

<原著>

骨代謝における鉄の関与の検討

The Involvement on Iron in Bone Metabolism

長谷川秀隆¹, 長谷川結香², 松木秀明³

Hidetaka HASEGAWA, Yuka HASEGAWA, Hideaki MATSUKI

1 常葉大学健康科学部看護学科

Department of Nursing, Faculty of Health Science, Tokoha University

2 元弘前大学附属病院

Hirosaki University Hospital

3 東海大学健康科学部

Tokai University The School of Health Sciences

【要 旨】

本研究の目的は、骨代謝における生体内の鉄の関与について検討することである。今回大学生および短期大学生 1674 人（男性 957 人，女性 712 人）を対象に，血清 Fe，骨身度測定（超音波法），鉄推定摂取量，骨代謝マーカー（BAP、血清 NTx）について調査を行った。血清 Fe は，超音波伝播速度（SOS），超音波透過指標（TI），音響的骨評価値（OSI）に対して有意な正の相関関係を認めた。血清 Fe の平均値と標準偏差により，低値群，標準群，高値群の 3 群に分類し，男女別に SOS，TI，OSI を比較した（Kruskal - Wallis 検定）。その結果，男性の血清 Fe 標準群と女性の血清 Fe 高値群は，SOS，TI，OSI が高いことが明らかになった。骨代謝の鉄の関与として，コラーゲン形成とビタミン D の活性化における水酸化酵素の補因子や破骨細胞内のミトコンドリアの電子伝達系における補因子としての働きが考えられたが，トランスフェリンと結合した血清 Fe の直接的な関与の他に，貯蔵鉄が骨代謝に関与している可能性が推察された。

Key Words : 血清 Fe，骨密度，補因子，ミトコンドリア，シトクロム

I. 緒言

ヒトの生体内における鉄の働きは，主に赤血球の生成，ATP を産生する電子伝達系のシトクロム c 酵素の活性，抗酸化に必要な過酸化水素を分解するカタラーゼなどの酵素成分である¹⁾。近年の骨代謝と微量元素や微量栄養素に関する研究では，骨吸収の際，破骨細胞の分化に伴うミトコンドリアの鉄需要の

増大を示唆することが報告されている²⁾。またマウスに対する鉄欠乏食投与実験では，骨形成関連遺伝子の mRNA 発現量低下と小腸のカルシウム吸収に関わる mRNA 発現量低下により，骨密度が低下することを示唆している³⁾。しかし，骨代謝における鉄の働きやメカニズムについては不明な点も多い。

ピークボーンマスは，18～20 歳といわれ，30 歳以降骨量は徐々に低下する。特に閉経

後の女性は、男性に比べ極端に骨量が低下し骨粗鬆症のリスクが高まるため青年期に骨量が高めることが必要である。鉄が骨密度に影響を及ぼすか否かについて検討することは、成人期の骨量低下予防と食事指導において重要な課題と考える。本研究では、血清 Fe、骨代謝マーカー、食事からの鉄摂取量、音響的骨評価値 (OSI) との関連から骨代謝における鉄の関与について検討を行った。

II. 研究方法

骨密度と生活習慣に関する過去7年間の調査から1674人について分析を行った。調査方法は、骨密度測定(超音波法)、血清鉄(血清 Fe)、血清カルシウム(血清 Ca)、骨代謝マーカー(骨型アルカリホスファターゼ: Bone Specific Alkaline Phosphatase; BAP, 血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド: type I collagen cross-linked N-telopeptides, serum; 血清 NTx)を測定した。食事調査は、目安量記録法で行った。

1. 調査対象者: A大学及びA短期大学の学生で、男性957人、女性712人、計1674人(性別記載欠損値5人を含む)を対象に調査を行った。

調査期間: 2005年11月~2012年11月

2. 研究の役割分担

1) 骨密度測定, 検体採取, 栄養調査, 統計学的解析: 長谷川秀隆

2) 検体採取, 身体測定, 栄養調査: 長谷川結香

3) 骨密度測定, 測定に関する総括: 松木秀明

3. 調査項目

1) 体格測定

身長測定 (YAGAMI社製 デジタル大型身長計 YL-65D), 体重測定及びBMIの算出。

2) 骨密度測定

ALOKA社製 超音波骨評価装置 AOS-100を使用し、測定部位は踵骨で測定した。超音波法による測定値は、超音波が踵骨を透過する音速を示し、骨密度を反映する超音波伝播速度 (Speed of Sound 以下 SOS), 超音波の透過する度合いを示し、骨量を反映する超音波透過指標 (Transmission Index 以下 TI), SOSとTIの演算値 ($TI \times SOS^2$) より算出された音響的骨評価値 (Osteo Sono-Assessment Index 以下 OSI) の3つの値を求めた。SOS, TI, OSIはDXA法 (Dual-energy X-ray Absorptiometry) による骨密度と相関する⁴⁾。

3) 骨代謝に関する血液検査

血清 Fe (ニトロソー PSAP法), 血清 Ca (アルセナゾⅢ法) により測定し、また骨代謝マーカーの測定については、BAP (CLEIA法), 血清 NTx (ELISA法) によって測定した。

4) 食事調査

血液検査前日の一日の食事内容 [献立 (写真を添付) と料理に使用した材料と量] を秤量法により食事摂取記録表に記入してもらい、「五訂増補日本食品標準成分表」に基づいた建帛社「エクセル 栄養君 Ver.4.0」のアドインソフトを使用し、鉄推定摂取量を算出した。なお食事摂取記録表を配布する際に、「主要食品重量目安表」添付した。

4. 倫理的配慮

東海大学健康科学部倫理委員会の承認を受け、対象者に研究の趣旨を説明し、同意後に調査を行った。

5. 解析方法

血清 Fe の平均値と標準偏差 (Mean ± SD) から、低値群、標準群、高値群の 3 群に分類し、男女別に SOS, TI, OSI を比較した (Kruskal-Wallis 検定). 有意差検定は、Bonferroni の補正をし、有意水準を $p < 0.0167$ とした. 統計ソフトは、SPSS Ver.11.5 (シリアル No.6266581) を使用した.

