

## Sideroblast に関する研究

## 第三編

## 赤芽球と鉄代謝

(本論文要旨は第18回日本血液学会総会に於いて発表した)

岡山大学医学部平木内科(主任・平木 潔教授)

助手 木村 郁 郎

〔昭和32年7月4日受稿〕

## 内 容 目 次

第1章 緒 言	第4節 亢進せる造血機能を抑制せる状態に於ける鉄剤投与
第2章 実験材料並に実験方法	第5節 亢進せる造血機能の回復せる状態に於ける鉄剤投与
第3章 実験成績	第6節 鉄欠乏状態に於ける鉄剤投与
第1節 正常状態に於ける鉄剤投与	第4章 総括並に考按
第2節 造血機能低下状態に於ける鉄剤投与	第5章 結 論
第3節 造血機能亢進状態に於ける鉄剤投与	

## 第1章 緒 言

近年漸く赤血球系の鉄代謝について多大の関心が寄せられ、既に第一編の冒頭に於いて述べた如く、諸々の角度より之に対し検討が試みられ様としている。而して之等の研究はその大半が末梢血液を対象とするものであり、骨髓の赤芽球自体を直接取扱つた報告は極めて僅かに散見するに過ぎない。然しながら最近の放射性鉄を用いての、殊にラジオオートグラフィーによる研究には劃期的なものがあり、この新しい方法に基いて華々しい局面が展開され様としている現状である。即ち Austoni<sup>19)</sup>、Lajtha<sup>20)</sup>及び木村<sup>21)</sup>、湯浅<sup>22)</sup>等により in vivo 或は in vitro に於いて赤芽球の鉄摂取に関し進められている検索は之を示すものであり、興味ある新知見として注目される所である。然しこの方法に於いてすら赤芽球に於ける非ヘミン鉄の問題となると、その解明には極めて不十分であり、この非ヘ

ミン鉄の分野は実に現在その大部分がなお未解決のまま残されている。ここに赤芽球中の可染性鉄の研究が漸次擡頭し、Kaplan<sup>22)</sup>により血清鉄との關聯性が指摘された現在、この可染性鉄の追求はラジオオートグラフィーの場合と異り、その対象が非ヘミン鉄であり、その動向を刻明に描出し得るものとして、或は又赤芽球の鉄代謝のうち之迄殆んど未知に属していた非ヘミン鉄相につき新たなる見解を得るものとして高く評価さるべきである。

私は前二編を通じ可染性鉄を有する赤芽球、即ち Kaplan<sup>22)</sup>の命名せる Sideroblast の本態に関し諸種の検討を重ねた結果、この赤芽球鉄と称する鉄顆粒が鉄の代謝に於いて極めて重大なる意義を有する事を認めた。即ちこの赤芽球鉄は血清鉄より血色素合成への利用過程に存在するという事、従つて赤芽球に於ける鉄の供給と利用との間に存在し、而して両者間の平衡状態如何に依存するという事である。然しながら個々の赤芽球に於ける鉄撰

取の問題に関しては既に示唆せる如く赤芽球自体の状態の関与が主体性を有している様である。

本編に於いては更に諸種の状態変化を惹起せる家兎に鉄剤を投与し、Sideroblastを検索する事により、時間的経過に於ける赤芽球の鉄摂取より鉄利用に至る間の非ヘミン鉄の態度を検討し、而して鉄代謝の主流の上存在する赤芽球を中心とした鉄の動きを観察し、放射性鉄による諸家の結果とも比較検討を行った。なお鉄剤投与により惹起されるSideroblastの変動については既にKaplan<sup>32)</sup>及び私の第一編に於ける貧血患者についての研究に示す所であるが、本編に於いては動物によりその不備なる点の補足をも兼ねた。

## 第2章 実験材料並に実験方法

### 実験材料

家兎を以下記述する諸状態となし実験に供した。

1) 正常状態：体重2kg前後の白色雄性家兎について血液像の正常範囲のものを選び実験に使用した事は、第二編に於ける正常家兎の場合と同様である。

2) 造血機能低下状態：本状態の招来にはレントゲン照射を用いた。即ち第二編と同様の照射装置及び照射条件に於いて200r. 1回全身照射を行い、而して後12時間放置して実験に使用した。

3) 造血機能亢進状態：本状態の招来には瀉血を用いた。即ち第二編に於ける急性瀉血と同様 pro kg 20cc 1回瀉血を実施し、3日放置後網赤血球の著増を認める時期を実験に使用した。

4) 亢進せる造血機能を抑制せる状態：

3) の瀉血による造血機能亢進状態に於いて12時間前2)と同様に200r.照射を行い、造血機能亢進状態に於ける亢進機能を抑制し、然る後実験に使用した。

5) 亢進せる造血機能の回復せる状態：3)と同様の瀉血を実施した後2週間放置し、亢進せる造血機能殆んど回復し網赤血球正常に

復すもなお軽度ながら貧血の存在する状態に於いて実験に使用した。

6) 鉄欠乏状態：pro kg 10cc 連続5回瀉血後鉄欠乏の食餌にて2週間飼育し、造血機能亢進状態回復せるも5)に比して鉄欠乏高度なる状態となして実験に使用した。なお鉄欠乏食餌は食品標準成分表<sup>118)</sup>(日本栄養士会編)に於いて鉄含有量の比較的少い野菜類(Fe 約0.5mg/100g以下)を用いた。

### 実験方法

上述せる諸状態の家兎にグルコン酸第二鉄の形で鉄 pro kg 20mg の大量を家兎耳静脈より注射し、その後主として6, 12, 24, 48時間目に時間置頻回両側大腿骨より左右交互に穿刺による骨髓吸引を行い、更に5日目に瀉血死せしめて大腿骨骨髓を取出し骨髓押捺により、順次骨髓塗抹標本を作製し、然る後Kaplan<sup>32)</sup>の方法に準拠してSideroblastの検出を行った。なおSideroblastの検出法は第一編に於いて、又骨髓吸引及び押捺法は第二編に於いて詳述せるため、此処では之を省略する。而して頻回穿刺による骨髓の損傷を最小限度に止めるため、吸引量は第二編と同様に少量とし、又穿刺は左右交互に行つた他、穿刺部位は約1cmの間隔を置いた。又血清鉄量の測定も前編同様の方法に従つて実施し、更に末梢血液について血色素量(ザーリー氏法)、赤血球数及び網赤血球数の算定をも行つた。

この際対照には鉄剤投与を行なわないものを取り、上記同様の検索を実施した。

## 第3章 実験成績

### 第1節 正常状態に於ける鉄剤投与 (第1表, 第1図)

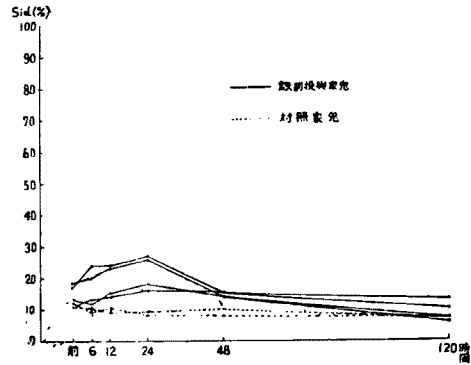
正常家兎に鉄剤投与を行つた場合のSideroblastは対照に比し軽度に増加せるも、決して著明な増加を示さなかつた。即ち投与後6時間より増加の傾向を有し、ほぼ24時間を頂点とする軽度の上昇を全例に認めたに過ぎず、又48時間では大体原値に復し、更に5日後にはやや減少傾向を有した。血清鉄量はSidero-

第1表 正常状態に於ける鉄剤投与

家 番 号 体 重 (kg)	時 間 的 経 過	Sideroblast(%)				血 清 鉄 量 ( $\gamma$ %)	血 色 素 量 (%)	赤 血 球 数 (万)	網 球 赤 血 数 (%)	
		I a 型	I b 型	II 型	III 型					総 計
No. 1	前	17				270	86	548	12	
	後	6	2			24				
	〃	12	2			24				
	〃	24	1			27	146			
	〃	48	1			15	68	475	17	
2.1	〃	120	13			13	153	74	468	18
	前	11				11	175	80	555	6
	後	6	1			13				
	〃	12	2			14				
	〃	24	2			16	103			
No. 2	〃	48	1			15		71	412	21
	〃	120	10			10	175	70	403	38
	前	16	2			18	116	87	502	18
	後	6				20				
	〃	12	1			23				
No. 3	〃	24	2			26				
	〃	48	1			14	120	72	498	19
	〃	120	7			7	152	84	496	35
	前	13				13	200	82	432	19
	後	6				12				
No. 4	〃	12				15				
	〃	24	1			18				
	〃	48	1			14	110	68	364	25
	〃	120	6			6	144	60	334	33
	前	12				12	170	85	505	13
No. 5	後	6				9				
	(対照) 〃	12				10				
	〃	24				8				
	〃	48				8	158	75	456	23
	〃	120				7	218	65	381	24
No. 6	前	10	1			11	132	79	417	21
	後	6				10				
	(対照) 〃	12	1			9				
	〃	24				9				
	〃	48				10	128	72	391	42
1.9	〃	120	7			7	170	60	331	48

blast が最高値を示す 24 時間後に既に原値以下の値を示している。末梢血液像は頻回なる骨髓穿刺の侵襲により可成り影響を受けているが、対照との間に特記すべき変化を認めない。又 Sideroblast の軽度増加により I b 型

第1図 正常状態に於ける鉄剤投与

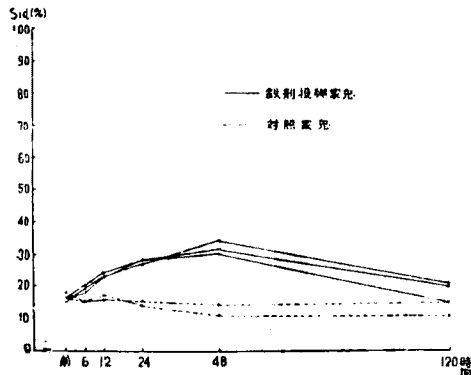


の出現が軽度に認められた。

第2節 造血機能低下状態に於ける鉄剤投与 (第2表, 第2図)

本状態に鉄剤投与を行つた場合、Sideroblast は対照に比して著明とはいえない迄も、正常状態の場合より幾分増加傾向が強く、中等度増加を示した。即ち投与後 6 時間より全例に増加傾向を認め、正常状態の場合より遅れて 48 時間後に増加の頂点を形成し、5 日後に至るもなお軽度の増加を示していた。血清鉄量は Sideroblast が最高値を示す 48 時間後に於いて正常状態の場合と異りなお投与前に比し可成り高値を示していた。又末梢血液像は前同様対照との間に特記すべきものなく、更に又 Sideroblast の増加により I b 型の増加及び II 型の少数出現を認めた。

第2図 造血機能低下状態に於ける鉄剤投与



第2表 造血機能低下状態に於ける鉄剤投与

家兎 番号 体重 (kg)	時間的 経過	Sideroblast(%)				血 清 鉄 量 ( $\gamma$ %)	血 色 素 量 (%)	赤 血 球 数 (万)	網 球 赤 血 数 (%)
		I	I	II	III				
		a	b	型	型				
No. 7	前	15				264	88	526	23
	後	6	18	1					19
	〃	12	20	3					23
	〃	24	19	8	1				28
	〃	48	26	4		330	78	415	20
1.9	〃	120	14	1		236	69	413	13
	前	16				226	98	593	16
	後	6	19	1					20
	〃	12	22	2					24
	〃	24	24	3	1				28
2.3	〃	48	24	5	2	338	85	496	8
	〃	120	18	2		210	68	352	25
	前	14	2			180	79	422	23
	後	6	15	3					18
	〃	12	18	4	1				23
No. 9	〃	24	22	4	1				27
	〃	48	27	6	1	292	62	333	15
	〃	120	17	4		184	65	381	64
	前	17	1			188	86	467	25
	後	6	14	1					15
No. 10 (対照)	〃	12	16						16
	〃	24	15						15
	〃	48	13	1		120	70	366	52
	〃	120	12	3		110	65	355	27
	前	15	1			206	82	455	18
No. 11 (対照)	後	6	15						15
	〃	12	16	1					17
	〃	24	14						14
	〃	48	11			164	71	362	20
	〃	120	11			152	63	370	32

第3節 造血機能亢進状態に於ける鉄剤投与(第3表, 第3図)

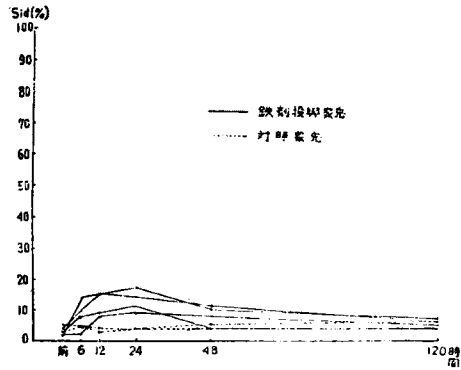
本状態に於いては第二編に示す如き Sideroblast の減少があり、之に鉄剤を投与した場合の Sideroblast は対照に比し軽度の増加を認めるに過ぎず、正常状態に於ける場合と同様か或はやや増加が強い程度であつた。即ち投与後6時間より上昇傾向を認め、一般に12時間後に於いて可成りの増加が見られ、4例中1例は既に12時間で、他の3例は24時間で

第3表 造血機能亢進状態に於ける鉄剤投与

家兎 番号 体重 (kg)	時間的 経過	Sideroblast(%)				血 清 鉄 量 ( $\gamma$ %)	血 色 素 量 (%)	赤 血 球 数 (万)	網 球 赤 血 数 (%)	
		I	I	II	III					
		a	b	型	型					計
No. 12	前	2				103	56	284	220	
	後	6	2						2	
	〃	12	8						8	
	〃	24	8	1		155			9	
	〃	48	8			8	54	295	143	
2.3	〃	120	4	1		195	60	374	33	
	前	4				89	60	321	103	
	後	6	10						10	
	〃	12	14	1					15	
	〃	24	16	1		111			17	
No. 13	〃	48	9	1		10	56	331	111	
	〃	120	7			7	146	60	356	100
	前	3				32	62	358	114	
	後	6	8						8	
	〃	12	9						9	
No. 14	〃	24	10	1					11	
	〃	48	4			136	74	391	106	
	〃	120	4			140	75	432	56	
	前	2				106	61	297	143	
	後	6	13	1					14	
No. 15	〃	12	15						15	
	〃	24	14						14	
	〃	48	11			110	60	330	144	
	〃	120	6			136	63	435	51	
	前	5				62	46	278	123	
No. 16 (対照)	後	6	5						5	
	〃	12	4						4	
	〃	24	4						4	
	〃	48	5			42	43	249	94	
	〃	120	6			92	48	308	90	
No. 17 (対照)	前	3				72	55	290	151	
	後	6	5						5	
	〃	12	3						3	
	〃	24	4						4	
	〃	48	4			70	48	284	132	
2.0	〃	120	4			112	54	315	96	

増加の頂点に達した。更に48時間、5日と次第に減少するも投与前の低値には達していない。血清鉄量は投与前に相当の減少があり、投与後は24、48時間に於いて増加傾向を有し、その後更に増加した。又末梢血液像に於いて

第3図 造血機能亢進状態に於ける鉄剤投与

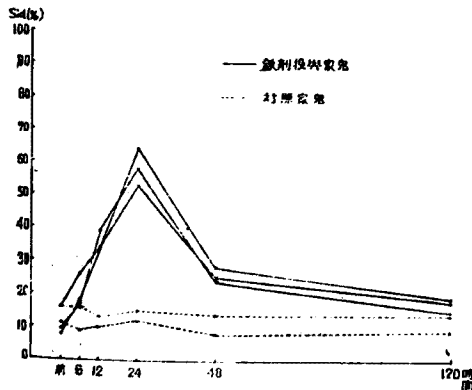


は対照に比してやや赤血球の増加傾向が強い。更之又 Sideroblast の時間的増加に伴い I b 型の出現が認められる傾向にある事は前同様であるが、その程度は低い。

第4節 亢進せる造血機能を抑制せる状態に於ける鉄剤投与 (第4表, 第4図)

本状態に於いては第3節の造血機能亢進状態の12時間前にレントゲン照射を行つており、この照射後12時間の本状態に於いて既に Sideroblast は造血機能亢進状態に比し増加が認められる。而して之に鉄剤投与を行つた場合、Sideroblast は対照に比して実に著明な増加を示した。即ち投与後6時間より可成りの増加が見られ、12時間では増加の一途を辿り、24時間にして顕著なる増加の頂点を形成し、更に48時間に於いてなお可成りの高値を留め、

第4図 亢進せる造血機能を抑制せる状態に於ける鉄剤投与



5日後にも投与前を軽度の上廻る値を示していた。血清鉄量は投与前に於いて既に造血機能亢進状態に比し明瞭なる増加を示しており、而して投与後48時間に於いてはなお投与前よりも高値を示し、更にその後は減少傾向を認め、又末梢血液像は対照との間に著変を認めない様である。更に Sideroblast はその増加に伴い I b 型、II 型の増加を認め、甚しきは III 型の出現を見た。

第4表 亢進造血機能を抑制せる状態に於ける鉄剤投与

家兎番号 体重 (kg)	時間的経過	Sideroblast(%)				血清鉄量 (γ%)	血色素量 (%)	赤血球数 (万)	網球赤血数 (%)	
		I a 型	I b 型	II 型	III 型					
No. 18	前	14	2			16	132	52	306	85
	後 6	21	5			26				
	12	28	6			34				
	24	42	17	4	1	64				
	48	21	6	1		28	152	53	302	67
2.3	120	15	4			19	138	50	303	39
	前	8				8	178	56	284	186
No. 19	後 6	17	1			18				
	12	27	6	1		34				
	24	39	12	2		53				
	48	23	2			25	206	58	313	99
2.1	120	16	2			18	190	61	317	90
	前	9				9	144	59	275	132
No. 20	後 6	15	2			17				
	12	25	11	3		39				
	24	38	16	4		58				
	48	20	4			24	194	51	306	96
	120	12	3			15	154	65	314	85
No. 21 (対照)	前	11				11	190	66	301	150
	後 6	8	1			9				
	12	10				10				
	24	12				12				
	48	8				8	186	62	292	41
2.0	120	9				9	132	60	346	40
	前	15	1			16	140	56	280	108
No. 22 (対照)	後 6	16				16				
	12	13				13				
	24	15				15				
	48	14				14	142	52	273	76
2.1	120	14				14	116	54	284	65

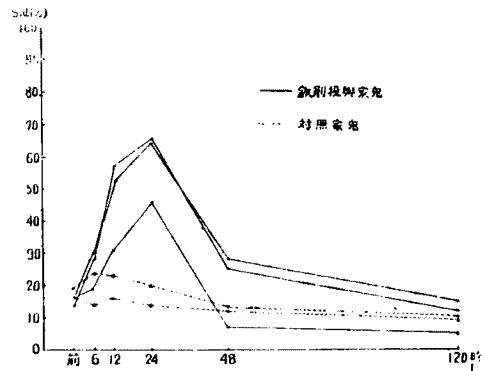
第5節 亢進せる造血機能の收復せる状態に於ける鉄剤投与 (第5表, 第5図)

本状態は第3節の瀉血後を2週間放置せる

第5表 亢進せる造血機能の收復せる状態に於ける鉄剤投与

家兎番号 体重 (kg)	時間的経過	Sideroblast(%)				血清鉄量 (γ%)	血色素量 (%)	赤血球数 (万)	網球赤血数 (%)
		I a 型	I b 型	II 型	III 型				
No. 23 2.2	前	13	1			186	76	386	10
	後	6	23	5					
	〃	12	37	13	7				
	〃	24	42	16	7				
	〃	48	18	4	3	300	78	403	41
No. 24 1.7	前	15	1			214	55	354	16
	後	6	16	2	1				
	〃	12	26	3	2				
	〃	24	32	11	3				
	〃	48	7			152	53	389	97
No. 25 2.4	前	15	1			198	78	455	16
	後	6	27	3					
	〃	12	38	11	3				
	〃	24	44	16	4				
	〃	48	20	8		402	89	468	26
No. 26 1.8	前	20	2			76	74	384	24
	後	1	16	4					
	〃	2	20	4					
	〃	6	28	6	1				
	〃	12	32	12	3	47			
No. 27 (対照) 2.1	前	18	1			92	83	396	16
	後	6	20	4					
	〃	12	18	4	1				
	〃	24	16	4					
	〃	48	12	1		106	77	388	21
No. 28 (対照) 1.8	前	15	1			174	70	368	13
	後	6	13	1					
	〃	12	16						
	〃	24	14						
	〃	48	12			160	66	355	18
〃	120	9			154	69	379	17	

第5図 亢進せる造血機能の收復せる状態に於ける鉄剤投与



ものであり, Sideroblast はほぼ正常値に復帰していた。而して之に鉄剤投与を行つた場合, Sideroblast は第4節と同様に之また対照例に比し全例共に著明な増加を示した。即ち前節とはほぼ同様の経過をとり, 24時間後に顕著な増加の頂点を認めたと, 内No. 24の1例は増加がやや低調な傾向を有し, 48時間後に於いて投与前の値以下を示し, この時期に網赤血球の増多及び血清鉄量の減少を認め, 恐らくは侵襲の程度によると思われる造血機能の亢進状態が存在している。血清鉄量は前述せるNo. 24以外は48時間後に於いてなお相当の高値を留めている。又以上と異つた様式で1, 2, 6, 12, 24時間と観察を行つたNo. 26例では1, 2時間に於ける増加は不明瞭であり, 血清鉄量は24時間では48時間に勝る高値が示された。末梢血液に於いては対照に比し血色素, 赤血球及び網赤血球共に増加が認められる傾向にある。又 Sideroblast はその増加に伴い I b, II 型の増加乃至出現が認められた。

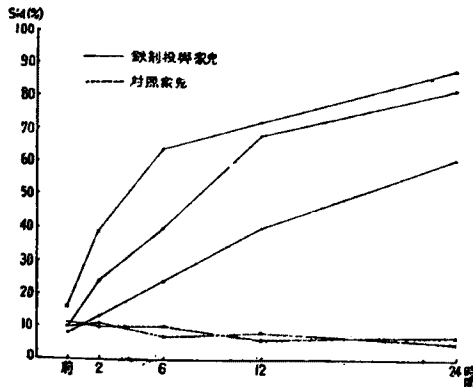
第6節 鉄欠乏状態に於ける鉄剤投与 (第6表, 第6図)

本状態は高度のものとはいえない迄も, 前節の状態を一層顕著にしたものであり, 鉄剤による影響の大なる事もまた予測される所で, 従つて検索の様式を変更し, 投与後2, 6, 12, 24時間となし, 短時間の状態を追求せんと試みた。本状態に鉄剤投与を行つた場合, Sideroblast は前節にも増して顕著な増加を示

第6表 鉄欠乏状態に於ける鉄剤投与

家兎 番号 体重 (kg)	時間 的 経過	Sideroblast (%)				血清 鉄量 ( $\gamma$ %)	血色 素量 (%)	赤血 球数 (万)	網球 赤 血数 (%)
		I a 型	I b 型	II 型	III 型				
No. 29	前	8				165	70	390	10
	後	210	3			13			
	〃	621	2	1		24			
	1.8	1232	7	1		40			
	〃	2435	17	9		61	316		
No. 30	前	16				118	51	284	14
	後	224	12	3		39			
	〃	640	18	6		64			
	1.8	1247	16	9		72			
	〃	2456	18	14		88	344		
No. 31	前	10				152	60	325	17
	後	220	4			24			
	〃	631	6	3		40			
	2.0	1249	12	7		68			
	〃	2455	16	10	1	82	330		
No. 32 (対照)	前	10				126	56	302	14
	後	210	1			11			
	〃	6	7			7			
	1.9	12	8			8			
	〃	24	5			5	120		
No. 33 (対照)	前	10	1			11	104	67	355
	後	2	9	1		10			
	〃	6	10			10			
	2.0	12	6			6			
	〃	24	7			7	100		

第6図 鉄欠乏状態に於ける鉄剤投与



したが、既に投与後2時間にして全例共対照に比し増加を認め、特に No. 30 例に於いては甚だ著明であり、その後増加の一途を辿り、

24時間後に於いては No. 30, No. 31 例の如き之迄鉄剤による増加では認められなかつた驚異的な増加が存在した。血清鉄量は24時間後に於いてなお相当の高値を示していた。又 Sideroblast の増加に伴い I b, II 型の出現を認めた事は前節同様であるが、更にIII型の出現を見る事もあつた。

第4章 総括並に考按

鉄が赤芽球に摂取され、而もその中で色素に利用される迄の動的過程は甚だ興味ある課題である。前二編に於いて私は Sideroblast のいわば基本的問題に触れ、その有する意義並に存在価値について検討を試み、血清鉄に関して現在識られているが如き体系的なものを之に与える事に専念した。然るに既成の状態に於ける検索には一定の限度があり、生きた鉄の代謝を解するには余りにも冷静であるといわざるを得ない。斯かる故に鉄剤投与により赤芽球に鉄を与えて、現われる赤芽球鉄の変化に対し追求の歩を進めた。即ち鉄の利用状態を最も良く表現すると考えられる Sideroblast の変動を辿る事により、赤芽球の鉄に対する態度を把握せんと試みた訳である。而して之には先ず赤芽球の状態を種々変化させて置く事が大切でかつ最も効果的であり、又投与鉄量の不備なる点を補うためにも必要である。幸に鉄剤投与の Sideroblast に及ぼす影響は Kaplan<sup>82)</sup> により一時的な増加の山が認められ、私もまた第一編に於いて示す所である。この際投与後の増加の程度、並に最も増加する迄の時間的経過は諸状態に於ける変動の比較に明瞭な因子となり得る。勿論赤芽球鉄の検索は放射性鉄によるラジオオートグラフィーの如き優れた敏感度に対する期待は出来ないにしても、可成り鋭敏に反応を示し、而も非ヘミン鉄の動向を探る手段としては他の追従を許さない。

正常状態に鉄剤投与を行つた場合、軽度ではあるが Sideroblast の増加を認めた事は、血清中から送られた鉄が赤芽球に入るについて、利用に相当するだけの量が摂取されると

は限らず、鉄供給量に応じて過剰の鉄の摂取が生まれ得る事を正常状態に於けるこのものの存在と共に示すものである。又その後再び正常値附近に降下する事は供給鉄量の減少と相俟つて増加せる赤芽球鉄の血色素への利用を示すものと解される。而してこの現象は更に赤芽球に於ける鉄の摂取と利用という両機構の間に存在する相違を示唆するものでもある。又鉄の摂取は斯く供給鉄量に依存する所大であるが、極く僅かの変動を得たに過ぎなかつた事実は更に他の因子の介在を思考させる所でもある。

造血機能低下状態に鉄剤投与を行つた場合、之を正常状態について行つた前述の場合に対比する時、Sideroblastの増加の頂点が正常状態の場合の24時間より遅れて48時間に移動しており、又経過的に見て双方24時間に於ける増加程度はほぼ同一であるが、本状態の場合には更に48時間にかけて上昇を認め、従つて正常状態の場合よりも増加の傾向が強い。之は摂取された鉄が赤芽球鉄なる非ヘミン鉄として長く滞留せる事を示すものである。即ち赤芽球に於ける鉄の摂取状態に関しては両者の間に有意の差を認めないが、本状態の場合に於いては摂取された非ヘミン鉄が造血障碍のため利用面に於いて円滑を欠く結果斯かる滞留を見るものと考えられる。この際赤芽球中に含まれる血色素等の内容については両者の間に認むべき差異のない事が十分窺われる所であり、又この両者に於ける鉄出現状態の類似せる点より、赤芽球の鉄摂取に関してその中に含まれる血色素等による影響も大なる事が思考される。

造血機能亢進状態に鉄剤投与を行つた場合、Sideroblastは正常状態の場合に比してやや早く投与後12乃至24時間にして増加の山を認めしたが、増加の程度は正常状態の場合と全く同様であり、鉄の利用を急激に而も増大させた場合に於いて決して著明な増加は見られない。之は造血機能亢進のため摂取鉄量の増大があるも赤芽球鉄なる非ヘミン鉄として存在する邊に乏しいためと解される。又この状態に於

いては正常状態に比し赤芽球の内容に変化があり、既に Thorell<sup>(18)</sup>により血色素の減少が認められており、この際非ヘミン鉄にも乏しい事は投与前の Sideroblast の減少値より窺い得る所である。

更にこの造血機能亢進状態に於ける亢進せる造血機能を抑制せしめた場合を見ると、投与後24時間に於いて Sideroblast の実に顕著な増加を認め、前述の機能亢進せる場合に比して著明な変動が認められた。この際 Sideroblast は投与前より既に前者に比し増加を辿る経過にあり、更に投与後のこの異常なる非ヘミン鉄の増加は造血障碍に由来する鉄利用面の障碍の考えられる所であり、造血機能亢進状態に於いて赤芽球鉄の増加は軽度なるにも拘わらず鉄摂取は前述の如く亢進している事を物語り、かつ裏付けるものと考えられる。更に又この事は赤芽球の鉄摂取に関してその中に含まれる血色素の量が重要な意義を有する事を示すものであり、而して非ヘミン鉄も同じく鉄摂取に関与するものと解される。

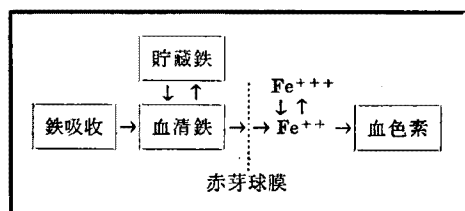
この点に着目して更に歩を進め、前述の瀉血による機能亢進状態を暫らく放置し、亢進せる造血機能收復せるも未だ貧血の完全には回復を見ない、従つて鉄摂取のなお旺盛であつて然るべき時期を選んで投与を行うと、Sideroblast は前者に同じく24時間に於いて著明な増加の山を認めた。又内1例の造血機能亢進を軽度に認めた例に増加が左程著明でなかつた事は甚だ興味深いものがある。更に本状態を正常状態の場合と比較する時、造血機能に関しては両者間に殆んど大差がないと考えられるが、然るに赤芽球鉄の出現に於いて著しい差異の存在する事実については、瀉血による鉄欠乏及び貧血の完全なる回復のない点で、瀉血後の機能亢進時に準じた赤芽球自体に含まれる血色素量の低調さが考えられ、従つて非ヘミン鉄の変動はこの血色素量に依存する所大であるといひ得る。而して外界の同一条件下に於ける赤芽球の鉄摂取はこの血色素及び非ヘミン鉄の両者に支配されるものと解される。



それ故更にこの鉄欠乏状態を高度とした場合に投与すると前者に比してなお一層顕著な実に本実験中最高の増加を見る事が出来た。即ち本状態に於ける増加は鉄欠乏による鉄供給の不十分な赤芽球自体に起因し、その血色素量及び非ヘミン鉄量の一段と高度の減少に由来するものと思われ、鉄摂取に関しても前同様の事が言ひ得る訳である。

以上を要するに鉄剤投与により赤芽球鉄の常時増加が見られる事は、正常状態にこのものの常在する事と相俟つて、更に又時間的推移に於いて造血機能状態の程度に応じた赤芽球鉄の減少傾向が認められる事と共に赤芽球に鉄の摂取、貯溜及び血色素への利用の三段階の代謝過程が原則的に存在する事を示すも

第 7 図



のである。この内鉄の摂取に関しては之を左右する二大因子の存在があり、その一つは血清中よりの供給鉄量であり、今一つは成熟過程に於ける赤芽球の血色素量に依存する非ヘミン鉄量であると解され、而して赤芽球膜を境として両者の間の濃度関係が鉄摂取機構の大部分を支配していると考えられる。それ故鉄の摂取については拡散に似た比較的単純なる機構であるとなす傾向が強く、この点に関しては既に Jensen<sup>14)</sup> により鴨の末梢血球に放射性鉄を用いた *in vitro* の実験に於いて nonenzymatic process により拡散される事が示唆されており、又同様に鳩の末梢血球を用いた中尾<sup>15)</sup> の詳細な研究に於いて示されている所である。従つて赤芽球内に於いて取られる血色素への利用とは一定の關聯を有せず、その時の状態に応じた鉄量が摂取され、過剰なため一度に消費し切れぬ場合には一時貯溜される事になる訳である。斯くして漸次血色素

素が増量すればそれに応じて非ヘミン鉄は少量でいわば飽和状態となるため、次第に摂取量減少し、過剰の鉄は摂取される事なく成熟血球が誕生するものと考えられる。この際成熟赤血球に殆んど鉄顆粒を見出し難い事は誠に意義深いものがある。又第一編に於いて述べた如く大及び巨赤芽球では赤芽球鉄の異常なる増加を認め得るが、正赤芽球に於いては一定程度以上の増加は期待出来ない事も上述の事と対照して興味がある。

赤芽球に於ける鉄摂取の時期に関して最近 Austoni<sup>19)</sup> はラジオオートグラフィーにより白鼠の *in vivo* に於ける実験を行い、放射性鉄は総ての赤芽球に摂取され得るが、多染性、正色性の時期に最も多い事を認め、又その後 Lajtha<sup>20)</sup> は *in vitro* に於いて人の赤芽球につき同様の実験を行い、幼若な赤芽球に最も多く摂られると述べ、早期に急速に蓄積され、後半期に利用されるとなした。蓋し私のいう貯溜現象とはやや異つた見解である。又最近同じく湯浅<sup>22)</sup> は *in vitro* の実験に於いて塩基好性及び多染性赤芽球に最も多く摂取されるといい、木村<sup>21)</sup> もほぼ同様のことに言及している。私の実験に於ける赤芽球鉄は成熟後半期に最も多く認められ、幼若赤芽球には認め難い状態にあり、又之は立場を異にするけれども Austoni<sup>19)</sup> の結果と類似の傾向を示している。即ち赤血球系は何れの段階に於いても鉄の摂取を行い得るが、最も大量に摂取されるのは成熟後半期であり、Thorell<sup>18)</sup> の認めた血色素の急激に増加する分化の時期に一致するものと考えられ、この段階に至り赤芽球は大量摂取可能な状態となり、前述せる機構による摂取が行われると思考される。

一般に血清中より送られた鉄が細胞を通過するに際しては2個の形をとるといわれるが、之に関して Granick<sup>19)</sup> は二つの仮説を想定した。その一つは Fe-transferrin のまま通過し、細胞内で還元機構により鉄が離され、Transferrin のみ外に出るといふ説であり、今一つは細胞の表面で還元のみか何か機構により離れた鉄のみが細胞内に入るという説

である。而して2価の鉄が血色素合成に用いられる事は Granick<sup>116)</sup> の述べる所であり、又実際鉄が赤芽球内に於いて2価の形でプロトポルフィリンに incorporate される可能性は紺野<sup>10)</sup> の実験より十分窺い得る所である。従つて第7図の如く2価の形の赤芽球膜を通過した鉄がそのまま血色素に利用されるといふ可能性は想像に難くない所であり、又赤芽球鉄の示す如き赤芽球内での鉄の貯溜なる現象に於いては第二編に述べた如く純然たる貯蔵形式との関聯は考えられない状態であり、恐らくは利用され易い2価の形を保持する鉄が存在し、而して過剰の場合一時3価の形をとつて貯溜するものと解される。又亢進せる造血機能を抑制せる状態に於ける鉄剤投与に關聯して塩見及び著者<sup>117)</sup> が放射性鉄 Fe<sup>55</sup> の骨髓 P<sub>III</sub> (米山, 紺野<sup>83)</sup> 氏法による核蛋白及び高分子物質に由来する臓器鉄分劃) への incorporation の増加を認めた事は Sideroblast 乃至赤芽球鉄の増加と共に、この両者の關係を一層深め、P<sub>III</sub> の中に赤芽球鉄が含まれる可能性を更に示唆するものである。以上を要するに赤芽球の鉄摂取に關しては前述せる機構並に制約が存在するものの如く、之は血清鉄並に一定程度發育後の赤芽球に於ける血色素

量に依存する非ヘミン鉄恐らく直接には2価の鉄の飽和状態如何により決定され、而してこの両者間に於ける拡散に似た比較的単純な現象と思考される。

## 第5章 結 論

1) 家兎の赤芽球を中心に諸種の状態変化を起さしめ、之に鉄剤投与を行い Sideroblast の消長を比較観察する事により、赤芽球の鉄摂取状態について検討を行つた。

2) 赤芽球の鉄摂取には制約的なものが存在し、血清中よりの供給鉄量の他に一定程度發育後の赤芽球に於ける血色素量に依存する非ヘミン鉄の状態如何により影響される所大である。

3) 鉄摂取の機構は上述の二因子の膜を境しての濃度關係によるが如き、拡散に似た比較的単純なものと考えられる。

4) 赤芽球に於いては主として成熟後半期に鉄の摂取、貯溜、利用の三段階の代謝過程が殆んど期を同じくして原則的に存在する。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りたる恩師平木教授に深甚の謝意を表すると共に大藤助教授の御校閲並に米谷博士の御援助を深謝する。

## 主 要 文 献

- 1) Hahn, P. F. et al.: J. Am. Med. Assoc., 111, 2285, 1938.
- 2) Copp, D. H. & Greenberg, D. M.: J. Biol. Chem., 164, 377, 389, 1946.
- 3) Dubach, R. et al.: J. Labor. Clin. Med., 31, 1201, 1946.
- 4) Greenberg, G. R. & Wintrobe, M. M.: J. Biol. Chem., 165, 397, 1946.
- 5) Finch, C. A. et al.: Blood, 4, 905, 1949.
- 6) Huff, R. L. et al.: J. Clin. Investig., 29, 1041, 1950.
- 7) 中尾, 島, 大森: 日血会誌, 15, 249, 1952.
- 8) 中尾, 島, 大森, 紺野: 日血会誌, 16, 225, 1953.
- 9) 小池: 血液学討議会報告, 5, 71, 1953.
- 10) 紺野: 生化学, 26, 260, 1954.
- 11) 久米田, 大藤: 日血会誌, 18, 330, 1955.
- 12) Walsh R. J. et al.: Science, 110, 396, 1949.
- 13) Sharpe, L. M. et al.: Arch. Biochem. & Physics, 35, 409, 1952.
- 14) Jensen, W. N. et al.: J. Labor. Clin. Med., 42, 833, 1953.
- 15) 中尾: 最新医学, 11, 129, 1956.
- 16) 中尾, 永井, 吉場, 湯浅: 日血会誌, 19, 293, 1956.
- 17) 上代: 最新医学, 10, 74, 1955.
- 18) Thorell, B.: Acta. Med. Scandinav., 129, Suppl. 200, 1947.
- 19) Austoni, M. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 85, 48, 1954.
- 20) Lajtha, L. G. & Suit, H. D.: Brit. J. Haematol., 1, 55, 1955.

- 21) 木村, 福井: 日血会誌, 19, 358, 1956.
- 22) 湯浅, 永井, 服部, 衣笠, 三輪, 中尾: 日血会誌, 19, 296, 1956.
- 23) Barkan, G. u. Schales, O.: Zeitschr. f. Physiol. Chem., 248, 96, 1937.
- 24) Legge, J. W. & Lemberg, R.: Biochem. J., 35, 353, 1941.
- 25) Grüneberg, H.: Nature, 148, 114, 1941.
- 26) Doniach, I. et al.: J. Path. & Bact., 55, 23, 1943.
- 27) Case, R. A. M.: Nature, 152, 599, 1943.
- 28) Case, R. A. M.: Proc. of the Royal Society, 133, 235, 1946.
- 29) Pappenheimer, A. M. et al.: Quart. J. Med., 14-15, 75, 1945; cit. Kaplan.
- 30) Dacie, J. V. & Doniach, I.: J. Path. & Bact., 59, 684, 1947.
- 31) MacFadzean, A. J. S. & Davis, L. J.: Glasgow M. J., 28, 237, 1947; cit. Kaplan.
- 32) Kaplan, E. et al.: Blood, 9, 203, 1954.
- 33) 千野: 日血会誌, 18, 354, 1955.
- 34) 千野: 日血会誌, 19, 299, 1956.
- 35) 青木, 日野: 日血会誌, 19, 298, 1956.
- 36) Arinkin: Fol. haemat., 38, 233, 1929.
- 37) Barkan, G. & Walker, B. S.: J. Biol. Chem., 135, 37, 1940.
- 38) Warburg, O. u. Krebs, H. A.: Biochem. Zeitschr., 190, 143, 1927.
- 39) Moore, C. V. et al.: J. Clin. Investig., 16, 627, 1937.
- 40) Heilmeyer, L. u. Ploetner, K.: Das Serum-eisen u. die Eisenmangelkrankheit, Jena, 1937.
- 41) 坂倉: 東医会誌, 54, 225, 1940, 56, 889, 903, 1942.
- 42) 河野: 十全会誌, 47, 1906, 1942.
- 43) 寺本: 日血会誌, 6, 49, 1942.
- 44) 福島, 千田: 血液学討議会報告, 2, 1, 1949.
- 45) 三浦: 日血会誌, 11, 49, 1948.
- 46) 長谷川: 血液学討議会報告, 7, 248, 1954.
- 47) Hutchison, H. E.: Blood, 8, 236, 1953.
- 48) 大里: 日新医学, 20, 695, 1931.
- 49) 水田: 日血会誌, 19, 313, 1956.
- 50) Stodtmeister, R. u. Büchmann, P.: Klin. Wschr., 18, 1365, 1939.
- 51) 日比野: 日血会誌, 18, 442, 1955.
- 52) 三好, 熊取: 日血会誌, 18, 379, 1955.
- 53) 中尾: 血液学討議会報告, 2, 27, 1949.
- 54) 妹尾: 最新医学, 10, 209, 1955.
- 55) Rath, C. E. & Finch, C. A.: J. Labor. Clin. Med., 33, 81, 1948.
- 56) Brøchner-Mortensen, K.: Acta Med. Scandinav., 113, 345, 1943.
- 57) Fontés, G. et Thivolle, L.: Compt. Rend. Soc. Biol., 93, 687, 1925.
- 58) Dameshek, W.: Blood, 1, 1, 1946.
- 59) Doan, C. A. & Wright, C. S.: Blood, 1, 10, 1946.
- 60) 上野: 日内会誌, 42, 9, 1953.
- 61) 腰塚: 綜合医学, 10, 187, 1953.
- 62) 米谷: 岡医会誌, 66, 365, 1954.
- 63) Sandberg, M. et al Arch. Path., 33, 834, 1942.
- 64) Gross, H. et al.: Am. J. Med. Sci., 204, 201, 1942.
- 65) Greenberg, G. R. et al.: J. Clin. Investig., 26, 121, 1947.
- 66) Davidson, W. M. & Jennison, R. F.: J. Clin. Path., 5, 281, 1952.
- 67) Gubler, C. J. et al.: J. Biol. Chem., 184, 563, 575, 1950.
- 68) Cartwright, G. E. et al.: J. Clin. Investig., 25, 65, 1946.
- 69) Kuhns, W. J. et al.: J. Clin. Investig., 29, 1505, 1950.
- 70) 長谷川, 伊藤, 滝田, 武井, 原田: 日内会誌, 41, 253, 1952.
- 71) Axelrod, A. R. & Berman, L.: Blood, 6, 436, 1951.
- 72) 稲田: 実験医報, 29, 393, 1943.
- 73) Rachmilewitz, M. et al.: Acta haematol., 7, 179, 1952.
- 74) 妹尾: 細胞化学シンポジウム, 1, 55, 1953.
- 75) Granick, S.: Physiol. Rev., 31, 489, 1951.
- 76) Grauick, S.: J. Biol. Chem., 164, 737, 1946.
- 77) Selling, L.: Ziegler Beitr., 51, 576, 1911.
- 78) 森田: 日血会誌, 11, 178, 1948.
- 79) 上村: 岡医会誌, 66, 643, 1954.
- 80) 中山: 日血会誌, 18, 358, 1955.
- 81) 井村: 十全会誌, 40, 3336, 1935.
- 82) 米谷, 水田, 中塚: 日血会誌, 18, 331, 1955.
- 83) Yoneyama, Y. & Konno, K.: J. Biochem.,

- 40, 377, 1953.
- 84) 小宮, 中村, 村上: 熊医学会誌, 4, 121, 1928.
- 85) 前田: 熊医学会誌, 12, 1805, 1936.
- 86) 光藤: 日血会誌, 1, 335, 1937.
- 87) Thoenes, F. u. Aschaffenburg, R.: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus, Berlin, 1934.
- 88) 三浦: 日血会誌, 12, 91, 1949.
- 89) 長島: 熊医学会誌, 9, 240, 1933.
- 90) Heineke, H.: Münch. Med. Wschr., 18, 785, 1904.
- 91) Milchner, R. u. Mosse, M.: Berl. Klin. Wschr., 41, 1267, 1904.
- 92) Helber, E. u. Linser, P.: Münch. Med. Wschr., 15, 669, 1905.
- 93) 西川: 日血会誌, 11, 95, 1948.
- 94) 中尾, 福島, 加藤: 日血会誌, 11, 97, 1948.
- 95) 後藤: 東医新誌, 51, 690, 1927.
- 96) Huff, R. L. et al.: J. Labor. Clin. Med., 36, 40, 1950.
- 97) Chanutin, A. & Ludewig, S.: Am. J. Physiol., 166, 380, 1951.
- 98) Ludewig, S. & Chanutin, A.: Am. J. Physiol., 166, 384, 1951.
- 99) Hennessy, T. G. & Huff, R. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 73, 436, 1950.
- 100) Sacks, J.: Isotopic Tracers in Biochemistry and Physiology, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1953.
- 101) Blumenthal u. Morawitz: Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 92, 25, 1908.
- 102) Lindenbaum, I. S.: Fol. haematol., 39, 501, 1930.
- 103) Steele, B. F.: J. Exper. Med., 57, 881, 1933.
- 104) 富塚: 千医学会誌, 12, 518, 1934.
- 105) 岡: 京城医専紀要, 12, 379, 1942.
- 106) 浮田: 岡医学会誌, 47, 3129, 1935.
- 107) Locke, A. et al.: J. Clin. Investig., 11, 527, 1932.
- 108) 河野: 十全会誌, 48, 1025, 1943.
- 109) 山下: 日大医誌, 20, 1059, 1953.
- 110) Morawitz, P.: Ergeb. inn. Med., 11, 277, 1913.
- 111) 飯田: 京城医専紀要, 7, 207, 1937.
- 112) 龍谷: 医学研究, 23, 2318, 1953.
- 113) 河野: 十全会誌, 48, 1347, 1943.
- 114) Isaac, S. u. Möckel, K.: Zeitschr. f. Klin. Med., 72, 231, 1911.
- 115) 尾曾越: 血液学討議会報告, 2, 189, 1949.
- 116) Granick, S.: Chem. Rev., 38, 379, 1946.
- 117) 塩見, 木村: 日血会誌, 19, 295, 1956.
- 118) 日本栄養士会編: 食品標準成分表, 1955.
- 119) Granick, S.: Bull. New York Academy of Medicine, 30, 81, 1954.

## Studies on Sideroblasts

### Part 3

### The Iron Metabolism of Erythroblasts

By

Ikuro Kimura

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

By creating various changes mainly in erythroblasts of adult rabbits and by administering iron to these animals, changes in the proportion of sideroblasts have been studied comparatively; and the iron intake by erythroblasts has been examined. The following are the results of the study:

1) There seems to be a limitation in the iron intake by erythroblasts, namely, the iron intake is not solely dependent on the quantity of iron supplied by serum, but also it is influenced greatly by the quantity of nonhemoglobin iron controlled by the amounts of hemoglobin in the erythroblasts matured to a certain stage.

2) It is believed that the mechanism of iron intake is of a relatively simple nature something like diffusion, i. e., the degrees of concentration of the amounts of iron supplied by serum on one side and nonhemoglobin iron in erythroblasts on the other side, of the cellwall.

3) In erythroblasts, three steps of the metabolic process, namely, intake, retention and utilization of iron, essentially take place almost simultaneously, mainly in the later maturation phase.

---