

食餌タンパク質の違いが炭酸ランタン投与ラットの血清リン濃度と臓器中ランタン濃度に及ぼす影響

吉田 宗弘, 西崎 一誠, 古村 絵理, 細見 亮太, 福永 健治

(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9月27日)

Effect of difference in dietary protein on serum phosphorus and tissue lanthanum concentration in rats administered lanthanum carbonate

Munehiro YOSHIDA, Issei NISHIZAKI, Eri KOMURA, Ryota HOSOMI, Kenji FUKUNAGA

*Laboratory of Nutritional Chemistry and Food Chemistry, Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University**

Summary

Effects of differences in dietary protein on serum phosphorus and organ lanthanum concentrations in rats administered lanthanum carbonate were examined. Six kinds of diets with different in protein (milk casein, soy protein, wheat gluten) and with or without lanthanum carbonate addition (0.5% as lanthanum) were prepared. Thirty-six male 4-week-old Wistar rats were divided into 6 groups and fed these 6 diets for 28 days. Serum phosphorus levels were significantly reduced with lanthanum carbonate administration, regardless of the kinds of dietary protein. The lanthanum concentrations in the liver and kidney of lanthanum carbonate-loaded rats were significantly higher in rats fed casein than in those fed soy protein or wheat gluten. The lanthanum-loaded rats had remarkably higher gastric lanthanum concentrations compared to liver and kidney lanthanum concentrations regardless of dietary protein type. These results indicate that when casein is ingested, the phosphate-binding ability of lanthanum carbonate is maintained, but the amount of lanthanum absorbed from the digestive tract increases.

慢性腎不全患者ではリンの排泄が不十分なため、高頻度で高リン血症が発生する。血中リン濃度の上昇は血管内壁などに石灰化を引き起こし、致命的なイベントを招くことがあるため、慢性腎不全患者では食事からのリン吸収量を低減して血中リン濃度の上昇を予防することが必須となる¹⁾。食事中からのリン摂取量はたんぱく質摂取量と強く関連するため²⁾、低リン食の導入は主要栄養素の摂取不足や食生活の面でのQOLの低下につながる。このような理由で、慢性腎不全患者に対しては、消化管内においてリンと吸着し、リン吸収量を低減するリン吸着剤が処方される。リン吸着剤には、イオン交換樹脂またはリン酸と不溶性の塩を形成する金属塩が用いられる。

リン吸着剤としての金属塩に望まれるのは、リン酸との結合性が強いことに加えて、金属自身の吸収量が少ないことである³⁾。現在、もっとも使用量が多いリン吸着剤は、金属塩タイプの炭酸ランタンである。ランタンは、原子吸光度計でカルシウムを定量する場合にリン酸の影響を除く干渉抑制剤として使用されていることで明らか

に⁴⁾、リン酸との親和性がきわめて高い。筆者らが行った人工消化試験を用いた検討は、乳製品を含まない食事の場合、リン酸とランタンの結合が胃と十二指腸のいずれでも生じ、十二指腸での消化中にリンと結合しないランタンもほとんどが不溶化することを示唆していた⁵⁾。すなわち、ランタンはリン吸着剤として秀れた性質を有すると考えられた。しかし、この人工消化試験を用いた検討においては、食事や飼料に乳たんぱく質であるカゼインが含まれている場合に、パンクレアチン消化終了後の可溶性リン酸量が増加し、かつ相当量のランタンが不溶化していないことも認められた⁵⁾。このことは、カゼインを含む食事や飼料の場合に、ランタンによるリン吸着効果が低減し、かつランタン自身の吸収量が高まる可能性があることを示している。

以上より本研究では、人工消化試験に用いたカゼイン飼料、大豆たんぱく質飼料、小麦グルテン飼料を実際にラットに投与し、食餌たんぱく質の違いがランタンによるリン吸着効果とランタン自身の吸収量にどのような影響を及ぼすかを検討した。

*所在地：大阪府吹田市山手町3-3-35 (〒564-8680)

