¹⁾⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾、毛⁷⁾、汗⁸⁾⁽⁷⁾から排泄されると考えられて來た。しかしこれ等の排出量の測定は採集が難かしいこと、そして汚染を防ぐことも難かしいこと等から成績は一定しなかつた。特に動物実験ではこれ等の1つ1つ分けて採集することは困難であるが著者が行なつた送風方式でもつて処理すれば、大便及び尿から脱落する毛や皮膚上皮細胞を除くことは比較的簡単であり、又充分除きえたと思う。

放射性鉄を使用して体内鉄排出量を測定する方法として、全身計測による方法と排泄物を測定する方法が2つがある。著者が使用した2×2インチ NaI (Tl) クリスタルの計測器では60cmの距離から排泄物中の ^{59}Fe を有効且つ正確に測定することが困難であつたので、排泄物を乾性灰化して Well-type Scintillation Counter で測定して満足

出来る結果を得た。

脱落した毛や皮膚上皮細胞に相当量の ^{59}Fe の排出が起つたならば、大便及び尿の ^{59}Fe 排出相加曲線と全身計測による ^{59}Fe 排出曲線は日が経つに従つて差が大きくなつたであろう。又、I群とII群の排泄物の ^{59}Fe 排出相加曲線の間にも差が大きくなつて行なつた筈である。しかし本実験結果では毛や皮膚上皮細胞への ^{59}Fe の排出量は極めて僅かであつた (Table 1)。Stewart 等²⁴⁾も犬の実験で脱落した毛や皮膚上皮細胞への ^{59}Fe の排出を認めていない。他方、Adams¹⁾は人体で行なつた実験で皮膚上皮細胞を多く含む汗にかなり多量の鉄の排出を報告したが、これはアイソトープを用いず、ortho-phenanthrolin を用いた発色比色法で検出した為に鉄の汚染があつたと考えられる。

マウスの尿中への ^{59}Fe 排出量についてはまだ報告を見ないが、ラッテでは放射性鉄静注後20日頃まで尿中への排出を見たがその後は見い出せなかつたと云う Hahn¹²⁾ の報告がある。そしてその量は大便中への排出量の約 $1/10$ であつた。齊藤の報告によれば正常人では10日までに大便中への排出量の約 $1/20$ が尿中へ排出されたがその後は認められなかつたと云つている。従つてマウスでも尿中への ^{59}Fe の排出は注射後の初期と後に述べる赤血球破壊期 (49日から55日) に起つたであろうがその量は僅かと考えられる。それ故に、 ^{59}Fe の排出は大部分大便中への排出とみなすことが出来る。

マウスの ^{59}Fe 排出曲線を分析してみると、注射後の初期に ^{59}Fe の排出率が比較的多かつた。このことは今まで諸家の研究³⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²⁵⁾で観察されて來た。しかしながら放射性鉄注射後短期間だけ体外への排出が多いかについては充分明らかでなかつた。

大便中への ^{59}Fe の排出を増加させる機構として次の3つの要素が考えられる。即ち、1) 胆汁中への排出、2) 胃腸粘膜上皮細胞剝離による排出、3) 胃腸管内出血による排出がある。

胆汁中への放射性鉄の排出は正常状態では殆んどなく、唯、赤血球が破壊される時ののみ増加する

と考えられて来た^{12)~14)}。胃腸粘膜上皮細胞は鉄を貯蔵する能力を持つている¹¹⁾¹²⁾。そして胃腸粘膜上皮細胞の交替は動物では数日¹⁶⁾を要する。それ故に、放射性鉄を貯蔵した胃腸粘膜上皮細胞が剥離する時期には大便中への⁵⁹Feの排出を起す。体内に入った⁵⁹Feの大部分は赤血球へ入り固定されるので溶血が起きない限り数日以後胃腸粘膜上皮細胞に⁵⁹Feが残存するとは考えられない。それでも拘らずFig. 1及びFig. 2の第2の勾配の部分に見られる様に⁵⁹Feの排出は続いた。この時期に一定量の⁵⁹Feを絶えずもたらし得るものは⁵⁹Feの大部分を固定した赤血球であると考えられている²⁰⁾。従つて第2の勾配の⁵⁹Feの排出は赤血球(Hb)に入った⁵⁹Feの胃腸管内への排出、即ち出血に基づくと考えられる。これは鉄欠乏性貧血が有つて100%の利用率を示した場合の出血による⁵⁹Fe便中排出相加曲線¹⁸⁾と本質的に同じものと解釈される。体内に注射された⁵⁹Feは数時間後に赤血球として循環血液中へ現われ始めるが、しかし第1の勾配はもつと早く多量に出始めるのでこの利用率曲線を反映したものではない。そして第1の勾配を形成する排出は胃腸粘膜上皮細胞剥離の時期に一致している。しかしその間に利用率は高くなつてゆくので第1の勾配の後期には出血による⁵⁹Feの排出も次第に多く加味されてくると考えられる。