III. 結果

対象者の属性について、年齢、身長、体重、BMI、血清 Fe、血清 Ca、骨代謝マーカー、鉄推定摂取量を表 1 に示した. 血清 Fe、血清 Ca は、男女とも基準値内であったが、骨形成マーカーである BAP は、男女とも基準値より高値を示し、骨吸収マーカーである血清 NTx は、男性が基準値より高値であった.

骨代謝関連血液データと骨密度との関連性について、Pearson の相関係数により検定を行った (表 2). 血中の微量元素と骨密度の関連は、血清 Fe は、SOS, TI, OSI とともに正の相関関係を認めしたが、血清 Ca は、関連性を認めなかった. 骨形成マーカーと骨密度は、BAP が SOS, TI, OSI と正の相関関係を認めた. 図 1 が示すように、血清 Fe と BAP との関連性は、弱い正の相関関係 ($r = 0.154$, $p < 0.01$) を認めしたが、血清 Fe と血清 NTx は、有意な相関関係を認めなかった ($r = 0.058$, $p = 0.491$). また血清 Fe と鉄推定摂取量についても、有意な相関は認められなかった (図 2). その他、骨形成に必要な微量栄養素として、カルシウム (Ca)、ビタミン D (VD) の推定摂取量 (Mean ± SD) は、Ca が全体 499.9 ± 592.8 mg/日、男性 534.6 ± 758.0 mg/日、女性 457.4 ± 176.2 mg/日、VD が全体 7.0 ± 11.5 μg/日、男性 7.3 ± 12.6 μg/日、女性 6.7 ± 10.1 μg/日であった. Ca の推定摂

取量と血清 Ca は、有意な関連性を認めなかった ($r = 0.065$, $p = 0.421$). また VD の推定摂取量と OSI についても有意な関連性は認められなかった ($r = -0.040$, $p = 0.299$). 血清 Fe と血清 Ca については、弱い正の相関関係 ($r = 0.158$, $p < 0.05$) を認めた (図 3).

血清 Fe の平均値と標準偏差から、男性は、 $78.20 \mu\text{g/dL}$ 未満を低値群、 78.20 以上 $153.58 \mu\text{g/dL}$ 以下を標準群、 $153.58 \mu\text{g/dL}$ を超える高値群、女性は、 $53.27 \mu\text{g/dL}$ 未満を低値群、 53.27 以上 $137.27 \mu\text{g/dL}$ 以下を標準群、 $137.27 \mu\text{g/dL}$ を超える高値群の 3 群に分類し、骨密度について 3 群間の比較を行った (図 4). 男性の OSI ($\times 10^6$) は、低値群 3.38 ± 0.44 、標準群 3.57 ± 0.45 、高値群 3.44 ± 0.45 で有意差を認めた ($p < 0.01$). また骨密度を反映する超音波伝播速度 (SOS) は、低値群 1607.90 ± 33.4 m/sec、標準群 1625.54 ± 32.4 m/sec、高値群 1623.59 ± 32.4 m/sec で有意差を認め ($p < 0.001$), 骨量を反映する TI は、低値群 1.30 ± 0.13 、標準群 1.35 ± 0.13 、高値群 1.30 ± 0.14 ($p < 0.05$) で有意差を認めた. 女性の OSI は、低値群 2.92 ± 0.36 、標準群 3.12 ± 0.41 、高値群 3.14 ± 0.43 で有意差を認め ($p < 0.001$), SOS は、低値群 1584.64 ± 31.61 m/sec、標準群 1605.27 ± 29.26 m/sec、高値群 1610.67 ± 31.14 m/sec, TI は、低値群 1.16 ± 0.10 、標準群 1.21 ± 0.13 、高値群 1.21 ± 0.14 で、いずれも有意差を認めた ($p < 0.001$ および $p < 0.01$).

表1 対象の属性と測定結果

Mean±SD	男性	n	女性	n	全体
年齢(歳)	19.6±0.0	847	19.5±0.0	674	19.6±1.1
身長(cm)	172.9±6.3	549	159.7±5.8	501	166.6±9.0
体重(kg)	68.3±10.4	549	54.0±6.6	489	61.5±11.4
BMI(kg/m ²)	22.8±3.0	427	21.1±2.1	448	22.0±2.7
血清Fe(μg/dL) ※1	115.7±37.3	258	93.2±42.0	257	104.6±41.3
血清Ca(mg/dL) ※2	9.7±0.3	99	9.6±0.3	64	9.6±0.3
BAP(μg/L) ※3	34.4±10.8	133	23.2±7.0	308	26.6±9.8
血清NTx(nmol BCE/L) ※4	19.1±5.3	58	13.5±4.9	86	15.7±5.7
鉄推奨摂取量(mg/日)	10.2±19.8	716	8.4±5.0	582	9.4±15.1
SOS(m/sec)	1618.38±33.57	325	1618.65±41.24	403	1618.53±37.99
TI	1.32±0.13	325	1.17±0.12	403	1.24±0.15
OSI(×10 ⁶)	3.47±0.45	325	3.06±0.39	403	3.25±0.46

