

スクロオキシ水酸化鉄由来の鉄の栄養的価値と臓器蓄積

長谷川 剛 志, 西 浦 駿 将, 田 口 実 穂,
 細 見 亮 太, 福 永 健 治, 吉 田 宗 弘
 (関西大学化学生命工学部栄養化学・食品化学研究室*)
 (受付 2019年8月23日, 受理 2019年10月9日)

**Nutritional availability and tissue accumulation of iron
 derived from sucroferric oxyhydroxide**

Tsuyoshi HASEGAWA, Toshimasa NISHIURA, Miho TAGUCHI,
 Ryota HOSOMI, Kenji FUKUNAGA, Munehiro YOSHIDA
*Laboratory of Nutritional Chemistry and Food Chemistry, Faculty of Chemistry,
 Materials and Bioengineering, Kansai University**

Summary

Sucroferric oxyhydroxide (SF), a mixture of starch, sucrose, and ferric oxyhydroxide, is expected as a phosphate-binder with low iron accumulation. In this study, nutritional availability and organ accumulation of iron derived from SF were compared with other iron compounds. In Experiment 1, 18 male 4-week-old Wistar rats were divided into three groups and were fed AIN-93G diet containing 20 µg/g of iron as ferrous sulfate (FS(II)), ferric citrate (FC) or SF for 28 days. Concentrations of hemoglobin, serum iron, liver iron and kidney iron were high in the order of FS(II)-administered group > FC-administered group > SF-administered group. These results indicate that the availability of SF was lower than that of FS(II) or FC at a nutritional level. In Experiment 2, 30 male 4-week-old Wistar rats were divided into 5 groups, one group was fed AIN-93G diet and the other groups were fed AIN-93G diet with 1.85 mg/g or 7.40 mg/g of iron as FC or SF for 31 days. Serum phosphorus concentration decreased depending on the iron dose regardless of the type of iron compound. Serum, liver and kidney iron concentrations increased depending on iron dose. The liver and kidney iron did not differ depending on the type of iron compound at loading of 1.85 mg/g. However, at 7.40 mg/g, the liver and kidney iron in the SF-administered group were significantly lower than those in the CF-administered group. Growth inhibition was observed at 7.40 mg/g of iron-loading, but the degree was smaller in the SF-administered group. These results indicate that SF is equivalent to CF in the phosphate-binding ability, but is less than CF in the luminal absorption of iron contained.

鉄は生体内で酸素運搬やエネルギー産生、酸化還元反応に関わる極めて重要な微量ミネラルである。鉄は、体外への喪失や摂取不足によって容易に欠乏を起こすが、輸血、鉄剤の過剰投与、サプリメントの過剰摂取など、何らかの理由で負荷が増加すると体内に蓄積し、広く臓器障害を引き起こす¹⁾。

リンの排泄が不十分である慢性腎不全患者では高リン血症を改善・予防するためのリン吸着剤が必要である²⁾。このようなリン吸着剤として、三価の鉄イオンが消化管内でリン酸と不溶性の塩を形成することに着目したクエン酸第二鉄（クエン酸鉄Ⅲ）を主成分とした鉄剤が開発されており、高リン血症の予防と腎不全患者に多発する貧血を改善

する薬剤として使用されている³⁾。しかし、この鉄剤の1日あたりの服用量が、健常人の鉄の耐容上限量を著しく上回るグラム単位になることから、副作用としての鉄過剰障害が懸念されている^{4,5)}。

最近、デンプン、スクロース、酸化水酸化第二鉄の混合物である「スクロオキシ水酸化鉄（スクロ鉄Ⅲ）」がクエン酸鉄Ⅲに代わるリン吸着用鉄剤として開発・販売され、注目を集めている⁶⁾。スクロ鉄Ⅲはクエン酸鉄Ⅲと同等のリン吸着効果を有し、かつ過剰な鉄吸収は生じないとされている⁷⁾。しかし、スクロ鉄Ⅲを大量に投与した場合に、どの程度の鉄蓄積が生じるか明確には示されていない。また、スクロ鉄Ⅲが、栄養的な鉄供給源としてどの程度の効

*所在地：大阪府吹田市山手町3-3-35 (〒564-8680)