胃腸管内出血によると考えられる第2の勾配によつて示される⁵⁹Feの排出率は1日平均約0.43%であつたが、この値はStevens等²³⁾の0.5%，Chappelle等⁴⁾の0.46%，並びにBonnet等³⁾の0.39%に近い値である。しかし彼等の値は全身からの排出として表わしている為、厳密には出血とはかぎらない。

第3の勾配は再び排出率の増加を見たが、この排出率増加についてForeman等⁹⁾は犬の大便測定、Belcher等²⁾はラッテの大便測定、Hawkins等¹⁴⁾は犬の胆汁中への⁵⁹Feの排出測定の結果を報告した。この時期(49日から55日)の排出率の増加は破壊された赤血球から放出された⁵⁹Feによるもので、その大部分は又直ぐに新しい赤血球生成に再利用される⁶⁾¹⁰⁾が、しかし一部は胆汁

中へ、そして一部分は胃腸粘膜上皮細胞へ貯蔵され、その剝離によつて大便と共に排出されるからである。従つてこの排出曲線の勾配の変化から赤血球寿命を知ることが出来るが²⁾、著者の如く毎日量相加曲線をつくるか全身計測をすると赤血球寿命はもとより排出率も求めることが出来る。従つてこの実験のⅡ群の結果よりSMA系マウスの赤血球寿命は約51日でこの時の1日平均排出量は約0.91%(Table 2)であつた。I群の第3の勾配はⅡ群のそれほどはつきりと区別出来なかつた。これはそれぞれのマウスの赤血球寿命に差が多かつた為であろう。

第4の勾配は寿命がつきて破壊された赤血球から放出された⁵⁹Feを再利用した新赤血球が、胃腸管内に出血することを示すと解釈される。

この様にして⁵⁹Feは体内既存の鉄と混和してゆくのであつて、混和が進行すれば第1と第2の勾配は次第に消失してゆく。これは第3と第4の勾配がゆるやかなことによつても示されている。即ち、特長ある勾配としては第1及び第2の勾配があつて繰返しているうちに混和が進行する。

結論

(1) 正常マウスの腹腔内に⁵⁹FeCl₃溶液を注射して全身計測による⁵⁹Fe排出量と、大便、尿、毛、皮膚上皮細胞を含む排泄物を乾性灰化し、Well-type Scintillation Counterで測定した⁵⁹Fe排出量とは一致した。

(2) 排泄物中の脱落する毛や皮膚上皮細胞を除いた大便、及び尿の測定値とそれ等を除かなかつた大便、及び尿等の測定値との間にも殆んど差はなかつた。それ故に、毛や皮膚上皮細胞への⁵⁹Feの排出は極めて僅かであり鉄の排出量として取り上げる程の量ではないことが分かつた。従つて鉄の体外排出は、殆んどすべて大便中への排出と云うことが出来る。

(3) マウスの74日間の⁵⁹Fe排出曲線は4つの勾配を示した。第1の勾配は主として胃腸粘膜上皮細胞剥離による⁵⁹Fe排出、第2の勾配は胃腸管内出血による⁵⁹Fe排出、第3の勾配は胃腸粘膜上皮細胞剥離、胃腸管内出血、及び胆汁中の⁵⁹Fe排出、第4の勾配は同様に出血による⁵⁹Fe

排出と考えられた。

(4) 大便測定並びに全身計測によつて、SM A系マウス10匹の平均赤血球寿命は約51日であることが分つた。

以上の如く、全身計測による⁵⁹Fe排出並びに大便中への⁵⁹Fe排出相加曲線は、鉄代謝に関する大量の情報を提供するものである。

(実際に御指導いただいた放射線科斎藤宏講師に深く感謝いたします。)