※1 基準値:M54~200 F48~154(μg/dL)

※2 基準値:8.5~10.2(mg/dL)

※3 基準値:M3.7~20.9 閉経前F2.9~14.5 閉経後F3.8~22.6(μg/L)

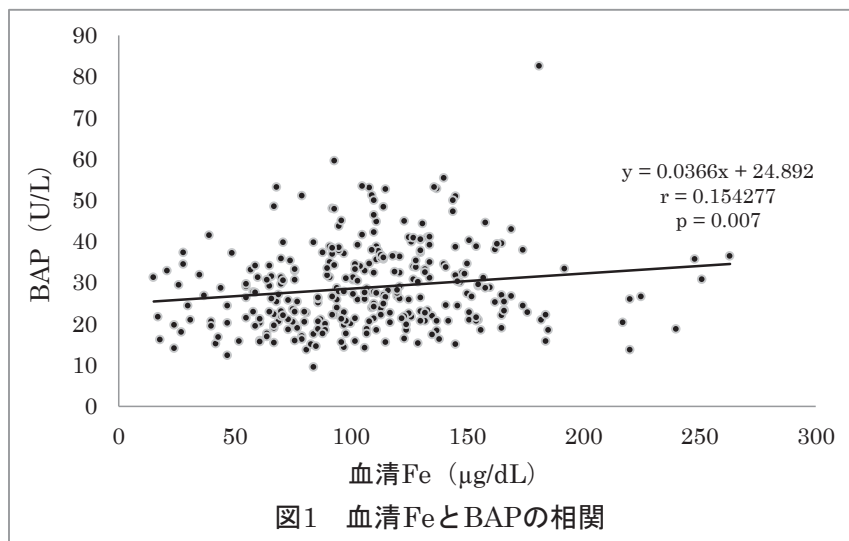
※4 基準値:M9.5~17.7 閉経前F7.5~16.5 閉経後F10.7~24.0(nmol BCE/L)

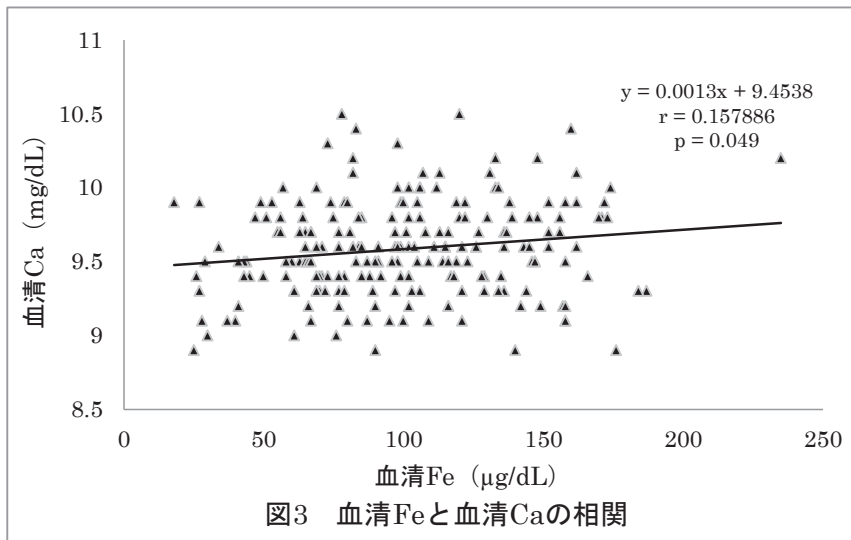
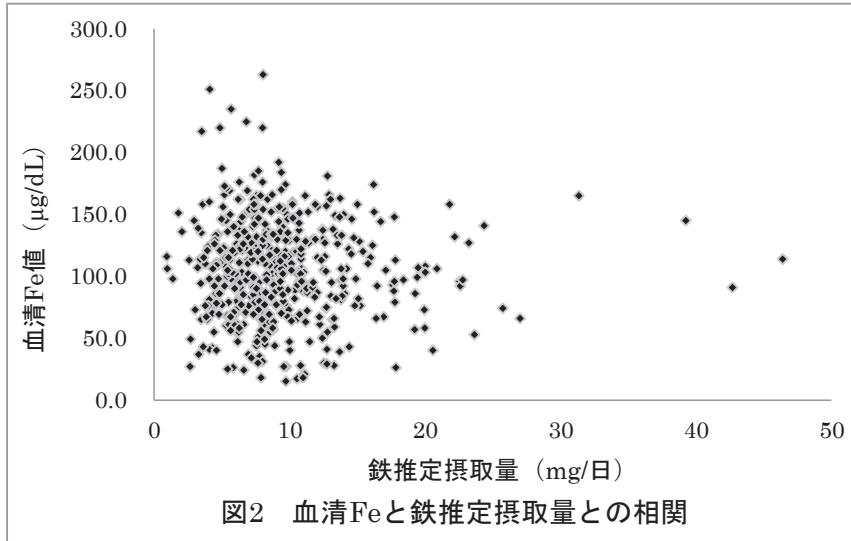
※1~4の基準値は、株式会社SRLの値を参考とした。