果を有するののかも明確でない。そこで、本研究では、ラットに栄養水準もしくは薬理水準のスクロ鉄Ⅲを投与し、鉄供給源としての有効性を硫酸第一鉄（硫酸鉄Ⅱ）とクエン酸鉄Ⅲ、臓器への鉄蓄積性および成長や他の微量元素の体内分布に及ぼす影響をクエン酸鉄Ⅲと比較した。

実験方法

1. 動物実験

実験1：4週齢のWistar系雄ラット（体重82～90g）18匹を6匹ずつ3群に分け、それぞれに鉄源を硫酸鉄Ⅱ、クエン酸鉄Ⅲ、スクロ鉄ⅢとしたAIN-93G飼料⁸⁾を与え、28日間自由摂取法で飼育した。飼料の鉄濃度はヘモグロビン濃度が飽和しない20 µg/gとした。予備実験の結果から、処理直前の鉄摂取が血清鉄濃度に影響を及ぼすことが予想されたため、飼育27日目の夕方に各群の飼料をAIN-93G飼料から鉄源を除いた無鉄食に交換した。飼育28日目の午前中にすべてのラットを処理し、血液、肝臓、腎臓を採取した。

実験2：4週齢のWistar系雄ラット（体重76～90g）30匹を6匹ずつ5群に分け、1群（control群）にはAIN-93G飼料、2つの群（クエン酸鉄Ⅲ（CF）群、高クエン酸鉄Ⅲ（HCF）群）には、クエン酸鉄Ⅲをそれぞれ1%または4%含むAIN-93G飼料（今回用いたクエン酸鉄Ⅲの鉄含有量は18.5%なので、1%および4%クエン酸鉄Ⅲ含有飼料は、それぞれ1.85 mg/gおよび7.40 mg/gの鉄を含む）を、残りの2つの群（スクロ鉄Ⅲ（SF）群、高スクロ鉄Ⅲ（HSF）群）にはクエン酸鉄Ⅲと同量の鉄をスクロ鉄Ⅲとして含有するAIN-93G飼料を投与し、31日間自由摂取法で飼育した。飼育31日目の午前中にすべてのラットを処理し、血液、肝臓、腎臓、脾臓を採取した。

実験1、2ともに、スクロ鉄Ⅲの標品として、リン吸着剤として販売されているスクロ鉄Ⅲ製剤であるピートル[®]チュアブル錠500 mg（キッセイ薬品工業、松本）を細粉化して用いた。

以上の動物試験に関しては、関西大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

2. 分析

採取した血液は血球計算検査（ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値）と血清生化学検査（総たんぱく質、総コレステロール、トランスアミナーゼ活性、カルシウム、リン、

鉄、総鉄結合能）に供した。これらの検査は日本医学株式会社（貝塚）に委託した。採取した臓器は、生理食塩水で十分に洗浄後、濃硝酸を用いて灰化し、純水で適宜希釈後、実験1では含有される鉄を原子吸光光度計（AA-7000、島津製作所、京都）、実験2では鉄と亜鉛を原子吸光光度計、銅とマンガン誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MS-2030、島津製作所、京都）で定量した。ICP-MSにおける内部標準元素にはインジウム（⁴⁹In）を用いた。

3. 統計解析

得られた実験データは、測定項目ごとに一元配置分散分析とTukeyの多重比較検定により解析した。ただし、実験2の肝臓鉄濃度に関しては、データを順位変換してから解析を行った。これらの解析には、統計解析用アプリケーションであるPrism 7 for Mac OS X（GraphPad Software, San Diego）を用いた。

結果

1. 実験1

Table 1に、各群の血清鉄、血清トランスフェリン飽和率、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値をまとめた。いずれの項目に関しても、平均値は硫酸鉄Ⅱ > クエン酸鉄Ⅲ > スクロ鉄Ⅲの順であり、とくにヘモグロビンとヘマトクリット値においては、スクロ鉄Ⅲ投与群と他2群との間に有意差があった。スクロ鉄Ⅲ投与群は、トランスフェリン飽和率が10%未満、ヘモグロビン濃度が約10 g/dLであり、明らかに鉄欠乏性貧血の状態であった。

