

鉄の吸収に関する実験的研究

第三編

胃に於ける鉄吸収の組織化学的研究

岡山大学医学部病理学教室（主任：妹尾左知丸教授）

久保融

〔昭和33年9月4日受稿〕

緒言

一般に消化管に於ける鉄の吸収場所は主として十二指腸上部と考えられ組織化学的検索の結果もそのような報告は多い、Granick は生理的には鉄の吸収像は十二指腸粘膜の stroma 及び villi の Lac-teals 中に微細で大きさの一定した顆粒として染出されると云う。然し lumina stomachi, 小腸、大腸の粘膜には鉄反応が陽性に出るが所謂吸収像は認めない¹⁾と述べた。然し最近 Stewart²⁾によると胃でも colonic の像を呈して吸収されるという。又妹尾³⁾は多量の無機鉄投与により胃粘膜細胞の内質にも瀰漫性の鉄滲透拡散像が認められると述べた。

著者は第一編及び第二編で述べた如く生きた家兎の遊離した胃に於いて高度に鉄吸収能力の存在することを確認したがこのような場合に胃粘膜の鉄染色に対する態度を追求することは胃の鉄吸収機構を明かにする上にも極めて興味深いことである。

実験方法

第一編で述べた如く兎の胃を噴門部及び幽門部で結紮遊離しドレーンを通じて鉄剤を注入、一定時間毎に各種検査を施行したる後出血屠殺し胃を切除噴門部、胃底及び幽門部に分ちて組織切片の材料を取つた。切片は同一のものを3組作り

- 1) 直接可証鉄証明法として Perls-Stieda 氏法⁴⁾
- 2) 仮面鉄証明法として岡本氏間接可証鉄証明法⁵⁾
- 3) Hämatoxylin Eosin 染色を施した。

実験成績

実験に使用した動物は全て第一編に於けると同様

に胃内鉄吸収を示した。直接可証鉄証明法及び間接可証鉄証明法による鉄の染出度を数量的に第1表に示した。卅は胃粘膜全層にわたり広範囲に染出されたもの。卅は胃粘膜の中層部までに鉄染出がとどまるもの。+は胃粘膜の表層部のみ或は部分的に染出されたものを表わした。

その組織学的所見は直接可証性鉄と間接可証性鉄とでは可成の相違が認められた。即ち直接可証性鉄証明法によれば鉄は胃粘膜細胞内には染出されず胃粘膜上皮を被う粘液（写真5）及び胃小窩内に入りこんで染出される。更に進んで胃腺腔内に入りこんでいるのも認められる。なお高度な例では腺底まで腺腔内に充塞して濃染する例も認められる（写真8）。このような傾向は部位的には幽門部が最も強くついで胃底、小湾、噴門部の順である。

仮面鉄証明法によれば直接可証性鉄と異り細胞間及び腺腔内には鉄染色が殆んど認められず専ら腺細胞が濃く染出されている（写真6, 7）。即ち腺細胞原形質内に極めて微細な顆粒状に染色され腺腔に面した側が強く染つているのが多く見られる。核周辺及び核は濃染している。部位的には幽門部、胃底、小湾、噴門部の順に染出されている。

時間的に鉄染色程度を観察すると30分では直接可証鉄証明法の場合は粘膜表層部まで認められ、間接法の場合は細胞内に鉄は殆んど証明されない（写真1）。

1時間では直接法では粘膜面に多量に証明される事は30分の場合と同様であるが、間接法によつて粘膜上層部の細胞に鉄は証明される（写真2）。

3時間では細胞内の間接可証鉄は可成り増加し、4時間後では鉄反応は粘膜中層部まで及んでいる（写真3）。

6時間以後では概ね腺底まで鉄が到達し、直接証

第1表 胃粘膜鉄染出程度

(卅: 強陽性, 卅: 中等度陽性, +: 弱陽性, - 陰性)

