

マンガン脳症・牛海綿状脳症 (BSE) と統合失調症

Manganism, Bovine spongiform encephalopathy, and Schizophrenia

山形大学理学部 教授 西田 雄三

Yuzo Nishida

Yamagata University, Faculty of Science, Department of Material and Biological Chemistry, Professor

1. はじめに

「マンガン脳症」という言葉を初めて耳にする方がほとんどだと思うが、これは今後その患者数が急速に増大すると憂慮されている脳疾患の一つである¹⁾。マンガン脳症の症状として、体の震え、キレル症候群、幻覚などが挙げられているが、これらは「パーキンソン氏病」と似ているので、「パーキンソン氏病」とされている場合が多いと指摘されている。ただ、「パーキンソン氏病」の一因に「マンガンイオン」を考えている学者もいることから^{2,3)}、「マンガン脳症」と「パーキンソン氏病」の違いを力説してもあまり意味のないことかもしれない。「マンガン脳症」は、脳にマンガンイオンが過剰に蓄積することから生ずる脳疾患である。その症状は古く、1837年にフランスのマンガン鉱石をすりつぶすプラントで働いていた作業員が言語障害・よだれ・顔面神経失調を起こしたことから⁴⁾注目され、その後、多くのマンガン鉱山作業員がこの病気になっていることが判明した。また、車のガソリンのなかに、antiknock剤としてマンガン化合物、MMTが混合されていたことから、カナダ・北米で大きな問題となった¹⁾。

一方、1990年代初頭の「BSE騒動」については、まだ記憶に新しいかたも多いことと思う。1980年代後半、ヨーロッパでいわゆる「BSE (狂牛病) 感染牛」が大量に見いだされ、人間への感染の可能性が高いことから⁵⁾、大きな社会的問題となった。日本では、「牛から人間への感染」が大きく注目され、「米国産肉牛の輸入停止」の処置が採られた(その後部分的に解除されてはいる)。しかし、神経性疾患を考える科学者からいえば、このBSE問題は非常に奥の深い問題である。もともと、BSE発症は、羊(ス

クレイピー) から牛への感染に由来している可能性が非常に高いのであるが、では「スクレイピーがどうして発症したのか?」ということになると、一向に解決されていない^{6,7)}。スクレイピーの発症因子は何であるかということ、すなわち「感染以外の自然発症因子」を見出さなければいけない。この問題に一つの方向が示されたのが、「スクレイピーの発症地域がある範囲に限定されている」という事実である。ヨーロッパのある地域で大量のスクレイピーが発症しているのであるが、その地域の地下水に大きな特徴があることが解った⁸⁾。結論からいえば、「この地区の地下水にはマンガンイオンが非常に多い」ということである。この事実はすでに報告されていたある事例と奇妙に一致していた。「筋委縮性側索硬化症 (ALS)」と言えば、難解な神経性疾患で、発病すると早ければ数年で死に至る病気である。この病気の原因も明らかにはされていないが、一つははっきりとしているのは、この病気の多発地区(西太平洋地域、日本の紀伊半島やグアム島など)における地下水には、アルミニウムやマンガンイオンが非常に多いという特徴があることである⁹⁾。このアルミニウムやマンガンイオンが非常に多いという現実とALS発症とがどのように関連しているかは、いまだ未解決の問題である^{6,7)}、これらの金属イオンの効果が大きいことは明らかである。今回の「BSE騒動」でこの金属イオンに注目する人はほとんどいなかった^{6,7,10)}。

それなら、マンガンイオンを大量に摂取しなければ「マンガン脳症」にはならない、ということになりそうであるが、最近の研究から、これはそんな単純な問題ではないということが明らかにされつつある。ここでは「マンガン脳症」の現状について述べるが、早急な対策を実行する必要がある。

2. マンガンイオンと鉄イオン

マンガンイオンは、鉄イオンと同様に人間にとって、必須な金属イオンである。その主な作用は、「ミトコンドリア」におけるスーパーオキシドイオンの分解酵素としての作用である。その他の作用 (pyruvate carboxylase, arginase, glutamine synthase やキナーゼにおけるマグネシウムの代役を務める) も重要で、マンガン欠損はいろいろな病気を誘導するが¹⁾、ただし脳でのマンガンイオン濃度は低い(平均濃度は約0.25 mg/g湿重量)。脳では多くの鉄イオンを必要としており、そういう意味で、「マンガン脳症」の問題を考えると「脳へのマンガンイオンの運搬体は何か」ということが重要な問題となる^{11,12)}。