表2 骨代謝関連の血液測定値と骨密度(超音波法)との関連性

Pearsonの相関係数(r)		血清Fe	血清Ca	BAP	血清NTx
SOS	r	0.590 **	0.020	0.597 ***	0.056
	n	764	88	816	128
TI	r	0.580 **	0.003	0.584 ***	0.181
	n	764	88	816	128
OSI	r	0.581 **	0.004	0.585 ***	0.148
	n	764	88	816	128

*** : p<0.001 ** : p<0.01





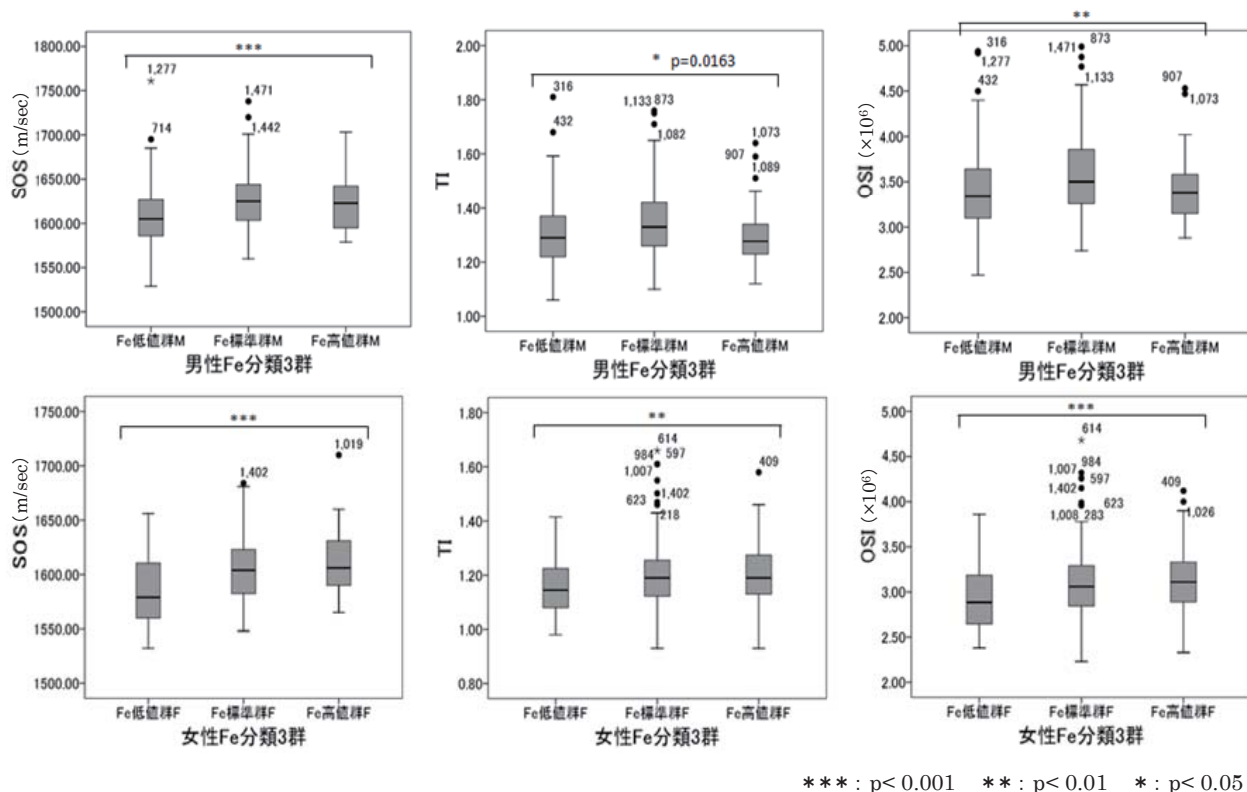


図4 血清 Fe 分類 3 群における骨密度の比較

IV. 考察

1. 体格，骨代謝関連栄養素の摂取量および骨密度

調査当時の 2010 年国民健康・栄養調査の資料⁵⁾を基に対象者の身長，体重，BMI の平均値を比較すると，20 歳の男性の場合，身長 $171.0 \pm 6.3\text{cm}$ ，体重 $61.8 \pm 13.2\text{kg}$ ，BMI (20 ~ 29 歳) $22.33 \pm 3.68\text{kg/m}^2$ ，女性の場合，身長 $159.5 \pm 7.5\text{cm}$ ，体重 $55.0 \pm 14.1\text{kg}$ ，BMI (20 ~ 29 歳) $20.37 \pm 3.16\text{kg/m}^2$ で，ほぼ平均的な体格である。また 2007 年国民健康・栄養調査⁶⁾の資料から，骨代謝に関連した栄養素摂取量 (20 ~ 29 歳) については，男性の場合，鉄 $7.4 \pm 2.8\text{mg/日}$ ，Ca $452 \pm 243\text{mg/日}$ ，VD $6.2 \pm 7.7\mu\text{g/日}$ で，女性の場合，鉄 $6.2 \pm 2.5\text{mg/日}$ ，Ca $407 \pm 230\text{mg/日}$ ，VD $6.1 \pm 7.3\mu\text{g/日}$ であった。本調査結果と比較すると，鉄，Ca，VD の推定摂取量は，男女とも本調査