実験方法

1. 実験動物と飼料

Table 1 に示したカゼイン, 大豆分離たんぱく質 (Fuji-pro[®], 不二製油, 泉佐野) または小麦グルテンをたんぱく質源とする 3 種の飼料に, ランタン 0.5% を炭酸ランタンの形態で混入させることで, たんぱく質源とランタン添加の有無が異なる 6 種類の飼料を調製した。各飼料のたんぱく質濃度は 18.5% とし, さらに含硫アミノ酸, リジン, スレオニンを添加することで, 飼料間の必須アミノ酸組成に大きな違いが生じないように調整した。ただし, 各たんぱく質源のリン含量が異なるため, 飼料中リン濃度に関しては小麦グルテンを用いた飼料が他に比較して低値となった。

体重が 80 ~ 85 g である 4 週齢のウイスター系雄ラット 36 匹を 6 匹ずつ 6 群に分け, それぞれに調製した 6 種の飼料を与えて 28 日間飼育した。飼育期間中, 飼料と水は自由摂取とした。飼育期間終了後, ラットを処理し, 血液, 肝臓, 腎臓, および胃を採取した。血液は一部を抗凝固剤 (EDTA2K) 入りの容器に採取し, 残りは別の容器に採取して凝固させ, 血清を得た。

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

凝固させていない血液はヘモグロビン濃度測定, 血清は生化学検査 (総たんぱく質, アルブミン, 総コレステロール, トランスアミナーゼ (ALT および AST) 活性, 血清鉄, 血清リン, 血清カルシウム) 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した。とくに胃については, 切開し, 胃粘膜表面に飼料が残らないように十分に洗浄した。洗浄後の臓器は濃硝酸を用いて灰化し, 純水で適宜希釈後,

含有されるランタンと銅を誘導結合プラズマ質量分析計 (ICPMS-2030, 島津, 京都) で定量した。ICPMS 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, 測定項目ごとに飼料たんぱく質の種類とランタン投与の有無を二要因とする二元配置分散分析と Tukey の多重比較検定により解析した。これらの検定には, 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. ラットの成長

Table 2 に飼育期間終了後のラットの体重, および飼育全期間をとおした飼料効率をまとめた。必須アミノ酸の組成に違いが出ないように飼料を設計したが, 飼料たんぱく質の違いによって, ラットの成長と飼料効率にはカゼイン > 大豆たんぱく質 > 小麦グルテンの順に明らかな差が生じた。また, ランタン投与は, 飼料たんぱく質の種類にかかわらず, ラットの成長をやや抑制していた。

2. 血清生化学検査

Table 3 に血清総たんぱく質と総コレステロール濃度をまとめた。ランタン投与の有無にかかわらず, たんぱく質濃度は小麦グルテン投与群がやや低く, コレステロール濃度は大豆たんぱく質または小麦グルテン投与群が有意に低い値を示した。なお, 血清アルブミン濃度は総たんぱく質濃度と同様の傾向を示したが, ヘモグロビン濃度, 血清鉄, 血清トランスアミナーゼ活性値には飼料たんぱく質の違い, およびランタン投与の影響を認めなかった。

Table 1 Composition of experimental diets (g/100 g)

	Casein diet	Soy protein diet	Gluten diet
Casein ¹⁾	20.00	-	-
Soybean protein ²⁾	-	21.80	-
Wheat gluten ³⁾	-	-	23.90
Gelatinized corn starch	39.75	37.85	34.40
Corn starch	13.20	13.20	13.20
Sucrose	10.00	10.00	10.00
Soybean oil	7.00	7.00	7.00
AIN93G mineral mixture	3.50	3.50	3.50
AIN93G vitamin mixture	1.00	1.00	1.00
Cellulose powder	5.00	5.00	5.00
L-Cystine	0.30	0.40	0.20
L-Lysine	-	-	1.25
L-Threonine	-	-	0.30
Choline bitartrate	0.25	0.25	0.25
Phosphorus content	0.30	0.31	0.20

¹⁾ Purchased from Oriental Yeast Co., Ltd., Tokyo; protein content is 92.5% and phosphorus content is 0.747%.

