

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：18001

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560354

研究課題名(和文) 潜在性鉄欠乏が血管内皮に及ぼす影響

研究課題名(英文) Influence of preclinical iron deficiency on vascular endothelial function in healthy pre-menopausal women

研究代表者

宮城 めぐみ(MIYAGI, Megumi)

琉球大学・医学部・助教

研究者番号：60632015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では有経女性の体内鉄貯蔵量と血管内皮機能の関係を明らかにするために、20-40代の女性を対象に体内鉄貯蔵量の指標であるsTfR(可溶性トランスフェリン受容体)/Log血清フェリチン比、血管拡張反応検査、血管内皮前駆細胞数、酸化ストレス等を測定した。単回帰解析の結果、sTfR/Log血清フェリチン比と血管拡張反応であるFMD(%)には有意な負の影響を、HbA1c(%)は有意な正の影響を与えることが明らかとなった。したがって、有経女性において、鉄欠乏になると血管拡張反応が低下することが示唆され、鉄欠乏という栄養欠損が血管内皮に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to identify the role of total body storage of iron on vascular endothelial function, we evaluated the flow-mediated dilation (FMD), oxidative stress and endothelial progenitor cells (EPCs) in female from 20's to 40's. Calculation of the ratio of soluble transferrin receptor (sTfR)/log ferritin ratio (TfR-ferritin index) may be especially useful for estimating total body storage of iron in epidemiologic studies. Single regression analysis showed that FMD ($p=0.04$) and HbA1c ($p=0.02$) were significantly correlated with a TfR-ferritin index in pre-menopausal women ($n=50$). TfR-ferritin index >2 suggests the presence of iron deficiency anemia. Therefore, it appears that iron deficiency has impaired endothelial function in healthy pre-menopausal women.

研究分野：応用健康科学

キーワード：血管内皮機能 鉄欠乏 貯蔵鉄 血管内皮前駆細胞 血流依存性血管拡張反応(FMD) 可溶性トランスフェリン受容体(sTfR)

1. 研究開始当初の背景

鉄はヒトの体において酸素を運搬・貯蔵しているヘモグロビンやミオグロビンの構成成分であり、カタラーゼやシトクロムなどの酵素の補因子としても働いており、その不足は貧血などの様々な障害をもたらす。鉄は皮膚や粘膜の組織、細胞の代謝に必須の微量元素で、生命の維持に不可欠である。しかし、その一方で、体内の鉄が過剰になるとフリーラジカルが発生し、発がんや動脈硬化を促進するなど、様々な悪影響をもたらす可能性も言われている。

米国ジョーンズ・ホプキン医科大学のグループでは、女子高生を対象とした研究で、貧血がなくても潜在的な鉄欠乏(血清フェリチン値 12ng/ml 以下)が存在する学生では、鉄欠乏のない学生よりも学習能力と記憶力が有意に低下しており、鉄の補充によってこれらの能力が改善することを明らかにしている (Bruner AB et al. Lancet 1996)。これは鉄欠乏性貧血に限らず潜在的な鉄欠乏も改善が望ましいことを示している。

しかし、一方で鉄が過剰になると、蛋白に結合できないフリーの鉄イオンが増加して細胞内に流入し、生体フリーラジカルとして最も反応性が高いとされるヒドロキシラジカル($\cdot OH$)を発生する(豊國伸哉、細胞工学 2011)。過剰な体内鉄は、血管内皮機能の障害や引き起こし動脈硬化を惹起し、心血管系疾患へと進展させるため、鉄キレーション療法が内皮機能障害の改善に有効であることが報告されている (Duffy SJ et al. Circulation 2001)。また、末梢血管疾患の改善を目的に、血清フェリチンが 400ng/ml 未満の患者に年 2 回瀉血を行ったところ、瀉血を受けた群(平均血清フェリチン 79.7ng/mL)はコントロール群(同 122.5ng/mL)に比べ、平均 4.5 年のフォローアップにおいても 35% も内臓癌の発生が少なかったという結果も報告されている (Zacharski LR et al. J Natl Cancer Inst 2008)。これらは、過剰な貯蔵鉄が有害に作用する可能性が示唆される報告である。