Table 2に、各群の肝臓と腎臓の鉄濃度をまとめた。血清鉄などと同様に、スクロ鉄Ⅲ投与群が他の2群に比較して低値を示しており、腎臓では有意差が認められた。

なお、飼育期間終了後の体重、および鉄関連項目以外の血清生化学検査の値には、群間の差を認めなかった。

2. 実験2

Fig. 1に実験各群のラットの飼育期間中の体重変化をまとめた。飼料に1.85 mg/gの鉄を負荷したFC群とSF群の成長は対照群と差がなかったが、7.40 mg/gという高用量の鉄を負荷したHFC群とHSF群では、他の3群に比較して、飼育開始1週間経過後から成長の抑制が認められた。HFC群とHSF群を比較すると、成長抑制の程度は、スクロ鉄Ⅲを与えたHSF群がクエン酸鉄Ⅲを与えたHFC

Table 1 Indices of iron status in rats fed diets containing 20 µg/g of iron as several iron sources

Iron source	Serum iron (µg/dL)	Transferrin saturation* (%)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)
Ferrous sulfate	155 ± 26 ^b	26.3 ± 4.7 ^b	13.4 ± 0.3 ^b	39.5 ± 0.8 ^b
Ferric citrate	121 ± 15 ^{ab}	18.1 ± 2.7 ^{ab}	12.8 ± 0.4 ^b	37.3 ± 1.0 ^b
Sucroferric oxyhydroxide	60 ± 7 ^a	7.7 ± 2.5 ^a	10.4 ± 0.4 ^a	31.2 ± 1.2 ^a

*. Transferrin saturation was calculated as (serum iron/serum total iron-binding capacity) × 100.

Values are means ± SEM (n = 6). Values in the same column not sharing a common superscript differ significantly (p < 0.05).

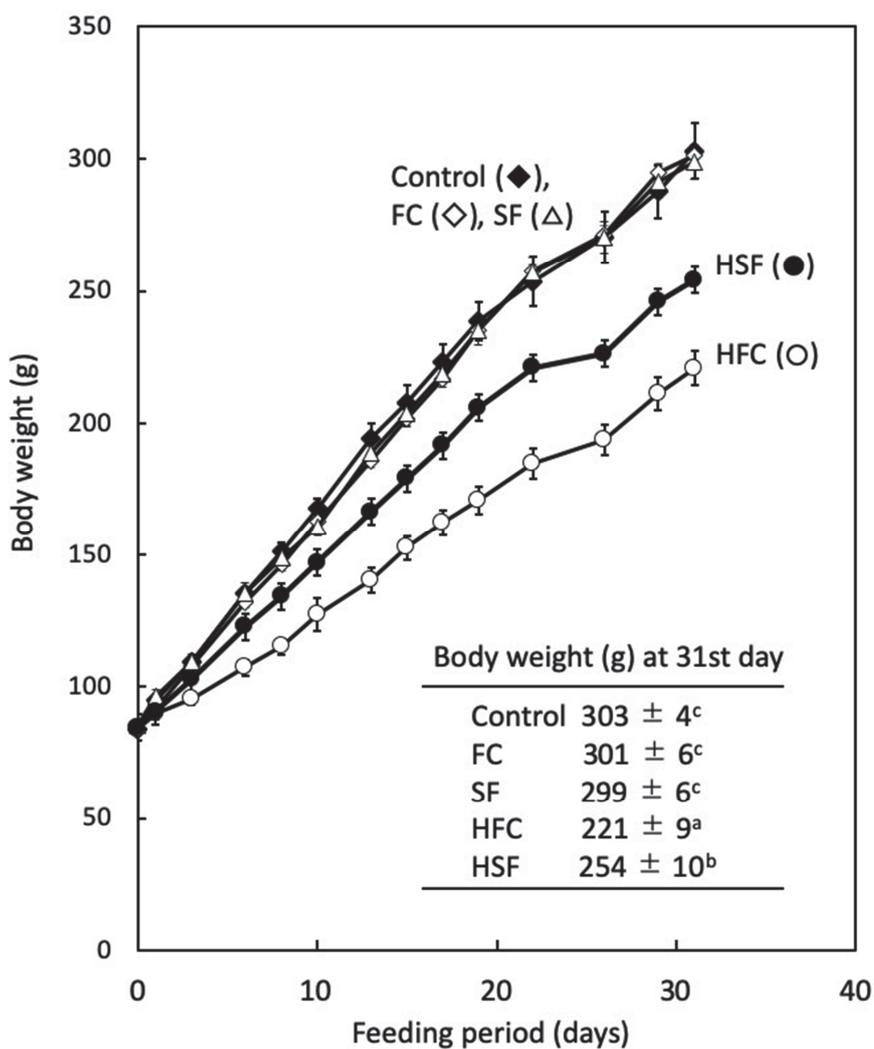


Fig. 1 Effect of iron-loading on rat growth in experiment 2
 In the table, values are means \pm SEM (n = 6). Values not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$).

Table 2 Iron contents in liver and kidney rats fed diets containing 20 $\mu\text{g/g}$ of iron as several iron sources

Iron source	Liver ($\mu\text{g/g}$)	Kidney ($\mu\text{g/g}$)
Ferrous sulfate	36.7 \pm 2.0 ^b	29.8 \pm 1.4 ^b
Ferric citrate	25.9 \pm 1.7 ^a	29.8 \pm 2.1 ^b
Sucoferric oxyhydroxide	23.5 \pm 1.3 ^a	23.5 \pm 0.9 ^a

Values are means \pm SEM (n = 6). Values in the same column not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$).

Table 3 Effect of iron-loading on blood iron status in experiment 2

Group	Serum iron ($\mu\text{g/dL}$)	Transferrin saturation (%)	Hemoglobin (g/dL)
Control	272 \pm 5 ^a	51.9 \pm 0.8 ^a	13.4 \pm 0.1 ^a
FC	357 \pm 14 ^b	69.7 \pm 3.0 ^b	14.2 \pm 0.1 ^b
SF	371 \pm 22 ^b	66.7 \pm 4.1 ^b	14.4 \pm 0.2 ^b
HFC	393 \pm 14 ^b	91.4 \pm 1.1 ^c	14.7 \pm 0.1 ^b
HSF	474 \pm 17 ^c	95.0 \pm 0.2 ^c	14.7 \pm 0.2 ^b

Values are means \pm SEM (n = 6). Values in the same column not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$).

群に比較して小さく、飼育期間終了時点で比較すると有意差が認められた。

Table 3に、実験2の各群の血清鉄、トランスフェリン飽和率、ヘモグロビン濃度をまとめた。1.85 mg/gの鉄を負荷したFC群とSF群では、鉄化合物の種類とは無関係に、いずれの項目も対照群に比較して値が明らかに上昇していた。7.40 mg/gの鉄を負荷したHFC群とHSF群をFC群およびSF群と比較した場合、ヘモグロビン濃度は値に変化がなかったが、トランスフェリン飽和率は鉄化合物の種類とは無関係に高用量投与群において90%以上にまで値が上昇しており、低用量投与群との間で差が認められた。一方、血清鉄濃度は、HSF群においてのみ、FCおよびSF群に比較して値が上昇しており、HFC群との間にも差が認められた。

Table 4に、実験2の各群の臓器中鉄濃度をまとめた。1.85 mg/gの鉄を負荷したFC群とSF群では、鉄化合物の種類とは無関係に、いずれの臓器も対照群に比較して鉄濃度が明らかに上昇していた。7.40 mg/gの鉄を負荷した場合、腎臓と脾臓では、クエン酸鉄Ⅲを与えたHFC群のみがFCおよびSF群よりも鉄濃度が上昇し、スクロ鉄Ⅲを与えたHSF群ではFCおよびSF群と同程度の鉄濃度だった。肝臓では、HFCおよびHSF群ともに、FCおよ

びSF群に比較して鉄濃度が上昇していたが、HFC群とHSF群を比較すると、クエン酸鉄Ⅲを与えたHFC群がスクロ鉄Ⅲを与えたHSF群に比較して顕著に高い鉄濃度を示し、両群間に有意差が認められた。

Table 5に、実験2の各群の血清リンおよびカルシウム濃度をまとめた。負荷した鉄化合物の種類とは無関係に、鉄負荷量の増加に伴って血清リン濃度は低下し、血清カルシウム濃度は上昇していた。