²⁾ Fuji-pro[®] purchased from Fuji Oil Co., Ltd., Izumi-sano; protein content is 84.9% and phosphorus content is 0.741%.

³⁾ Purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Co., Osaka; protein content is 77.4% and phosphorus content is 0.192%.

Table 2 Effect of difference in dietary protein source and lanthanum-loading on rat growth

	Casein	Soy protein	Gluten
Body weight (g)			
Control	296.9 ± 8.2 ^b	271.3 ± 8.8 ^{ab}	256.1 ± 5.1 ^a
La-loading	276.2 ± 4.3 ^b	244.0 ± 5.6 ^a	229.0 ± 8.0 ^a
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	<i>p</i> < 0.001	
	La-loading	<i>p</i> < 0.001	
	Interaction	NS	
Feed efficiency			
Control	0.477 ± 0.011 ^a	0.463 ± 0.014 ^a	0.441 ± 0.009 ^a
La-loading	0.434 ± 0.007 ^b *	0.405 ± 0.007 ^b *	0.376 ± 0.009 ^a *
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	<i>p</i> < 0.001	
	La-loading	<i>p</i> < 0.001	
	Interaction	NS	

Feed efficiency was calculated using the following formula: (weight gain during feeding period (g)) / (total feed intake during feeding period (g)). Values are means ± SEM (n = 6). Means in the same row not sharing a common superscript differ significantly (*p* < 0.05). *, Significant difference was observed between control and La-loading at *p* < 0.05.

Table 3 Effect of difference in dietary protein source and lanthanum-loading on serum total protein and lipid concentration

	Casein	Soy protein	Gluten
Total protein (mg/dL)			
Control	5.5 ± 0.1 ^a	5.5 ± 0.1 ^a	5.2 ± 0.1 ^a
La-loading	5.4 ± 0.1 ^{ab}	5.6 ± 0.1 ^b	5.1 ± 0.1 ^a
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	<i>p</i> < 0.001	
	La-loading	NS	
	Interaction	NS	
Total cholesterol (mg/dL)			
Control	74 ± 5 ^b	54 ± 1 ^a	62 ± 2 ^a
La-loading	80 ± 2 ^b	61 ± 1 ^a	60 ± 1 ^a
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	<i>p</i> < 0.001	
	La-loading	NS	
	Interaction	NS	

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

Table 4 Effect of difference in dietary protein source and lanthanum-loading on serum phosphate concentration (mg/dL)

	Casein	Soy protein	Gluten
Control	7.3 ± 0.1 ^a	7.8 ± 0.3 ^a	7.1 ± 0.2 ^a
La-loading	4.8 ± 0.2 ^a *	5.4 ± 0.2 ^{ab} *	5.7 ± 0.1 ^b *
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	<i>p</i> = 0.027	
	La-loading	<i>p</i> < 0.001	
	Interaction	<i>p</i> = 0.015	

Values are means ± SEM (n = 6). Means in the same row not sharing a common superscript differ significantly (*p* < 0.05). *, Significant difference was observed between control and La-loading at *p* < 0.05.

3. 血清リン濃度

Table 4 に血清リン濃度をまとめた。いずれの飼料の場合もランタン投与によって血清リン濃度は低下した。小麦グルテン投与群の血清リン濃度は、ランタン非投与の場合に他群に比較してやや低い傾向にあったが、ランタン投与群では逆に他群に比較して高い値を示しており、変化量で見た場合はランタン投与の影響が他群よりも小さかった。

4. 臓器中ランタン濃度

Table 5 に肝臓、腎臓、および胃のランタン濃度をまとめた。ランタン投与の場合の肝臓と腎臓のランタン濃度は、カゼイン投与群において他群よりも明らかに高値を示した。一方、ランタン投与の場合の胃のランタン濃度は、飼料の種類にかかわらず、肝臓と腎臓に比較して著しく高い濃度を示した。

Table 5 Effect of difference in dietary protein source and lanthanum-loading on tissue lanthanum concentration ($\mu\text{g/g}$)