の対象者の方が多く摂取している。厚生労働省の日本人食事摂取基準 2010 年版⁷⁾ (18 ~ 29 歳) によると，鉄の推奨量は，男性 7.0mg/日 ，女性月経なし 6.0mg/日 ，月経あり 10.5mg/日 ，Ca の推奨量は，男性 800mg/日 ，女性 650mg/日 ，VD の目安量は，男女 $5.5\mu\text{g/日}$ である。摂取基準と比較した場合，鉄，VD は摂取基準を満たしているが，Ca については，男女とも少ない状況であった。

骨密度については，ALOKA 社の調べ⁸⁾による 20 歳の OSI 平均値 $2.71 (\times 10^6)$ (SD=0.26) と比較すると高値であった。

2. 血清 Fe と骨密度，骨代謝マーカーとの関連

本調査では，血清 NTx と血清 Fe については有意な関連性を示さなかったが，血清 Fe と超音波法による骨密度 (SOS, TI, OSI) および BAP とに正の相関性を示し，鉄が骨代謝における骨形成に関与している可

能性も示唆された。I型コラーゲンは、破骨細胞で産生された酵素であるカテプシンKによって分解される。NTxは、I型コラーゲンがカテプシンKによって分解された際に、血中に放出されたN末端のテロペプチドである。NTxは、骨吸収状態を反映し、骨密度の低下とは負の相関を示す⁹⁾。骨を構成するI型コラーゲンは、骨芽細胞が産生する主な骨基質タンパクで骨基質の約90%を占める。繊維状の蛋白質であるコラーゲンは、三本鎖構造を形成し、ヒドロキシプロリンやヒドロキシリジンが構成アミノ酸として含まれる^{10) 11)}。ヒドロキシプロリンやヒドロキシリジンは、水酸化酵素であるプロリンヒドロキシラーゼやリジンヒドロキシラーゼによってプロリンやリジンに水酸基が1つ付加されたアミノ酸である¹²⁾。これらの水酸化酵素は、活性部位に補因子である鉄を必要とし、プロリン残基またはリジン残基を水酸化する際にビタミンC(アスコルビン酸)を補酵素とする。水酸化酵素の活性部位の鉄は、ビタミンCによって還元状態(Fe^{2+})に保たれている^{13) 14)}。

アルカリホスファターゼは(ALP)は、細胞膜に存在する糖タンパク質で、リン酸エステルを無機リンとアルコールに分解する酵素であり、小腸、肝臓、腎臓、胎盤、骨組織などで生産される。骨は、コラーゲンとリン酸カルシウムの結晶(ヒドロキシアパタイト)から成り、リン酸は骨芽細胞から分泌されるピロリン酸塩から分解されて生成される。骨組織に存在するBAPは、ピロリン酸を加水分解する働きがあり、骨代謝回転の亢進した海綿体の骨量と相関するとされる^{15) 16)}。骨芽細胞の増殖と分化におけるコラーゲン分子の機能の研究では、ビタミンCの誘導体であるアスコルビン酸2-リン酸(Asc 2-P)を用いてヒト上皮由来線維芽細胞(MG-63)を培養した結果、コラーゲンの合成を促進し、さらにALPを上昇させたと報

告している¹⁷⁾。以上から、血清FeとBAPとに正の相関関係を示した仮説として、骨芽細胞が産生するコラーゲンの成熟過程において、プロリンやリジンの水酸化反応における酵素の補因子としての鉄の役割が推察された。またこれらの水酸化酵素は、ビタミンCを補酵素とし、鉄が活性部位の一部として働いていると考えられた。しかし、相関係数が低いことから、鉄の主な供給源については血清Fe以外の骨髄、肝臓、脾臓などの貯蔵鉄からの利用が推察された。

3. ビタミンDの水酸化反応におけるシトクロムP450

本調査では、ビタミンDの推定摂取量と骨密度との関連性は認められなかったが、ビタミンDは、カルシウムやリンなどの代謝や恒常性の維持、骨代謝に関与している。脂溶性ビタミンであるビタミンDは、ビタミンD₂とビタミンD₃があり、プロビタミンD₂(エルゴステロール)とプロビタミンD₃(7-デヒドロステロール)が紫外線照射により生成される。ビタミンD₃は、肝臓で酵素の働きで25位が水酸化され、25-ヒドロキシビタミンD₃(25-OH-D₃)に代謝される。さらに腎臓で1 α 位が水酸化酵素によって活性型のビタミンD₃である1,25-ジヒドロキシビタミンD₃[1,25-(OH)₂D₃]に変換される。活性型ビタミンD₃は、腸管からカルシウムの吸収を促進し、骨からのカルシウムの溶出と骨へのカルシウムの沈着を調整して血中のカルシウム濃度を維持する働きがある^{18) 19)}。ビタミンDの水酸化反応における酵素は、シトクロムP450(CYP)と呼ばれるヘム蛋白質で、プロトヘムを配合族にもち、脂溶性の基質を水に溶解しやすい形に変換する働きがある²⁰⁾。1,25-ジヒドロキシビタミンD₃の産生は、P450ファミリーに属する水酸化酵素が関与し、25位水酸化酵素(CYP27A1)、1 α 位水酸化酵素(CYP27B1)および24

位水酸化酵素 (CYP24A1) の3つのヘム蛋白質である²¹⁾。P450は、水酸化反応において1代謝回転を行うために2個の電子が必要であり、酵素の活性中心には鉄が配置されている²²⁾。ラットへの鉄欠乏食投与と骨代謝の研究²³⁾において、鉄欠乏食投与のラットは、骨密度、骨塩量、骨強度が低下するとともに、血清中の活性型ビタミンD濃度の低下も認められている。また骨形成関連遺伝子のmRNA発現量が低下することと、小腸カルシウム吸収に関わるmRNA発現量が低下することにより、骨密度が低下することが示唆されたと報告している²⁴⁾。これらから、鉄がビタミンDの水酸化反応における酵素であるP450の活性中心として働き、腸管からのカルシウムの吸収やカルシウム濃度を調整する活性型ビタミンD₃の補因子として位置づけられると考えられた。

今後の課題として、水酸化された25-OH-D₃と1,25-(OH)₂D₃の血中濃度を測定し、骨密度との関連性について検討が必要である。

4. 破骨細胞におけるミトコンドリアの鉄の需要

骨組織は、骨吸収と骨形成を繰り返えすリモデリングにより骨の強度を保っている。このリモデリングは、造血系細胞由来の破骨細胞と間葉系細胞由来の骨芽細胞の働きによって行われる。破骨細胞は、骨組織にのみ存在しマクロファージに類似した多核巨細胞で、骨表面にプロトンを放出し、またプロテアーゼを分泌する。造血幹細胞由来の前駆細胞が分化し前破骨細胞が形成され、骨芽細胞または骨基質表面上で融合し多核細胞となり活性化される。分化し活性化された成熟破骨細胞は、骨吸収が活発で極性を示し、骨表面に接した波状縁 (ruffled border) とそれを環状に取り込む明帯 (clear zone) と呼ばれるシールを形成する。破骨細胞は、液胞に存在するV型のプロトンポンプH⁺-ATPase

を波状縁の細胞膜に発現し、プロトンを細胞外に放出することで骨表面を酸性化し、骨のミネラル成分を溶解する。さらにリソソームに存在するシステインプロテアーゼであるカテプシンKは、破骨細胞で産生され、I型コラーゲンを分解する働きがある^{25) 26)}。このような破骨細胞の活動には、高いエネルギーを必要とし、破骨細胞内にはミトコンドリアが多く存在している²⁷⁾。破骨細胞の分化過程における遺伝子発現解析を行った実験では、ミトコンドリアの呼吸鎖を構成するタンパク質をコードする遺伝子の大部分が発現上昇し、これにより酸化的リン酸化が盛んに行われ、ATPが多量に産生されていることが示唆されたと報告している²⁸⁾。このATP産生における呼吸鎖電子伝達系は、ミトコンドリア内膜に存在し、呼吸鎖複合体I (NADH-キノン酸化還元酵素)、II (コハク酸脱水素酵素)、III (シトクロムbc1)、IV (シトクロムc酸化酵素)、V (ATP合成酵素) によって構成される²⁹⁾。ミトコンドリア内膜の内側と外側のプロトン濃度の勾配によりATPを合成しているが、呼吸鎖複合体のI、III、IVは、プロトンポンプの働きがあり、またミトコンドリア呼吸鎖の複合体IIIとIV間の電子伝達は、シトクロムcが関与している³⁰⁾。シトクロムcは、c型ヘム (Fe²⁺とポルフェリン錯体) の構造を持つ電子伝達タンパク質である³¹⁾。仮説として、鉄は、シトクロムcを構成する非タンパク質である補助因子として働くことから、破骨細胞が活性化され、骨代謝が盛んになるとエネルギー需要が高まり、電子伝達タンパクであるシトクロムcの発現が上昇し、それに伴い鉄の需要も増加すると考えられる。NTxは、骨吸収マーカーであり破骨細胞の活動性を示すが、今回の調査では血清Feと血清NTxとに明らかな関連性が得られなかった。このことは、トランスフェリンと結合した状態の血清Feが破骨細胞の活動性に直接的関与は大きくないこと

を示唆していると考えられ、鉄が他から供給されることが推察された。今後の課題として貯蔵鉄を反映する血清フェリチンと血清 NTx との関連性を検討する。

5. 鉄代謝と骨代謝の検討の必要性

食事由来の鉄は、ヘム鉄と非ヘム鉄があり、十二指腸で吸収される。金属トランスポートにより腸上皮細胞内に取り込まれる³²⁾。取り込まれた鉄は、フェロポーチンによって血管腔内に排出されトランスフェリンにより利用器官に運搬される。生体内の鉄の総量は 3～4g であり、その 70% がヘモグロビン鉄として利用される。残りの 30% がミオグロビン、電子伝達系、代謝酵素の補欠分子であるヘム鉄としてミトコンドリアで利用される^{33) 34)}。本調査では、血清 Fe と鉄推定摂取量に明らかな関連性は認められなかったが、その理由として、鉄推定摂取量は、食品の種類、量をもとに算出されるため、食事調査の正確性に左右されることが考えられる。また食事から摂取する鉄の 10～15% 程度が吸収され体内に取り込まれ、赤血球のヘモグロビンに利用される鉄は、20～25mg とされ、食事由来の吸収鉄は、1～2mg 程度で、残りは老廃物として処理された赤血球由来の鉄が再利用されると考えられている³⁵⁾。血清 Fe 分類 3 群間の骨密度の比較では、女性の血清 Fe が高い群は、OSI, SOS, TI が高くなる傾向にあったが、男性は、血清 Fe 高値群であっても OSI, SOS, TI の高まる傾向は見られなかった。女性の場合、鉄は骨の強度やしなやかさを高める重要因子と考えられる。血清 Fe は、血清中のトランスフェリンと結合した状態で、これが血清 Fe として測定される。体内の鉄のほとんどがヘモグロビンとして存在し、その他は、肝臓や脾臓でフェリチンと結合して貯蔵鉄として蓄えられている³⁶⁾。閉経前の女性は、月経や妊娠、授乳などで鉄を失いやすく、鉄が不足した際にこの貯蔵鉄が

利用される。閉経後の女性の骨密度と影響因子についての先行研究では、80 歳以上で鉄摂取量と骨密度に高い正の相関関係を認めている³⁷⁾。一方、鉄欠乏状態のラットでは、骨密度低下を示す研究報告³⁸⁾はあるが、ヒトを対象とした臨床報告はない。ヒトの生体内の鉄不足状態における貯蔵鉄の骨代謝への利用とメカニズムについては、ほとんど解明されていなく、おそらくヒトの場合は、体内の鉄が増えることにより骨密度が増加することはあっても、血清 Fe が減少しても貯蔵鉄が利用されることにより顕著な骨量の低下には至らないと推察する。

今後の研究課題として、血清 Fe、血清トランスフェリン濃度である TIBC (総鉄結合能)、血清中の鉄飽和度 (血清鉄/TIBC × 100)、貯蔵鉄を反映する血清フェリチンと骨代謝について性差による検討が必要である。

V. 結論と今後の研究課題

- 1) 血清 Fe 濃度依存性に骨密度および骨形成マーカー (BAP) が極わずかに高まることを示された。鉄は、骨基質であるコラーゲンの形成過程において水酸化酵素の補因子として働き、またこの水酸化酵素は、ビタミン C を補酵素とし、活性部位の一部として鉄が働いていると考えられ、血清 Fe 以外からの鉄の供給が考えられ、貯蔵鉄からの利用が推察された。
- 2) ビタミン D の推定摂取量と骨密度との相関関係は認められなかった。しかし鉄は、ビタミン D の水酸化反応における酵素であるシトクロム P450 の活性中心として働き、活性型ビタミン D₃ の補因子として位置づけられると考えられた。

今後の課題として、25-OH-D₃ および

1,25-(OH)₂D₃の血中濃度と骨密度との関連性について検討する必要がある。

3) 血清 Fe と血清 NTx とに関連性が認められなかったことから、トランスフェリンと結合した状態の血清 Fe は、破骨細胞の活動性に直接的関与しないことを示唆していると考えられた。しかし鉄は、破骨細胞に存在するミトコンドリアの電子伝達系におけるシトクロム c を構成する補因子として働き、破骨細胞が活性化され、エネルギー需要の高まりとともに鉄の需要も増加すると考えられ、血清 Fe 以外に貯蔵鉄と血清 NTx との関連性について検討する必要がある。

4) 男性は、血清 Fe 高値群であっても OSI, SOS, TI の高まる傾向は見られなかったが、女性の血清 Fe が高い群は、OSI, SOS, TI が高くなる傾向にあり、鉄は骨の強度やしなやかさを高める因子と考えられた。

今後の課題として、血清 Fe, TIBC, 血清鉄飽和度、血清フェリチンについて測定し、貯蔵鉄の骨代謝への関与について男女別に検討する必要がある。

VI. 謝辞

本研究調査にあたり、協力いただいた A 大学及び A 短期大学の学生の皆様に厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 児玉浩子, 小川英伸, 佐藤恭弘 他: 微量元素の役割と代謝の概要. 栄養・評価と治療, 31-3: 196~199, 2014
- 2) 池田恭治: 骨粗鬆症にかかわるミトコンド

- リア. 医学のあゆみ, 232-6: 753~756, 2010
- 3) 勝間田真一: 骨代謝に及ぼす食事中ミネラルの影響に関する分子栄養学的研究. 科学研究費補助金研究成果報告書, 2011
- 4) 岡部修一: 肥満の管理と生体電気インピーダンス法. 設計工学, 38: 465~469, 2003
- 5) 厚生労働省健康局がん対策・健康推進課: 平成 22 年国民健康・栄養調査報告 第 2 部 身体状況調査の結果. 88~90, 2012
- 6) 平成 19 年国民健康・栄養調査報告 第 1 部 栄養素等摂取状況調査の結果. 72~105, 2010
- 7) ALOKA 株式会社: 女性の音響的骨評価値 (OSI) の年齢別標準値早見表. 超音波骨評価装置 AOS-100 取扱説明書. 9~10, 2005
- 8) 厚生労働省健康局: 日本人の食事摂取基準 2010 年版. 218~226, 2009
- 9) 濱野高行: NTX による骨代謝の新しい評価方法. 分子リウマチ, 4-2: 123~130, 2007
- 10) 星野真二郎, 井上聡, 大内尉義: 血中ならびに尿中 I 型コラーゲン N - telopeptide (NTx) の骨代謝マーカーとしての有用性に関する検討. 日本未病システム学会雑誌, 8-2: 248~250, 2002
- 11) 西義則, 内山進, 小林祐次: コラーゲンの三本鎖構造の熱安定性に及ぼす水和の効果. Netsu Sokutei, 3-4: 152~158, 2007
- 12) 佐藤健司: 第 5 回コラーゲン・コラーゲンペプチド. アンチ・エイジング医学, 11-2: 249~254, 2015
- 13) 大塚恵, 荒川信彦: (2) コラーゲン合成におけるビタミン C の役割. Vitamins(Japan), 73-2: 99~101, 1999
- 14) 竹内靖博: ビタミン C と骨. THE BONE, 22-1: 53~56, 2008
- 15) 尾上佳子, 太田博明: BAP による骨代謝の評価. 分子リウマチ, 4-2: 141~146, 2007