体内貯蔵鉄は果たして悪いのか? 日本鉄バイオサイエンス学会では鉄欠乏の診断として血清フェリチンは 12ng/ml 以下としているが、必ずしも健常人における適切な体内貯蔵鉄量を反映しているかどうか明確ではない。そこで、至適体内貯蔵鉄量を探索するために、20代~40代女性を対象に sTfR (可溶性トランスフェリン受容体) / \log_{10} 血清フェリチン比と、血管内皮機能および血管内皮前駆細胞数との関連を比較検討する。鉄欠乏および鉄欠乏性貧血の女性に鉄摂取の必要性を示す有用なエビデンスとなりうる可能性がある。

2. 研究の目的

体内貯蔵鉄と血管内皮機能および血管内皮前駆細胞数との関係を検討し、20代~40

代女性における体内貯蔵鉄の至適量を探索する。鉄欠乏性貧血の 20代~40代女性に対しては鉄剤を内服してもらい、血管内皮機能と血管内皮前駆細胞数が変化するかどうかが検討する。

3. 研究の方法

本研究では倫理審査委員会承認後から平成 28 年 2 月 28 日までにチラシやウェブサイトで募集したボランティアの 20代~40代女性の有経女性を対象に、血液検査(一般血液検査、血液生化学検査、酸化ストレスマーカー、sTfR、血管内皮前駆細胞数)と血管内皮機能の指標となる FMD (内皮依存血流介在上腕動脈拡張反応) 検査を行い、体内貯蔵鉄量の指標である sTfR (可溶性トランスフェリン受容体) / \log_{10} 血清フェリチン比 (TfR-ferritin index) と血管内皮機能、酸化ストレスのマーカー及び血管内皮前駆細胞数との関連を比較検討した。

研究協力者募集

採血と血管内皮機能検査に協力して下さる方を募集しています

琉球大学医学部循環器・腎臓・神経内科学講座では、「やせ願望の強い若年女性に鉄欠乏性貧血への警鐘を鳴らすこと」を目的として、20-40代女性を対象に貧血と血管内皮機能の関係を検討することとなりました。

概要	ご協力いただける方は
<p>【対象者】 最もともに健康な日本人の 20代~40代女性</p> <p>【検査実施日】 検査場所：琉球大学医学部附属病院 検査日時：月曜~金曜日 9時~12時の間</p> <p>【検査項目】 問診 約 30分 血管内皮機能検査 約 30分 採血 約 5分 約 20ml</p> <p>【謝礼】 謝礼金 1000 円分 (謝礼は琉球大学の研究費より支払われます)</p>	<p>件名に「研究協力者募集」と書いてメールをお送りください。</p> <p>※電話・FAXでも受け付けております。</p> <p>2015sarnai@gmail.com</p> <p>098-895-1150 098-895-1416</p> <p>説明書を送付いたします。</p> <p>【お問い合わせ先】 琉球大学医学部附属病院 家内科 研究協力者募集係</p>

研究に関するご質問は、循環器内科学の各講座までご連絡ください。 (med.umi@med.uhku.ac.jp)

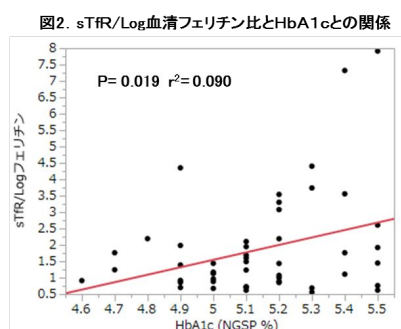
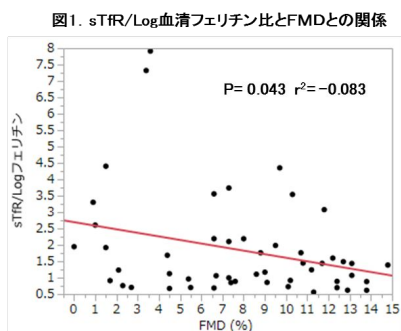
組み入れ基準に書面での本人による同意取得が可能な健常者とした。除外基準として極度の貧血 (Hb 8g/dl 未満) で貧血症状 (動悸、息切れ等) を呈している者、医学科生及び大学職員と病院職員とした。栄養摂取状況は簡易型自記式食事歴質問票 (BDHQ) を用いてアンケート調査を実施した。