なお、鉄関連項目、血清リン、血清カルシウム以外の血清生化学検査の値には群間の差を認めなかった。

Table 6に、実験2の各群の肝臓および腎臓の亜鉛、銅、マンガン濃度をまとめた。肝臓の亜鉛濃度は群間に有意差を認めたが、対照群からの変化量と鉄の負荷量との関連が一貫していなかった。その他の元素に関しては、肝臓、腎臓ともに、鉄を負荷することによって濃度が低下する傾向が認められた。とくに、腎臓の亜鉛と銅濃度に関しては、鉄負荷量が多いほど、低下量が明らかに大きかった。クエン酸鉄Ⅲ負荷とスクロ鉄Ⅲの違いについては、高用量(7.40 mg/g)負荷の場合の肝臓亜鉛、銅、マンガンをにおいて、スクロ鉄Ⅲ投与のHSF群がクエン酸鉄Ⅲ投与のHFC群よりも有意に低い値を示した。

Table 4 Effect of iron-loading on iron contents of liver, kidney and spleen in experiment 2

Group	Iron content (μg/g)		
	Liver	Kidney	Spleen
Control	72 ± 6 ^a	41 ± 1 ^a	131 ± 7 ^a
FC	289 ± 26 ^b	76 ± 4 ^b	360 ± 15 ^b
SF	239 ± 25 ^b	71 ± 4 ^b	345 ± 19 ^b
HFC	1271 ± 127 ^d	102 ± 3 ^c	475 ± 46 ^c
HSF	622 ± 57 ^c	70 ± 2 ^b	317 ± 32 ^b

Values are means ± SEM (n = 6). Values in the same column not sharing a common superscript differ significantly (p < 0.05).

Table 5 Effect of iron-loading on serum phosphorus and calcium concentration in experiment 2

Group	Phosphorus (mg/dL)	Calcium (mg/dL)
Control	7.7 ± 0.1 ^c	10.9 ± 0.1 ^a
FC	5.5 ± 0.2 ^{ab}	11.3 ± 0.1 ^a
SF	5.9 ± 0.3 ^b	11.2 ± 0.1 ^a
HFC	4.6 ± 0.4 ^a	12.3 ± 0.1 ^b
HSF	4.3 ± 0.4 ^a	12.5 ± 0.1 ^b

Values are means ± SEM (n = 6). Values in the same column not sharing a common superscript differ significantly (p < 0.05).

Table 6 Effect of iron-loading on zinc, copper and manganese contents of liver and kidney in experiment 2

Group	Zinc (μg/g)		Copper (μg/g)		Manganese (μg/g)	
	Liver	Kidney	Liver	Kidney	Liver	Kidney
Control	24.6 ± 0.7 ^{bc}	23.2 ± 0.3 ^b	4.09 ± 0.10 ^c	8.26 ± 0.50 ^c	2.30 ± 0.06 ^c	1.29 ± 0.02 ^c
FC	21.1 ± 0.4 ^a	21.6 ± 0.2 ^b	3.16 ± 0.03 ^a	6.18 ± 0.36 ^b	1.51 ± 0.04 ^{ab}	1.00 ± 0.01 ^{ab}
SF	22.4 ± 0.4 ^{ab}	22.8 ± 0.4 ^b	3.52 ± 0.06 ^{ab}	6.19 ± 0.27 ^b	1.65 ± 0.02 ^{ab}	1.12 ± 0.06 ^{bc}
HFC	27.1 ± 0.6 ^c	17.2 ± 0.7 ^a	3.81 ± 0.11 ^{bc}	3.75 ± 0.07 ^a	1.75 ± 0.06 ^b	0.99 ± 0.06 ^{ab}
HSF	23.8 ± 0.8 ^{ab}	18.3 ± 0.7 ^a	3.43 ± 0.09 ^a	3.80 ± 0.14 ^a	1.13 ± 0.18 ^a	0.88 ± 0.05 ^a

Values are means ± SEM (n = 6). Values in the same column not sharing a common superscript differ significantly (p < 0.05).