動物 番号	負荷 鉄液	注入後 時 間	Perls Stieda 氏法 *			岡本氏法 **		
			幽門	胃底	噴門	幽門	胃底	噴門
1	Fe ⁺	6	卅	卅	+	卅	+	+
2	Fe ⁺	6	卅	卅	卅	卅	卅	卅
3	Fe ⁺	8	卅	卅	卅	卅	卅	卅
4	Fe ⁺	8	卅	卅	卅	卅	卅	卅
5	Fe ⁺	6	卅	卅	卅	卅	卅	卅
6	Fe ⁺	5	卅	卅	卅	卅	+	+
7	Fe ⁺	5	卅	卅	+	卅	卅	+
8	Fe ⁺	5	卅	+	+	卅	+	-
9	Fe ⁺	7	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10	Fe ⁺	5	卅	卅	+	+	+	±
11	Fe ⁺	6	+	+	+	±	±	-
12	Fe ⁺	1	+	+	±	±	-	-
13	Fe ⁺	3	+	+	+	+	+	-
14	Fe ⁺	2	+	+	-	+	-	-
15	Fe ⁺	4	+	+	-	+	+	+

* 細胞の鉄反応陰性, 腺腔刃粘液陽性に現れる

** 細胞の鉄反応陽性, 腺腔刃粘液陰性に現れる

明法では腺腔内に多量の鉄が証明される。間接法によつて細胞内に多量の鉄が侵入している事が判つた。

3時間までは+〜-で5時間以上の場合には殆んど卅である。又注入鉄剤が2価鉄塩の場合も3価鉄塩の場合も組織学的所見には大差は認められない。

小括並びに考案

家兎の胃内に注入された鉄は急激に吸収される事は第一編に於て述べた如くであるが従来の定説に反して鉄が胃からも可成多量に吸収される事を組織化学的にも証明し得た事は上述の如くである。

即ち家兎の胃を結紮遊離し鉄剤注入, 諸検査を実施した後胃粘膜を幽門部, 胃底, 噴門部に分けて直接可証性鉄証明法(Parls Stieder 氏法⁴⁵⁾)と仮面鉄証明法(岡本氏法⁶⁾)を施した結果では仮面鉄証明法に於いて鉄が注入後時間の経過と共に胃粘膜細胞内に吸収される像が明瞭に把握された。即ち鉄は胃粘膜の腺細胞内に微細な顆粒として染出された。直接可証性鉄証明法に於いては鉄は時間の経過と共に粘膜表層から漸次胃腺腔内に侵入し之を充塞する像として証明されるがこの方法によつては細胞内に吸収された鉄は証明されない。即ち鉄は胃粘膜細胞の表面に至るまでは直接可証鉄の状態即ち容易にイ

オン化する状態で到達し細胞に吸収されると一定の細胞内 organelle と結合するものの如く mask されて間接可証鉄として細胞内に入つて行くものと考えられる。之等がフェリチンそのものであるか否かは現在の所不明であるが血清中に移行して行く過程である事は前編の実験に於ける血清鉄の上昇から見て明かである。即ち著者の行つた方法によつて胃は可成著明な鉄吸収能力を有する事が明かにされた。その組織学的所見は鉄注入後の時間の経過と共に広範囲に胃腺腔及び腺細胞内に吸収される。又部位的には幽門部附近が最も鉄染出程度が強く次いで胃底, 噴門部附近の順序である。又2価鉄塩投与の場合と3価鉄塩投与の場合の組織学的所見には大差は認められず之は恐らく何れも Fe⁺ イオンの形で吸収されるためと思われる。鉄剤投与後血清鉄量はほぼ3時間で約100 γ /dl 増量してその後は一定に保たれる事は著者の実験でも明かであるが, 以上のような組織学的所見から見て血清が鉄結合能を有する間は吸収された鉄は可成り速かに血中に移行し, 粘膜細胞内に殆んど証明されず血清の鉄結合能が飽和状態に達する時始めて粘膜細胞に蓄積され, 組織化学的に証明されるものと考えられる。即ち血清中の β_1 グロブリンの不飽和度に従つて之が飽和されるまで血清内に移行して行くように思われる。胃粘膜細胞中に見出される間接可証鉄の量が血清鉄量が一定値に達した後に著明に多量認められる事は血清の鉄飽和点までは容易に粘膜細胞から血清に移行し之が飽和されると粘膜細胞内に停滞して来るものと思われる。即ち鉄の胃内の吸収は粘膜細胞に入るまではそのイオン化の程度によつて支配され, 血中への移行は血中の β_1 グロブリンの量によつて支配されると云う事であり, ここに2段階の吸収調節機構の存在する事が明かにされた。