	Casein	Soy protein	Gluten
Liver			
Control	0.18 \pm 0.03 ^a	0.08 \pm 0.03 ^a	0.10 \pm 0.01 ^a
La-loading	5.46 \pm 0.77 ^b *	1.04 \pm 0.16 ^a *	2.12 \pm 0.17 ^a *
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	$p < 0.001$	
	La-loading	$p < 0.001$	
	Interaction	$p < 0.001$	
Kidney			
Control	0.07 \pm 0.03 ^a	0.04 \pm 0.01 ^a	0.05 \pm 0.02 ^a
La-loading	1.27 \pm 0.25 ^b *	0.19 \pm 0.03 ^a	0.16 \pm 0.01 ^a
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	$p < 0.001$	
	La-loading	$p < 0.001$	
	Interaction	$p < 0.001$	
Stomach			
Control	0.18 \pm 0.02	0.15 \pm 0.01	0.11 \pm 0.03
La-loading	171 \pm 34 *	176 \pm 12 *	169 \pm 32 *
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	NS	
	La-loading	$p < 0.001$	
	Interaction	NS	

Values are means \pm SEM (n = 6). Means in the same row not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$). *, Significant difference was observed between control and La-loading at $p < 0.05$.

Table 6 Effect of difference in dietary protein source and lanthanum-loading on serum calcium and tissue copper concentration

	Casein	Soy protein	Gluten
Serum calcium (mg/dL)			
Control	10.7 \pm 0.1 ^a	10.9 \pm 0.1 ^a	11.4 \pm 0.1 ^a
La-loading	12.0 \pm 0.2 ^a *	12.3 \pm 0.2 ^a *	11.7 \pm 0.2 ^a
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	NS	
	La-loading	$p < 0.001$	
	Interaction	$p = 0.001$	
Liver copper ($\mu\text{g/g}$)			
Control	3.58 \pm 0.71 ^a	4.23 \pm 0.53 ^a	4.45 \pm 0.56 ^a
La-loading	4.28 \pm 0.16 ^a	4.62 \pm 0.67 ^a	9.85 \pm 0.75 ^b *
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	$p < 0.001$	
	La-loading	$p < 0.001$	
	Interaction	$p < 0.001$	
Kidney copper			
Control	9.29 \pm 0.77 ^a	12.02 \pm 0.44 ^a	9.72 \pm 0.84 ^a
La-loading	5.45 \pm 0.47 ^a *	4.45 \pm 0.72 ^a *	4.06 \pm 0.5 ^a *
	Two-way ANOVA		
	Dietary protein	NS	
	La-loading	$p < 0.001$	
	Interaction	$p = 0.027$	

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

5. 血清カルシウム濃度と臓器中銅濃度

Table 6 に血清カルシウム濃度と肝臓および腎臓の銅濃度をまとめた。

血清カルシウム濃度に関して、ランタン非投与の場合、グルテン投与群がやや高い値を示した。ランタンを投与した場合、カゼイン投与群と大豆たんぱく質投与群においては、非投与に比較して値が上昇したが、グルテン投与群で

は非投与との違いが明確でなかった。

腎臓の銅濃度は、飼料の種類にかかわらず、ランタン投与によって値が低下した。一方、肝臓の銅濃度は、ランタン投与によって上昇する傾向があった。この傾向はグルテン投与群において顕著であり、他群よりも明らかに高い肝臓銅濃度が認められた。

考 察

本実験では、たんぱく質濃度と必須アミノ酸組成に違いが出ないように飼料を設計したが、ランタン投与とは無関係に、体重と飼料効率にはカゼイン > 大豆たんぱく質 > 小麦グルテンという差が生じた (Table 2)。これにはそれぞれのたんぱく質の消化性が関わっている可能性が高い。すなわち、この結果は、消化性において、カゼインが高くグルテンが低く、大豆たんぱく質がその中間であることを意味するものと思われる。血清総たんぱく質と総コレステロール濃度に認められた差異 (Table 3) も、消化性がカゼインにおいて高く、グルテンにおいて低いため、たんぱく質栄養状態に差が生じたことを反映したものと考えられる。