文 献

- 1) Adams, W.B., Leslie, A., and Levin, M.H.: The Dermal Loss of Iron. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 74 (1950), 46—49.
- 2) Belcher, E.H., and Harriss, E.B.: Studies Red Cell Life Span in the Rat. J. Physiol., 146 (1959), 217—234.
- 3) Bonnet, J.D., Orvis, A.L., Hagedorn, A.B., and Owen, C.A., Jr.: Rate of Loss Radioiron from Mouse and Man. Am. J. Physiol., 198 (1960), 784—786.
- 4) Chappelle, E., Gabrio, B.W., Stevens, A.R., Jr. and Finch, C.A.: Regulation of Body Iron Content through Excretion in the Mouse. Am. J. Physiol., 182 (1955), 390—392.
- 5) Copp, D.H., and Greenberg, D.M.: A Tracer Study of Iron Metabolism with Radioactive Iron. J. Biol. Chem., 164, (1946), 377—386.
- 6) Cruz, W.O., Hahn, P.F., and Bale, W.F.: Hemoglobin Radioactive Iron Liberated by Erythrocyte Destruction (Acetylphenylhydrazine) Promptly Reutilized to From New Hemoglobin. Am. J. Physiol., 135 (1942), 595—599.
- 7) Dubach, R., Moore, C.V., and Callender, S.: Studies in Iron Transportation and Metabolism. IX The Excretion of Iron as Measured by the Isotope Technique. J. Lab. & Clin. Med., 45 (1955), 599—615.
- 8) Finch, C.A., and London, B.: Body Iron Exchange in Man. J. Clin. Invest., 38 (1959), 392—396.
- 9) Foreman, H., Huff, R.L., Oda, J.M., and Garcia, J.: Use of a Chelating Agent for Accelerating Excretion of Radio-Iron. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 79 (1952), 520—524.
- 10) Gibson, J.G., 2nd, Peacock, W.C., Evans, P.D., Sack, T., and Aub, J.C.: The Rate of Post-Transfusion Loss of Non-Viable Stored Human Erythrocytes and the Re-Utilization of Hemoglobin-Derived Radioactive Iron. J. Clin. Invest., 26 (1947), 739—746.
- 11) Granicks, S.: Ferritin. IX. Increase of the Protein Apoferritin in the Gastrointestinal Mucosa as a Direct Response to Iron Absorption. J. Biol. Chem., 164 (1946), 737—746.
- 12) Hahn, P.F., Bale, W.F., Hettig, R.A., Kamen, M.D., and Whipple, G.H.: Radioactive Iron and its Excretion in Urine, Bile, and Feces. J. Exp. Med., 70 (1939), 443—451.
- 13) Hawkins, W.B. and Hahn, P.F.: Biliary Excretion of Radioactive Iron and Total Iron as Influenced by Red Cell Destruction. J. Exp. Med., 80 (1944), 31—38.
- 14) Hawkins, W.B., and Whipple, G.H.: The Life Cycle of the Red Blood Cell in the Dog. Am. J. Physiol., 122 (1938), 418—427.
- 15) Jonhston, F.A., McMillan, T.J., and Evans, E.R.: Respiration as a Factor Influencing the Requirement for Calcium and Iron. J. of Nutrition, 42 (1950), 285—295.
- 16) Leblond, C.P., and Walker, B.E.: Renewal of Cell Population. Physiol. Rev., 36 (1956), 255—276.
- 17) Mitchell, H.H., and Hamilton, T.S.: The Dermal Excretion under Controlled Environmental Conditions of Nitrogen and Minerals in Human Subjects, with Particular Reference to Calcium and Iron. J. Biol. Chem., 178 (1949), 345—361.
- 18) Miura, T.: Unpublished data.
- 19) Price, D.C., Cohn, S.H., Wasserman, L.R., Reizenstein, P.G., and Cronkite, E.P.: The Determination of Iron Absorption and Loss by Whole Body Counting. Blood, 20 (1962), 517—531.
- 20) Saito, H., Sargent, T., Parker, H.G., and Lawrence, J.H.: Whole-Body Iron Loss in Normal Man Measured with a Gamma Spectrometer. J. Nuclear Med., 5 (1964), 571—580.
- 21) 斎藤宏：日本医学総会総合シンポジウム講演集、日本医書出版協会、名古屋、1967。
- 22) 斎藤宏：貯蔵鉄とトランスクエリン。日本血液学会雑誌, 23 (1960), 349—365。
- 23) Stevens, A.R., Jr., White, P.L., Hagedest, D.M., and Finch, C.A.: Iron Excretion in the Mouse. J. Biol. Chem., 203 (1953), 161—165.
- 24) Stewart, W.B., Snowman, R.T., Yuile, C.L., and Whipple, G.H.: Radioiron Excretion by the Skin and Kidney of Dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 73 (1950), 473—475.
- 25) Yonehiro, F.G., Root, H.D., Perry, J.F., Marvin, J.F., and Wangenstein, O.H.: Detection of Minute Gastrointestinal Bleeding Utilizing Radioactive Iron, ⁵⁹Fe. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 98 (1958), 339—341.