結 論

胃の鉄吸収能力を定量的に観察する傍ら胃粘膜組織の鉄染色を行つて胃粘膜細胞の鉄吸収像を追求して次の如き結論を得た。

1) 鉄の胃に於ける吸収像は組織学的に追求可能であり最もよく吸収の起るのは幽門部で次いで胃底部, 噴門部の順に吸収は弱まるが, 全ての粘膜部分に於て吸収は可能である。

2) 鉄は先ず直接可証鉄の形で細胞表面に達しついで細胞内に入ると間接可証鉄の形になりこの形から血清に入るものと考えられる。

3) 時間的観察によると鉄は最初速かに細胞内を通過して血清中に移行するが血清の鉄飽和度の限界に達すると粘膜細胞内に多量に停滞して認められる。

本研究に際し終始御懇篤なる御指導御校閲を賜わった妹尾左知丸教授に深甚なる謝意を表する。又化学的事項に関し熱心なる御協力を頂いた香川療養所浅原技官に対し深く感謝する。

文 献

- 1) Granick, S. : Ferritin. IX. Increase of the protein apoferritin in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorption. *J. Biol. Chem.*, **164**, 737 (1946).
- 2) Stewart, W. B. et al. : Absorption of iron.

- J. Exp. Med.*, **92**, 375 (1960).
- 3) 妹尾左知丸・日血病会討議期告, **1**, 54, (1948).
- 4) Perls, M. : *Virchows Arch.*, **39**, 42 (1867).
- 5) Stieda, H. : *Zbl. Path.*, **4**, 321 (1893).
- 6) 岡本耕造 : 顕微鏡的組織化学, 間接可証性鉄の証明法, 78~81, 医学書院 (1955), 日本体質学雑誌, **13**, 55 (1944).

写 真 説 明

- 写真 1. 間接可証鉄, 動物16の幽門部, 注入後30分: 鉄染色は全く認められない。(10×10)
- 写真 2. 間接可証鉄, 動物12の幽門部, 注入後1時間: 粘膜上皮及び粘膜表層部の細胞内に鉄反応を認める。(10×10)
- 写真 3. 間接可証鉄, 動物15の胃底, 注入後4時間: 次第に粘膜深層部の細胞に広がる鉄染色を認める。(10×10)
- 写真 4. 間接可証鉄, 動物3の幽門部, 注入後8時間: 鉄は粘膜全層の細胞に略々一様に証明される。(10×10)
- 写真 5. 直接可証鉄, 動物10の胃底, 注入後5時間: 胃粘膜面に附着する粘液は強度の鉄反応を示しその一部は腺腔内に深く浸入しているが, 細胞の鉄反応は陰性である。(10×10)
- 写真 6. 間接可証鉄, 動物7の胃底, 注入後5時間: 粘膜上層の細胞質及び核に著明な鉄反応を示す。(10×40)
- 写真 7. 間接可証鉄, 動物1の幽門部, 注入後6時間: 腺細胞原形質内に極めて微細な顆粒状に染出されるが腺腔内には全く認められない。(10×40)
- 写真 8. 直接可証鉄, 動物3の幽門部, 注入後8時間: 鉄は腺底まで胃腺腔内に充塞して染出されるが, 粘膜細胞内には認められない。(10×10)

Experimental Studies on the Iron Absorption

Part 3. Histochemical Studies of Iron Absorption in the Stomach

By

Tôru KUBO

Department of Pathology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Satimaru SENO)

In the previous reports the author revealed that the stomach has an active ability to absorb the iron, but this absorption ceases at a certain period with the elevated pH level of the stomach contents.

In this paper the author presents the absorption process of iron by the mucosa cells of the stomach as revealed histochemically.

After the operation as described in Part 1 the iron was introduced into the stomach in the form of ferric or ferrous iron, and the animals were sacrificed at fixed intervals and the mucosa cells from three different parts of stomach, pylorus, fundus and cardiac parts, were observed by both Perls' direct and Okamoto's indirect methods for the detection of iron.

By Perls' method the iron can be seen in the content of the stomach covering the mucous membrane first and then it enters gradually into the canaliculi of the mucous membrane reaching almost the bottom of the canaliculi 6 hours after the iron introduction, but by this method no iron can be detected in the cells. By Okamoto's method the iron taken into the mucosa cells can be detected. During the first 2 hours iron can not be seen in the cell but after 3 hours the cells situated near the inner surface show the positive reaction, and after 6 hours all the cells including those lying at the bottom of the canaliculi give a positive reaction. The iron can be detected as the fine granules in the cytoplasm. Nuclei also give a positive reaction but this will be an artefact. Therefore, the positive iron reaction of the mucosa cells becomes marked when the increase of the iron level in blood actually stops.

From these observations the author concludes that at the stage of absorption the iron can easily go through the mucosa cells immigrating from the stomach to blood rapidly without causing any retention of iron in the mucosa cell, but when the serum is saturated with iron then the iron is retained in the mucosa cells giving the positive reaction of iron. These facts will show that the absorption of iron in stomach can be regulated by two ways, the pH level of the stomach contents and the iron-binding capacity of serum.

久保論文附図

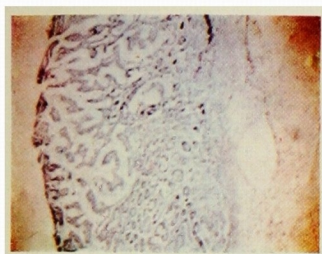


Fig. 1

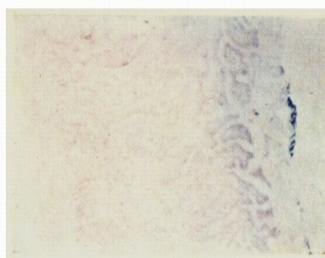


Fig. 2

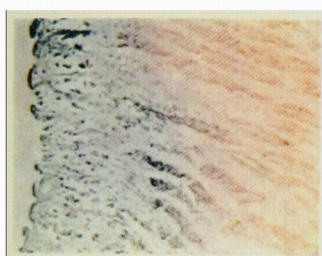


Fig. 3

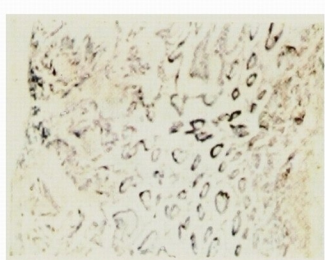


Fig. 4

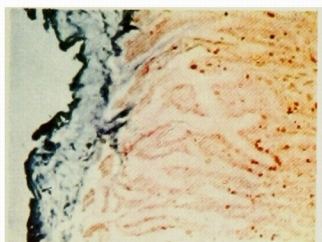


Fig. 5

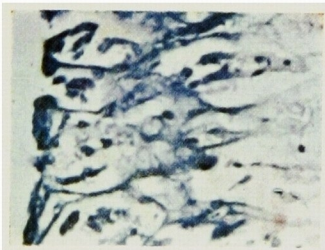


Fig. 6

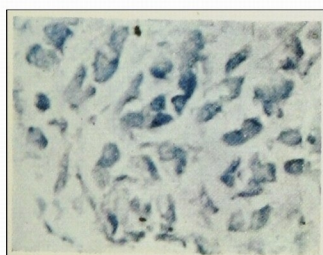


Fig. 7

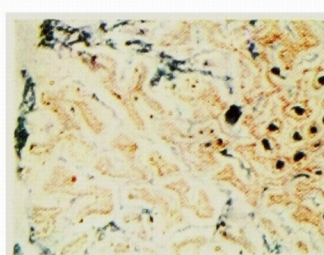


Fig. 8