- 16) 太田博明：骨形成マーカー「骨型アルカリフォスファターゼ」測定の意義と測定方法に関する新たな進展. モダンメディア, 58-5 : 143~148, 2012
- 17) 前畑洋次郎：骨芽細胞の増殖と分化におけるコラーゲン分子の機能：骨コラーゲン代謝を標的とした骨粗鬆症治療の基礎的検討. 神奈川歯学, 47-1 : 43~48, 2012
- 18) 中屋豊, 宮本賢一：基礎栄養学. 97~98, 医歯薬出版株式会社, 2005
- 19) 須田立雄：骨形成と骨吸収及びそれらの調節因子 2 巻. 288~289, 廣川書店, 1995
- 20) 津島慶三：目で見る臨床検査 薬物代謝型 Cytochrome P450 と遺伝子多型. *vita*, 19-1 : 28~61, 2002
- 21) 藤島利江：シトクロム P450SCC によるビタミン D₃ の新たな代謝経路. ビタミン, 84-11 : 555~57, 2010
- 22) 安武義晃, 田村具博：微生物変換による活性型ビタミン D₃ の効率的生産—分子の改良から細胞膜改変までの包括 4 的アプローチ. *Synthesiology*, 4-4 : 222~229, 2011
- 23) 勝間田真一, 上原万里子, 鈴木和春：鉄欠乏食投与ラットの骨代謝に対する食餌中鉄投与の影響. *BIOMEDICAL RESEARCH ON TRACE ELEMENTS*, 18-2 : 163~163, 2007
- 24) 3) 再掲
- 25) 須田立雄：骨形成と骨吸収及びそれらの調節因子 1 巻. 161~178, 廣川書店, 1995
- 26) 久木田明子, 菖蒲池健夫, 久木田敏夫：破骨細胞の分化と機能を制御する転写因子の役割. 生物と化学, 50-7 : 488~497, 2012
- 27) 池田恭治：骨粗鬆症の成因と骨代謝研究の進歩 骨吸収・形成とミトコンドリア機能 (解説 / 特集). 日本臨牀, 69-7 : 1203~1208, 2011
- 28) Kiyooki Ishii, Toshio Fumoto, Kazuhiro Iwai, et al: Coordination of PGC-1 β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. *Nature Medicine*, 15: 259~266, 2009
- 29) 島田悟, 月原富武：ミトコンドリア内膜における呼吸鎖複合体間相互作用. 実験医学, 32-10 : 1582~1586, 2014
- 30) 池田和博, 堀江公仁子, 井上聡：ミトコンドリア呼吸鎖スーパー複合体形成因子 COX7RP の骨における役割. オステオポローシス・ジャパン, 22-1, 59~62, 2014
- 31) 山本泰彦, 照井教文, 長谷川淳 他：電子伝達タンパク質シトクロム c の熱安定性と機能調節の分子構造 生命現象の化学的理解を目指して. 化学と生物, 41-3 : 191~197, 2003
- 32) 橋本彩子, 辻徳治, 逸村直也 他：消化管における必須微量元素の吸収—トランスポーターによる制御機構—. *Trace Nutrients Research*, 28 : 89~94, 2011
- 33) 武田有紀子, 岩井一宏：生体の鉄代謝調節機構. 日本臨牀, 74-7 : 1094~1102, 2016
- 34) 張替秀郎：鉄代謝研究の進歩と鉄関連貧血. 臨床病理, 58-12 : 1211~1218, 2010
- 35) 張替秀郎：鉄代謝—最近の知見—. 日本内科学会誌, 102-10 : 2699~2704, 2013
- 36) 張替秀郎：鉄代謝と鉄欠乏性貧血—最近の知見—. 日本内科学会誌, 104-7 : 1383~1388, 2015
- 37) 宮島多映子, 鶴山治, 桐村智子：閉経後の日本人女性の骨密度に影響をおよぼす要因. 日本看護研究学会雑誌, 25-5 : 97~107, 2002
- 38) Shin-ichi Katsumata, Rie Tsuboi, Mariko Uehara: Dietary Iron Deficiency Decrease Serum Osteocalcin Concentration and Bone Mineral Density in Rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70-10, 2547~2550, 2006

The Involvement on Iron in Bone Metabolism

This study aimed to investigate the role of iron in bone metabolism. Serum Fe levels, bone density (ultrasonic wave method), iron intake, and expression levels of bone metabolism markers BAP and serum NTx were assessed in 1674 short-term college students (957 male; 712 female). Serum Fe levels were significantly correlated with speed of sound (SOS), transmission index (TI), and the osteo-sono assessment Index (OSI). Three groups were formed on the basis of mean \pm standard deviation values of serum Fe: a low-value group, a standard group, and a high-value group; furthermore, SOS, TI, and OSI were compared in a sex-dependent manner (Kruskal-Wallis official approval). SOS, TI, and OSI values were higher in men in the standard group and in women in the high-value group, compared to those in other groups. In osteoclasts, Fe was considered to function as cofactor of hydroxylase of collagen formation and in the activation of vitamin D metabolism; however, the possibility that stored Fe participates in bone metabolism was considered along with the direct participation of serum Fe, in combination with transferrin.

Key words: serum Fe, bone density, cofactor, mitochondria, cytochrome