考 察

栄養水準の投与量を用いてスクロ鉄Ⅲの鉄源として効果を硫酸鉄Ⅱおよびクエン酸鉄Ⅲと比較した実験Ⅰにおいて、20 µg/gの鉄をスクロ鉄Ⅲの形態で投与されたラットのみが鉄欠乏性貧血を呈した (Table 1)。肝臓と腎臓の鉄濃度もスクロ鉄Ⅲ投与群がもっとも低かったこと (Table 2) を合わせると、スクロ鉄Ⅲ中の鉄は吸収性が低く、栄養水準での鉄源としての価値は低いと判断できる。

一方、リン吸着剤としての薬理水準での投与において、スクロ鉄Ⅲはクエン酸鉄Ⅲと同程度の血清リン濃度低下作用を示した (Table 5)。筆者らは、クエン酸鉄Ⅲと同様にリン吸着剤として用いられている炭酸ランタンをラットに投与した場合、血清カルシウム濃度の上昇と腎臓銅濃度の低下が生じ、これらの現象が低リン食を投与したラットでも生じることを認めている⁹⁾。今回、クエン酸鉄Ⅲまたはスクロ鉄Ⅲ投与によって、等しく認められた血清カルシウム濃度の上昇 (Table 5) と腎臓銅濃度の低下 (Table 6) は、ランタン投与ラットと同様に、低リン状態が引き起こした現象と考えられる。これらのことから、リン吸着剤としての薬理効果において、スクロ鉄Ⅲはクエン酸鉄Ⅲと同等であるといえる。

今回の実験の目的のひとつは、スクロ鉄Ⅲ中の鉄の吸収・臓器蓄積をクエン酸鉄Ⅲと比較することにあった。スクロ鉄Ⅲをリン吸着剤として服用させる場合、その投与量は鉄として750 mg/日が基本で最大3000 mg/日とされている¹⁰⁾。成人の食事1日分は乾燥重量で400～500 gであるので、この投与量は乾燥食事量あたりで1.25～7.5 mg/gとなる。すなわち、今回のスクロ鉄Ⅲの負荷水準 (鉄として1.85 mg/gと7.40 mg/g) は、リン吸着剤として用いる場合の基本的な投与量と最大投与量に近接したものといえる。スクロ鉄Ⅲを投与した場合の臓器への鉄蓄積量は、鉄として1.85 mg/gの負荷の場合、クエン酸鉄Ⅲとほぼ同等であったが、高用量 (7.40 mg/g) 負荷の場合には、クエン酸鉄Ⅲ投与に比較して明らかに低値となることを認めた (Table 4)。また、高用量の鉄負荷で生じる成長抑制が、スクロ鉄Ⅲではクエン酸鉄Ⅲよりも軽減されることを認めた (Fig. 1)。高用量負荷の場合の血清鉄濃度がスクロ鉄Ⅲ投与においてクエン酸鉄Ⅲよりも高いという矛盾した結果も一部存在するが (Table 3)、臓器中鉄濃度とラットの発育抑制の程度から判断する限り、高用量に負荷した場合、スクロ鉄Ⅲ中の鉄がクエン酸鉄Ⅲに比較して吸収されにくく、臓器蓄積も少ないことは明らかといえる。

薬理水準の鉄負荷は、亜鉛、銅、マンガンの臓器中濃度に影響を及ぼした (Table 6)。亜鉛と銅については、消化管吸収や臓器中への取り込みにおいてそれぞれに特異的な輸送担体の存在が知られている^{11,12)}。しかし、今回の実験での鉄の投与水準がAIN-93G飼料中の亜鉛と銅に比較して数十から1000倍に達していることから、亜鉛・銅と輸送担体の結合が特異的であったとしても、鉄による影響が

生じることは十分に考えられる。また、マンガンは鉄の輸送担体である divalent metal transporter 1 (DMT1) を利用するため、実験動物に過剰の鉄を摂取させるとその吸収が阻害されて臓器中濃度が低下することが報告されている¹³⁾。したがって、薬理水準のクエン酸鉄Ⅲ、またはスクロ鉄Ⅲ負荷によって、これらの微量元素の臓器中濃度が低下したことは、輸送担体とそれぞれの微量元素の結合を高濃度の鉄が阻害したことで説明できるかもしれない。ただし、腎臓中銅濃度のように低リン状態によって低下する場合もあることから、今回、観察した亜鉛、銅、マンガンの臓器中濃度の低下に関しては、鉄による直接的な作用と低リン状態が引き起こした二次的なものが複合している可能性もある。また、マンガンに関しても、過剰の鉄が体内に吸収されると肝細胞のDMT1の発現が増加し、臓器中濃度はむしろ増加するという報告もある^{14,15)}。今後、鉄と他の微量元素の相互作用に関しては、鉄の投与水準の影響、および低リン状態にともなうリン代謝の変化と微量元素の体内分布との関係などを検討することが必要だろう。