Hb 12 g/dl 未満の鉄欠乏性貧血を呈している 20代~40代女性を対象に鉄剤内服による介入試験も検討したが、該当者がおらず、介入試験は実施しなかった。

4. 研究成果

組み入れ数は 50 人で平均年齢 31.2 歳 (標準偏差 9.3) であった。結果の概要を下記に示す。

単回帰解析の結果、体内鉄貯蔵量の指標である sTfR/Log₁₀血清フェリチン比は、血管拡張反応である FMD と有意な正の相関関係 (P=0.043) を、HbA1c とは有意な負の相関関係 (P=0.020) を認めた (図 1、図 2)。酸化ストレスを示すバイオマーカー及び血管内皮前駆細胞数とは相関関係は認めなかった。次に、sTfR/Log₁₀血清フェリチン比と有意差を認めた FMD と HbA1c で重回帰解析を行ったところ、sTfR/Log₁₀血清フェリチン比は HbA1c と有意な正の相関関係を認めたが (P=0.047)、FMD とは相関関係はなかった (P=0.106)。



sTfR/Log₁₀血清フェリチン比が鉄欠乏性貧血と慢性疾患に伴う貧血を厳密に鑑別診断しうる有用な指標であることが報告されている (Punnonen K et al. Blood 1997)。すなわち、鉄欠乏性貧血では sTfR/Log₁₀血清フェリチン比は増加し、慢性疾患に伴う貧血ではほぼ正常値を示す。さらに慢性炎症に鉄欠乏を合併している例でも、sTfR/Log₁₀血清フェリチン比は鉄欠乏状態を診断する有力な指標と考えられる。

sTfR/Log₁₀血清フェリチン比が2以上の場合、鉄欠乏性貧血と考えられ、鉄欠乏性貧血のある群とない群に分けて、FMD と HbA1c との関係解析した。その結果、どちらとも有意な相関関係は認められなかったが、鉄欠乏性貧血を認めた群は FMD が低下傾向を、HbA1c は高値傾向を認めた (図 3、図 4)。

以上より、これまでの結果をまとめると、有経女性において、鉄欠乏になると血管拡張反応が低下することが示唆され、鉄欠乏という栄養欠損が血管内皮に負の影響を及ぼす可能性が示唆された (図 1)。これまで貯蔵鉄の指標である血清フェリチンと FMD の関係を

示唆する報告はされているが、血清フェリチンは炎症に左右されるため、体内貯蔵鉄量を反映されていない場合があった。慢性炎症を除外した鉄欠乏状態を判断する有力な指標である sTfR/Log₁₀血清フェリチン比と FMD との関連を調査した研究はなく、初めての報告となる。今回の結果は仮説を支持する結果となり、有経女性に鉄欠乏という栄養欠損の警鐘をならすことができたと考える。

今後は、母集団を増やすことにより、明らかな関係を示す可能性があり、対象者数をさらに増やしていくこと、また、鉄剤内服による介入で FMD に及ぼす影響を検討し、内皮機能の維持や改善に関与しているかどうか検討していくことを予定している。

図3. FMDと鉄欠乏の有無について

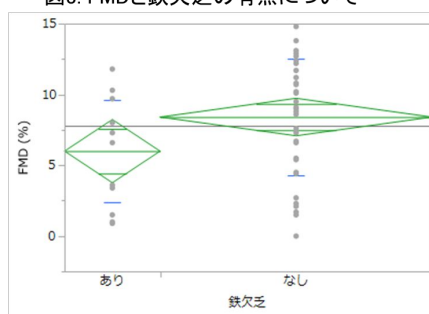
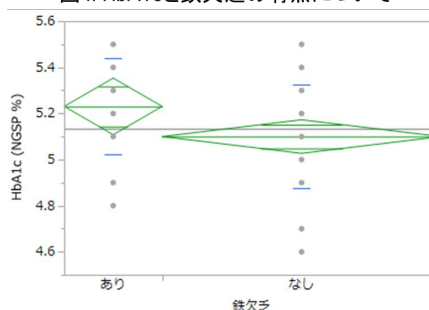


図4. HbA1cと鉄欠乏の有無について



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神
経内科学ウェブサイト
[http://www.naika3.med.u-ryukyu.ac.jp/in
dex.php?id=35](http://www.naika3.med.u-ryukyu.ac.jp/index.php?id=35)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮城 めぐみ (MIYAGI, Megumi)
琉球大学・医学部・助教
研究者番号：60632015

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし