

鉄と脳神経機能

川 原 正 博

(東京都神経科学総合研究所*)

Implication of iron in the development of the central nervous systems and the neurodegenerative diseases

Masahiro KAWAHARA

Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience

Summary

Iron is an essential element and plays important roles in various biological systems, especially in the central nervous system. There is unincreasing number of epidemiological studies which indicate that children anemic in infancy continue to have poorer cognition, school achievement, and more behavior problems into middle childhood. Furthermore, the disorder of iron and iron-binding proteins in several neurodegenerative diseases such as Parkinson disease, Huntington disease, and Alzheimer's disease have been reported. In particular, iron-responsive element is included in the mRNA of amyloid precursor protein, which is believed to be crucial in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Iron-supplementation therapy was reported to be effective in the cognitive disturbance of Alzheimer's patients. Therefore, it is suggested that the abnormal iron metabolism may cause the disruption of iron-regulatory pathway and triggers various neurodegenerative processes.

鉄 (Fe) は、微量金属元素の中では生体内に最も高濃度に存在し、すべての生物にとって必須の元素である。食物中のFeは、主に小腸後部から吸収された後、ヘム鉄 (ヘモグロビン, ミオグロビン) として赤血球や筋肉内に分布し、酸素運搬に携わる一方で、他の非ヘム鉄は、トランスフェリンなどの輸送蛋白によって血液中を輸送され、多くの酵素・機能蛋白質の構成成分として重要な役割を果たしている。脳神経系中では、Feは淡層球、黒質、赤核、視床などに高濃度で局在しており、GABA、ドーパミン、グルタミン酸などの神経伝達物質の合成・代謝や、ミトコンドリアの電子伝達系を介したエネルギー産生系、ミエリン形成などに関与している。また、カタラーゼ等の酵素に含まれ、多くの酸化還元反応に関与している。しかしながら、遊離のFeイオンは脂質過酸化を引き起こすなど毒性が強いため、過剰なFeはフェリチン等と結合して貯蔵される。従って、Feの過剰・欠乏ともに様々な異常を引き起こす。ここではFeと神経機能、特に神経疾患との関連について概説する。

1. 鉄欠乏と学習障害

Feは、環境中に豊富に存在するにも関わらず、最も欠乏しやすい元素の一つでもある。WHOの調査では、偏った食生活、出血、寄生虫症などにより、全世界で約40-50億人が鉄欠乏状態にあり、約20億人が鉄欠乏性貧血であると報告されている。Feの欠乏は、貧血、成長障害、運動能力の低下、免疫機能の低下などの様々な異常を引き起こす。こ

*所在地：東京都府中市武蔵台2-6 (〒183-8526)

本稿は第18回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われたシンポジウムの内容をとりまとめたものである。

れは、脳においても例外ではない。数十にのぼる疫学調査の結果から、鉄欠乏性貧血の小児では知能発達が遅れていることが報告されている¹⁾。しかも、2歳未満の鉄欠乏乳幼児では、Feの補充によってもこのような発達の遅れは回復しなかったという報告もあり、鉄欠乏による脳機能の異常が非可逆的である可能性も考えられる。しかも、貧血に至る以前の潜在性鉄欠乏状態の場合でも、知的能力の低下や、鉄補充によるIQ亢進が観察されている。また、鉄欠乏の実験動物では、脳内のGABA、グルタミン酸濃度の低下、脂質過酸化、脱髄などが生じることが報告されている。一方で、遺伝要因あるいは環境要因による鉄過剰症では、肝臓障害、肝ガンなどの症例が報告されている。

2. 鉄と神経疾患

Feは多くの神経疾患と関連することが示唆されている。パーキンソン病、ハンチントン病の患者では、脳内あるいは脳脊髄液 (CSF) 中のFe濃度が上昇しているとの報告があり、パーキンソン病患者の脳内黒質におけるFeの沈着も報告されている。中でも、最近注目されているのは、アルツハイマー病 (AD) との関連である²⁾。

老年性痴呆の一種であるADは、遺伝要因と環境要因とが複雑に相互関与する多因子性疾患である。ADの脳内では、老人斑と神経原線維変化という異常蛋白の蓄積が生じることが特徴的に観察されており、ADの発症原因は未だ不明であるが、老人斑の主要構成成分である β アミロイド蛋白 (A β P) が神経毒性を持つことから、疾患の発症原因と関連しているのではないかと考えられている。しかも、A β Pは、 β シート構造をとる多量体を形成することによって神経毒性が増強されることが明らかになっており、その高次構造が発症に重要な役割を果たすことが考えられている。A β Pの多量体化は、37℃でのincubationや過酸化などによって促進されるが、Fe、アルミニウム (Al)、亜鉛 (Zn)、銅 (Cu) などとも顕著に促進することが報告されており、我々は、Alが他の金属と比較して、より顕著にA β Pの多量体化を促進し、不溶性の沈殿を形成することを明らかにしている³⁾。また、老人斑にFeやフェリチンが蓄積していることも報告されている。

フェリチン等の鉄結合蛋白は、そのmRNA中にIRE (iron responsive element) 部位を持っており、環境中の鉄濃度によってその発現が制御されている。この発現制御には、アコニターゼ酵素活性を持つ鉄結合蛋白であるIRP (iron regulatory protein) が関与する。最近、RogersらはAPPのmRNAがIRE部位を持ち、しかもフェリチンL鎖のmRNAと高いホモロジーを持っており、interleukin-1やFeによって両者の発現が制御されることを報告している⁴⁾。また、AD患者血液中で、鉄結合蛋白p97 (メラノトランスフェリン) の濃度が増加していることや、トランスフェリンの遺伝多型がアルツハイマー病の弱い危険因子であるという疫学結果など、多くの鉄結合蛋白の異常が報告されている。さらに、今川らは、クエン酸鉄・ビタミンB₆・コエンザイムQ₁₀の投与がアルツハイマー病患者の症状改善に有効であると報告している⁵⁾。従って、これらの結果から、鉄欠乏やAlなどの様々な環境要因あるいは遺伝要因が、体内の鉄動態のバランス異常を引き起こし、その結果、APPの発現を変化させ、最終的にA β Pの産生が変化することが考えられる。更に、鉄の脳内バランス異常は脂質代謝異常、フリーラジカル産生による神経細胞死を引き起こし、最終的にADの発症につながる事が考えられる (Fig. 1)。

3. 鉄の摂取に影響する因子

過不足ない鉄の摂取が、健康にとっては不可欠であるが、そのためには、鉄の摂取量のみでなく、その化学形態をも考慮に入れる必要がある。一般にヘム鉄は胃腸系からの吸収率が高いが、植物由来の非ヘム鉄は吸収されにくい。さらに、近年では鉄と結合してその胃腸内吸収を阻害するポリリン酸、フィチン酸等が食品添加物として多用されており、鉄欠乏が生じやすい環境にあると考えられる。鉄調理器具の使用が小児の鉄欠乏予防に有効であったというエチオピアの疫学調査も報告されている。

鉄の動態に影響するもう一つの大きな因子は、他の金属との相互作用である。特にAlは鉄結合蛋白や鉄キレーターと結合し、Feの胃腸系吸収と細胞内取り込みの両方に影響する。また、IRPがFe同様にAlとも結合する事も報告されており⁶⁾、従ってAlがフェリチンやAPPの発現に影響する可能性も考えられる。

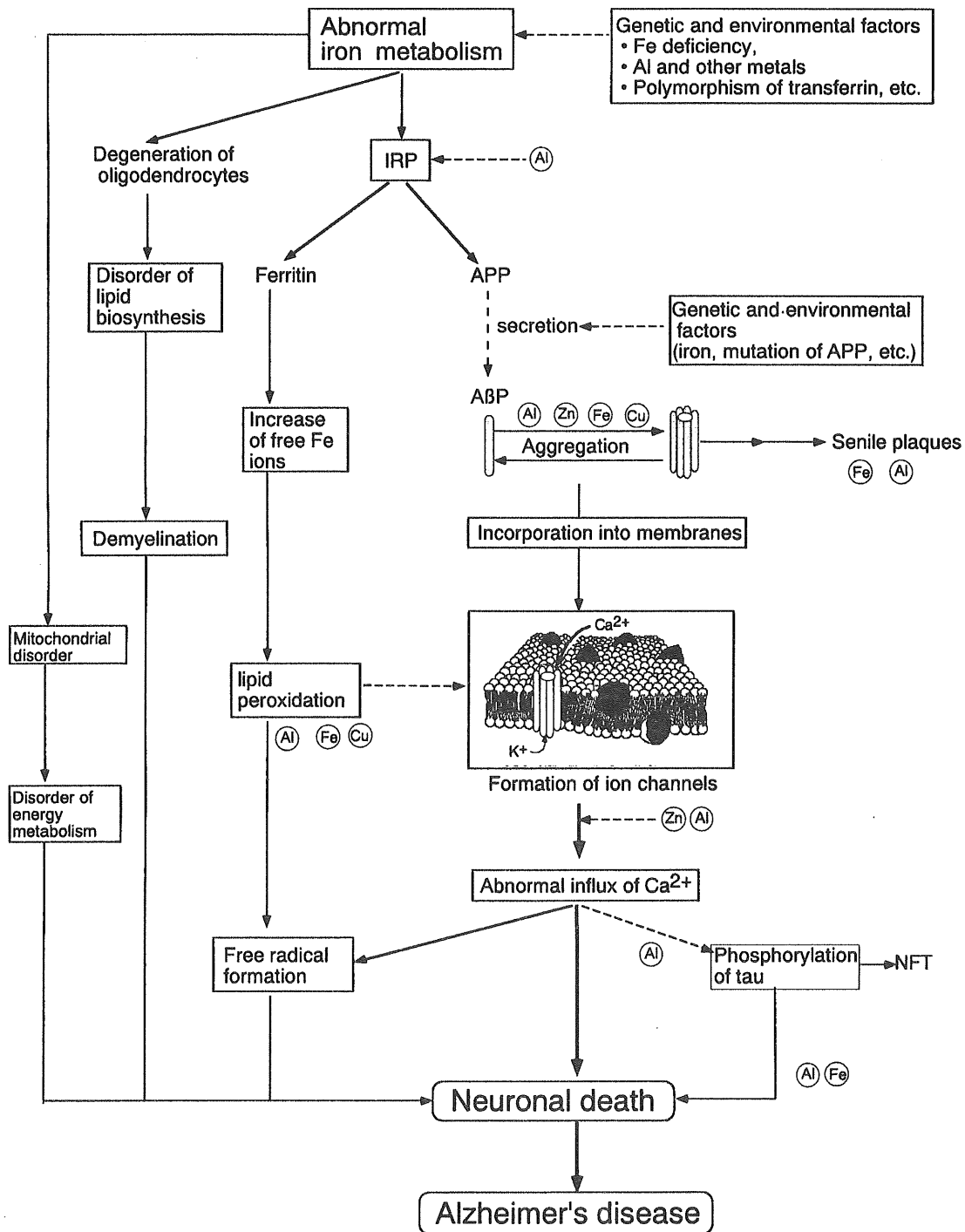


Fig. 1 Hypothesis regarding the implications of trace metals in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

Both of genetic and environmental factors, such as iron deficiency, Al, and the transferrin subtype, could influence iron metabolism, IRP- pathways, and finally, APP secretion. The abnormal iron metabolism also leads to altered concentration of free iron ions which will cause oxidative damages and the disorder of lipid biosynthesis in oligodendrocytes. AβP, which is aggregated in the presence of trace metals including Al, Zn, Fe, and Cu, could be resistant to proteases, and easily incorporated into membranes resulting in the formation of ion channels. The abnormal calcium influx through amyloid channels cause neuronal death and finally may lead to Alzheimer's disease. The abnormal calcium influx may also cause the phosphorylation of tau, formation of free radicals. Various genetic and environmental factors may affect these pathways from APP secretion channel formation by AβP. Iron and other metals are implicated in various parts of these degenerative processes.

4. 結 語

Feが神経機能に及ぼす影響は複雑であり、未だ不明な点が多い。今後、ADなど神経疾患との関連をより詳しく解明するとともに、結合・輸送蛋白の作用や生体内動態、他の金属との相互作用についてもより総合的に研究する必要がある。

参考文献

- 1) Grantham-McGregor, S and Ani, C. (2001) J. Nutr. 131 : 649S - 666S.
- 2) 川原正博, 黒田洋一郎 (2000) アルミニウム及びその他の金属「臨床精神医学講座S9 アルツハイマー病」中山書店, pp415 - 427.
- 3) Kawahara, M., Kato, M., Kuroda, Y. (2001) Brain Res. Bull. 55 : 211 - 7.
- 4) Rogers, J.T., Leiter, L.M., McPhee, J., Cahill, C.M., Zhan, S.S., Potter, H., Nilsson, L.N. (1999) J. Biol. Chem. 274 : 6421 - 31.
- 5) Imagawa, M., Naruse, S., Tsuji, S., Fujioka, A., Yamaguchi, H. (1992) Lancet 340 : 671.
- 6) Oshiro, S., Kawahara, M., Mika, S., Muramoto, K., Kobayashi, K., Ishige, R., Nozawa, K., Hori, M., Yung, C., Kitajima, S., Kuroda, Y. (1998) J. Biochem. (Tokyo) 123 : 42 - 46.