今回の結果から、スクロ鉄Ⅲは、リン吸着剤としての効果はクエン酸鉄Ⅲと同等であるにもかかわらず、鉄そのものの吸収量はクエン酸鉄Ⅲよりも少ないと判断できた。ただし、鉄として1.85 mg/gの負荷の場合には、スクロ鉄Ⅲ投与とクエン酸鉄Ⅲ投与との間で臓器中鉄濃度に差が認められなかった (Table 4)。実験Ⅰの結果からは、栄養水準投与の場合にはスクロ鉄Ⅲの吸収がクエン酸鉄Ⅲよりも明らかに低いと判断できるので、スクロ鉄Ⅲとクエン酸鉄Ⅲの吸収量の差が7.40 mg/gという高用量負荷において初めて生じるとはいえない。栄養水準と薬理水準の間の投与水準、および1.85 mg/gと7.40 mg/gの間の投与水準を設定して、スクロ鉄Ⅲとクエン酸鉄Ⅲの差が生じる (あるいは差が消失する) 投与量の範囲について確認する必要があるだろう。

参考文献

- 1) Aggett PJ (曾根英行訳) (2014) 鉄, 最新栄養学第10版 (木村修一, 古野純典監訳), 建帛社, 東京, p. 447-459.
- 2) 濱野高行 (2015) リン代謝異常. 日内会誌 104: 953-959.
- 3) Locatelli F, Del Vecchio L (2017) Iron-based phosphate binders: a paradigm shift in the treatment of hyperphosphatemic anemic CKD patients? J Nephrol 30: 755-765.
- 4) Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Ogawa K (2014) A 13-week subchronic toxicity study of ferric citrate in F344 rats. Food Chem Toxicol 74: 68-75.
- 5) 吉田宗弘, 山川裕久, 湯川法子, 野口伸之介, 福永健治, 西山利正 (2013) 高用量のクエン酸第二鉄を投与

- したラットのトランスフェリン飽和率と臓器中鉄濃度. *Biomed Res Trace Elem* 24: 23-30.
- 6) Cernaro V, Santoro D, Lacquaniti A, Costantino G, Visconti L, Buemi A, Buemi M (2016) Phosphate binders for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 9: 11-19.
 - 7) Covic AC, Floege J, Ketteler M, Sprague SM, Lisk L, Rakov V, Rastogi A (2017) Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferic oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1330-1338.
 - 8) Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr (1993) AIN-93 purified diets for laboratory rodents: Final report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr.* 123: 1939-1951.
 - 9) 野口伸之助, 湯川法子, 福永健治, 西山利正, 吉田宗弘 (2013) ランタン投与ラットにおける高血清カルシウム濃度と低腎臓銅濃度には低リン状態が寄与している. *微量栄養素研究* 30: 31-34.
 - 10) 立道聡, 中垣史哲, 芳岡正一, 七里夏子 (2018) 新規高リン血症治療剤スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル® チュアブル錠 250 mg, 500 mg) の薬理学的特性, 製剤学的特性および臨床試験成績. *日薬理誌* 151: 75-86.
 - 11) Hort RR, Uriu-Adams JY, Keen CL (後藤知子訳) (2014) 亜鉛, 最新栄養学第10版 (木村修一, 古野純典監訳), 建帛社, 東京, p. 460-476.
 - 12) Prohaska JR (横井克彦訳) (2014) 銅, 最新栄養学第10版 (木村修一, 古野純典監訳), 建帛社, 東京, p. 477-489.
 - 13) Hansen SL, Trakooljul N, Liu HC, Moeser AJ, Spears JW (2009) Iron transporters are differentially regulated by dietary iron, and modifications are associated with changes in manganese metabolism in young pigs. *J Nutr.* 139: 1474-1479.
 - 14) Erikson KM, Aschner M (2006) Increased manganese uptake by primary astrocyte cultures with altered iron status is mediated primarily by divalent metal transporter. *Neurotoxicology* 27: 125-130.
 - 15) Trinder D, Oates PS, Thomas C, Sadleir J, Morgan EH (2000) Localisation of divalent metal transporter 1 (DMT1) to the microvillus membrane of rat duodenal enterocytes in iron deficiency, but to hepatocytes in iron overload. *Gut* 46: 270-276.