

## 野菜に含まれる成分ニコチアナミンによる小腸での鉄の取り込み機構

*J. Biol. Chem.*に掲載

(令和3年1月29日)

村田佳子研究員らは、植物生体内に存在するキレート化合物ニコチアナミンの鉄錯体が小腸からアミノ酸トランスポーターPAT1（プロトン共役型アミノ酸トランスポーター）を介して吸収されることを明らかにしました。ニコチアナミンは野菜に広く含まれる成分ですので、この鉄吸収機構が人間においても機能している可能性があることを示したことになります。この研究論文は、*Journal of Biological Chemistry (J. Biol. Chem.)*に2021年1月に受理され、その後、同誌に掲載される幾多の重要論文のなかでも特に注目される成果としてEditors' Pickに選ばれました。

### 【発表論文】

“Iron uptake mediated by the plant-derived chelator nicotianamine in the small intestine”

*Journal of Biological Chemistry* 2021, in press. 100195 Editors' Pick

Open access DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.015861>

村田 佳子<sup>1</sup>、吉田 雅美<sup>1</sup>、坂本 奈穂<sup>1</sup>、森本 志保<sup>1</sup>、渡辺 健宏<sup>1</sup>、難波 康祐<sup>2</sup>

1 公益財団法人サントリー生命科学財団 生物有機科学研究所

2 徳島大学大学院医歯薬学研究部 有機合成薬学

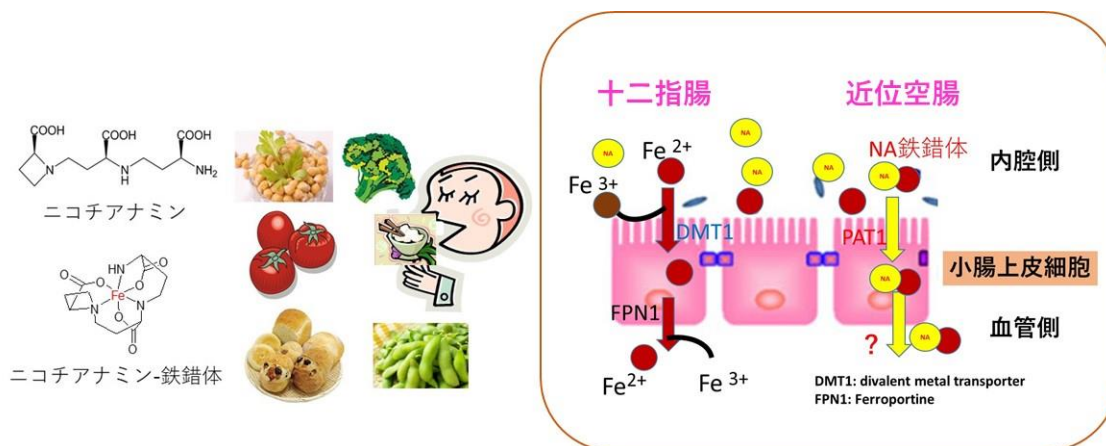


図1 植物性食物に多く含まれる鉄キレート化合物、ニコチアナミン(NA)がヒト小腸での鉄吸収に及ぼす影響

### 【研究の背景と成果】

鉄はわれわれが生きてゆくのに必要不可欠なミネラルです。ヒトを含む哺乳類は、穀類や野菜などの植物性食物に含まれる遊離の鉄イオンや畜肉や魚介類などの動物性食物に含まれるヘム鉄を吸収しますが、これらの鉄は主に十二指腸にあるトランスポーターを通して吸収されることが知られていました。一方、作物、野菜などの植物性食物に含まれる鉄錯体がどのように吸収されるかは不明でした。村田佳子研究員らは、植物中で鉄を輸送するニコチアナミン(NA)が哺乳動物において鉄吸収に機能しているとの仮説を立て研究を行いました。その結果小腸の中で主に十二指腸で行われる既知の鉄吸収機構とは別に、NA鉄錯体をアミノ酸トランスポーターPAT1により吸収する機構が、十二指腸より下流の近位空

腸にあることを明らかにしました。(図1)。NAは、イネ科植物が土壌から鉄を吸収するときに重要なムギネ酸の前駆体です。ムギネ酸は、その発見や構造決定、化学合成などに当財団が貢献した縁の深い化合物で、構造が類似した一連の化合物が様々な場面で鉄吸収に関わっていることを示すことができました。

### 【研究の内容】

小腸でのNA鉄錯体トランスポーターを突き止めるために、アフリカツメガエル卵母細胞を用いた電気生理実験および小腸モデル細胞であるCaco-2細胞を用いた放射性トレーサー実験を行いました。候補遺伝子の中、アミノ酸トランスポーターPAT1がCaco-2細胞でNA-Fe(II)複合体の形で鉄を輸送することを明らかにしました。RNA干渉によってCaco-2細胞におけるPAT1の発現を減少されると、NA-<sup>59</sup>Fe錯体の取り込みを減少させましたが、<sup>59</sup>Fe(II)単独の取り込みは変わりませんでした。これらの結果は、NA-Fe(II)錯体としてPAT1が鉄を輸送することを示唆しています。次に、マウスにNA-<sup>59</sup>Fe(II)を経口投与した場合、遊離の<sup>59</sup>Fe(II)と比較して、脾臓および腎臓での<sup>59</sup>Feの吸収率が高く、絶食の間もヘモグロビン値は高い値を示しました(図2)。以上の結果、NAは血球の再生、鉄の貯蔵を行う脾臓への鉄輸送を促し、ヘモグロビン代謝に寄与していると考えられます。また、NA-<sup>59</sup>Fe(II)を投与して30分後でのマウス小腸における<sup>59</sup>Feの含有量は、PAT1が多く発現している近位空腸で最も高く(図3B, D)、この結果は、これまで遊離の鉄の吸収が2価鉄トランスポーターDMT1により十二指腸で行われるという機構(図3C, E)とは異なっていました。以上の結果から、PAT1によるNA-Fe(II)錯体の吸収が、哺乳類の鉄摂取に役立っている可能性を示すことができました。

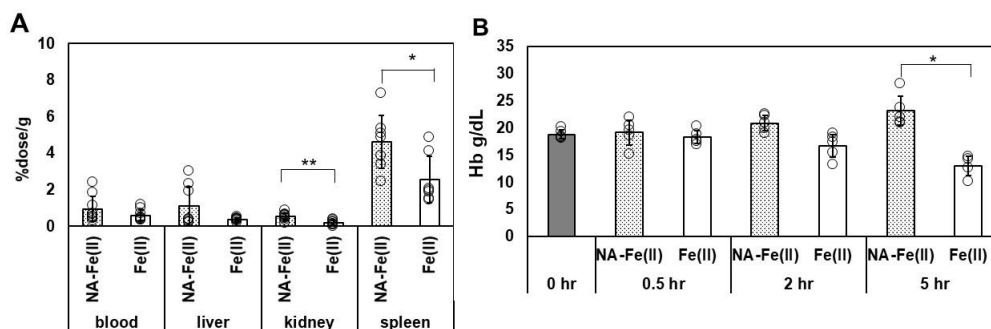
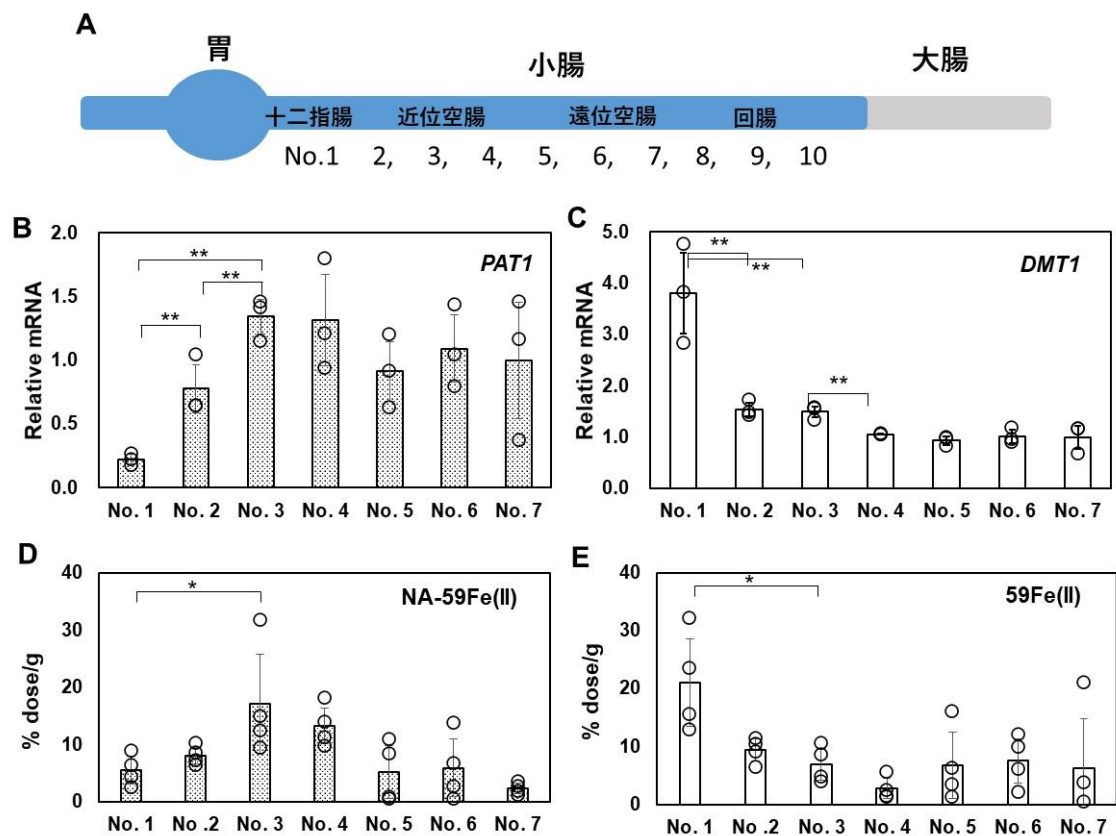


図2. マウスに鉄のみまたはNA鉄錯体を投与した際の鉄吸収とヘモグロビンとの比較

(A) NA-<sup>59</sup>Fe(II) または <sup>59</sup>Fe(II)を経口投与して、5時間後の血液、肝臓、腎臓と脾臓における<sup>59</sup>Fe アイソトープ鉄をカウントした (n = 7-9, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01)。腎臓と脾臓でNA鉄錯体を投与した際に鉄のみ投与より顕著に鉄を多く取り込んでいた。(B) NA-<sup>59</sup>Fe(II) または <sup>59</sup>Fe(II)を経口投与して、0, 0.5, 2, 5時間後のヘモグロビン(Hb)量を測定した(n = 4, \*P < 0.05)。絶食中5時間後もNA鉄錯体はヘモグロビン値が下がることがなく、鉄のみ投与より有意に高い値を示した(*J. Biol. Chem* Fig. 5 改変)。



**図3. マウス小腸のセクションにおけるPAT1およびDMT1の遺伝子発現と投与鉄含有量**  
 (A)マウスの小腸を、十二指腸(No. 1)、近位空腸(No. 2-5)、遠位空腸(No. 6-7)、回腸(No. 8-10)のセクション(No. 1-10)に分割した。(B)PAT1、(C)DMT1のmRNA発現レベル (n = 3 または4, \*\* P < 0.01, \* P < 0.05)。(D) NA-<sup>59</sup>Fe(II)または(E)<sup>59</sup>Fe(II)の経口投与30分後、<sup>59</sup>Fe濃度をNo. 1~7セクションでカウントした(n = 4, \* P < 0.05) (*J. Biol. Chem* Fig. 6 改変)。

**【今後の展望】**

哺乳動物における新たな鉄吸収のメカニズムを解明できれば、学術的ブレークスルーにつながります。そのためには、本研究による小腸からの鉄錯体吸収のみならず、その後の体内輸送の分子機構を解明することが重要であり、それに関わるトランスポーターの同定とその基質認識機構を明らかにできれば、鉄欠乏症および鉄過剰症に対する実用的研究への展開が期待できます。