著者らが以前に行った人工消化試験の結果は、カゼインを含む飼料を摂取した場合に、ランタンのリン吸着効果が低下し、ランタン自身の吸収量は増大する可能性を示していた⁵⁾。本実験では、予想通り、肝臓と腎臓のランタン濃度はカゼイン投与群において明らかに高く (Table 5)、カゼインを摂取した場合にはランタンの吸収量が増加することが示された。ランタンがカルシウムの原子吸光分析においてリンの影響を除くための干渉抑制剤として使用できるのは⁴⁾、リンとの親和性においてランタンがカルシウムを上回るためであり、カゼインホスホペプチドとの親和性においてもランタンはカルシウムを上回ると推定できる。このことから人工消化試験において、カゼインの場合にパンクレアチン消化終了後の可溶性リンとランタンの割合が増加したのは、ランタンがカゼインの部分水解物に含まれるカゼインホスホペプチドと結合していたためと考えられた⁵⁾。カゼインホスホペプチドによるカルシウム吸収促進作用に関しては、カルシウムがカゼインホスホペプチドと結合することによって、他の食事成分との結合が妨げられ、小腸粘膜まで不溶化することなく到達するためと考えられている⁶⁾。カゼイン投与群において、ランタン吸収量が増加したもの (Table 5)、カルシウムと同様に、ランタンがカゼインホスホペプチドと結合することによって、ランタンと他の食事中成分との結合する割合が低下したことを反映したものと考えられる。

飼料たんぱく質の種類とは無関係に胃からは高濃度のランタンが検出された (Table 5)。リン吸着剤として炭酸ランタンを服用した人において、胃粘膜上にリン酸ランタンが吸着している事例が報告されている⁷⁾。このことから、胃におけるランタンの存在部位は胃粘膜であり、胃においてランタンとリンの結合・不溶化が生じていると解釈できる。胃に存在していたランタンがランタン投与のすべての群で同等に高濃度であったことは、胃におけるランタンとリンとの結合が飼料たんぱく質と無関係に生じていたことを示しており、この胃におけるランタンとリンとの結合・不溶化が血清リン濃度の低下に反映された可能性がある。ただし、カゼイン投与群と大豆たんぱく質投与群における

ランタンの血清リン濃度低下作用がほぼ同程度であったことは、ランタンとカゼインホスホペプチドとの結合が、ランタン吸収には影響を及ぼすが、リン吸収には影響を与えなかったことを意味している。ランタンを結合したカゼインホスホペプチドが小腸においてペプチダーゼ類によって加水分解され、遊離したリン酸とランタンが直接結合して不溶化した可能性も考えられる。

ランタン投与によって、飼料の種類とは無関係に体重と飼料効率が低下していた (Table 2)。ただし、飼料の種類の影響を見ると、臓器中ランタン濃度がもっとも高いカゼイン投与群がもっとも大きい体重と飼料効率を示した。これらのことから、ランタンによる体重と飼料効率の低下は、ランタンの直接的な作用ではなく、ランタン投与によって生じた低リン状態が引き起こした二次的な影響と判断される。なお、多量ミネラルであるリンに関して、低リン食がラットにおいて成長抑制を招くことが古くから報告されていることも^{8,9)}、この考察を支持するものと判断する。

筆者らは、ランタン投与によって低リン状態になったラットでは、血清カルシウム濃度の上昇と腎臓銅濃度の減少が起こることを観察している^{10,11)}。今回の実験では、ランタン投与に伴う血清カルシウム濃度の上昇が、カゼインまたは大豆たんぱく質を与えた群において認められ、グルテン飼料を与えた群では確認できなかった (Table 6)。ランタン投与による血清カルシウム濃度上昇の理由として、血中リン濃度の低下に対応するために骨吸収が高まったとする解釈と、ランタンが消化管においてリン酸と結合することによって、リンによるカルシウム吸収の阻害が軽減された結果、カルシウム吸収量が増加したという解釈が可能である。後者の解釈に立つと、グルテン飼料の場合は、リン濃度が他飼料に比較して低値であるため、リンによるカルシウム吸収阻害の程度が少なく、もともとの血清カルシウム濃度も他群に比較して高かったため、ランタンの効果が現れにくかったと考えられる。これまでランタン投与の影響は、腎不全ラットに対して検討されたものばかりであることから、健常ラットにランタンを投与した場合に副甲状腺ホルモンや骨吸収マーカーにどのような影響が生じるかを検討する必要があるだろう。

一方、腎臓の銅濃度は、摂取した飼料の種類とは無関係に、ランタン投与によって低下し (Table 6)、過去の観察結果^{10,11)}と同じ結果が得られた。この現象は、低リン食を与えた場合にも観察されていることから¹⁰⁾、リン吸収量の低下によって体内のリン代謝に変化が生じたために起こった二次的な現象と解釈できるが、そのメカニズムは不明である。一方、肝臓の銅濃度は、グルテン食を与えたラットにランタンを投与した場合にのみ明確に上昇した (Table 6)。飼料中リン濃度がもっとも低いグルテン食を摂取したラットでは、ランタンによる血清リン濃度低下効果がもっとも小さかったが (Table 4)、これは低リン状態が厳しくなったために、血清リン濃度を維持するメカニズムが強く発動したためと解釈できる。グルテン食投与の場合にのみ、

ランタン投与で肝臓銅濃度が上昇したのも、このようなリン代謝の変化の程度の違いが関わっている可能性があるが、詳細は不明である。グルテン食における結果の再現性も含めて、リン代謝と体内銅分布との関連について検討する必要があるだろう。

今回の研究は、カゼイン摂取が、ランタンのリン吸着効果には影響を及ぼさないが、ランタン自身の吸収量を増加させることを示している。カゼイン食を与えた成熟ラットを用いた実験において、ランタンの吸収量がきわめて少なく、長期間投与しても臓器中濃度の上昇が認められないことを観察しているが¹²⁾、乳製品摂取によるランタン蓄積量の増加の影響についてはさらに詳細に検討する必要があるだろう。

参考文献

- 1) 濱野高行 (2015) リン代謝異常. 日内会誌 104 : 953-959.
- 2) Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD (2010) Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 683-692.
- 3) 吉田宗弘 (2014) 理想的なリン吸着剤とは. *医学と薬学* 71 : 2111-2119.
- 4) 安井明美, 渡邊智子, 中里孝史, 測上賢一 (2016) 日本食品標準成分表2015年版(七訂)分析マニュアル・解説. 建帛社, 東京, 77-78.
- 5) 吉田宗弘, 柴田美由紀, 重田怜於奈 (2018) 人工消化試験におけるランタンのリン吸着能に及ぼす食事組成の影響. *微量栄養素研究* 35 : 11-16.
- 6) 内藤博 (1986) カゼインの消化時生成するホスホペプチドのカルシウム吸収促進機構. *栄食誌* 39 : 433-439.
- 7) Haratake J, Yasunaga C, Ootani A, Shimajiri S, Matsuyama A, Hisaoka M (2015) Peculiar histiocytic lesions with massive lanthanum deposition in dialysis patients treated with lanthanum carbonate. *Am J Surg Pathol* 39: 767-771.
- 8) Cramer JW, Steenbock H (1956) Calcium metabolism and growth in the rat on a low-phosphorus diet as affected by vitamin D and increases in calcium intake. *Arch Biochem Biophys* 63: 9-13.
- 9) Greene LW, Harms PG, Schellin GT, Byers FM, Ellis WC, Kirk AJ (1985) Growth and estrous activity of rats fed adequate and deficient levels of phosphorus. *J Nutr* 115: 753-758.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Yoshida M, Hosomi R, Fukunaga K, Kanda S, Nishiyama T (2012) Tissue lanthanum deposition and phosphorus balance in rats with long-term dietary administration of lanthanum carbonate. *Biomed Res Trace Elem* 23: 40-44.