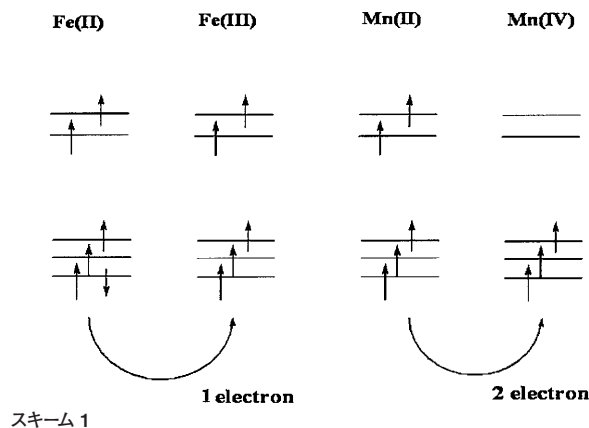
我々は日ごろ食事(野菜・穀物・肉・魚など)で鉄・マンガンイオンを摂取する。ただし、摂取したすべての金属イオンが体内にとりこまれるとは限らない。そこには複雑な機構があり、過剰な取り込みは制御され、体内での金属イオンの量は一定に保たれている。この体内での金属イオンの量を一定に保つという作業に加えて、脳に運搬するという作業が待っている。鉄イオンについていえば、かなり研究が進んでいて、運搬体(トランスフェリン、DMT-1など)・制御法が明らかにされつつある。一方、マンガンイオンについては、研究は遅れており、脳への運搬体についても確定されてはいない。

運搬体としてのDMT-1について述べる¹³⁾。これは、2価の金属イオンの運搬体である。さて、このような運搬体はタンパク質であり、金属イオンと配位結合をする。このような分野を取りあつかうのが「錯体化学」である。この錯体化学の膨大な研究から明らかになっていることは、2価金属イオンとしての鉄とマンガンイオンとは、それほど区別できないということである。簡単にいえば、このDMT-1というタンパク質は鉄とマンガンイオンを区別することなく、運搬する。

一方、鉄イオンの運搬体として知られているトランスフェリンは、その特異な配位構造が原因で¹⁴⁾、鉄(III)イオンを優先的に運搬する。マンガンイオンは通常の体内ではマンガン(II)イオンとして存在するので、トランスフェリンとの結合では鉄(III)イオンと比較してその結合力は圧倒的に低い。この理由から、トランスフェリンでの脳への金属イオンの運搬に関しては、鉄(III)イオンの運搬が最優先され、通常の状態ではマンガンイオンが脳に過剰になるということはない^{13-c)}。但し、鉄欠乏患者の多くが「マンガン脳症」であることから¹¹⁾、「鉄欠乏」という非常時にはDMT-1も脳への金属イオンの輸送体として動員されている可能性がある。

ここで、鉄イオンとマンガンイオンの酸化状態に関する一般的な特徴を述べておく。鉄イオンについては、よく知られているように、2価鉄イオンを含む化合物は空気中の酸素分子によって容易に3価鉄イオンへ酸化される。もちろん、空気中でも2価状態で安定な化合物も存在するが、市販されている鉄塩のほとんどが3価である。

一方、これに対してマンガン化合物は、通常空気中でも2価状態が安定である。この違いは、2つの金属イオンのd-電子の数に由来する(スキーム1、参照。鉄(II)イオン; d^6 。マンガン(II)イオン; d^5)。もちろん、マンガン(II)イオンも場合によって酸化されるが、そのときは3価、4価状態にまで酸化される。とくに4価状態にまで容易に酸化されるというのは、鉄イオンと際立って異なる¹⁵⁾。



スキーム 1

3. マンガンイオンとトランスフェリン

すでに述べたように、マンガンイオンの脳への運搬体が何であるかが、重要である。私は、DMT-1の可能性が低い^{13-c)}と思い、トランスフェリンに注目して研究を行ってきた。このタンパク質は鉄(III)イオンとは、特異的に結合する¹⁴⁾。それは、フェノール配位のためであるが、それはこのときの鉄(III)イオンの3個の t_{2g} 軌道にはd-電子が半分しか充填されていないことに帰因する。マンガンイオンも3価になれば、同じ条件が生じるので、マンガン(III)イオンもトランスフェリンとは強く結合すると予測でき、これまでもマンガン(III)イオンがトランスフェリンと強く結合するとの報告はある^{13-c)}。しかし重要なのは、生体内で通常存在するマンガン(II)イオンが、どのようにして、マンガン(III)イオンと

してトランスフェリンへ移行するかであり、これが解明されていないのである。

これまでもマンガンイオンとトランスフェリンとの相互作用を検討した論文はある。ただし、そこで使用されているのは2価の塩化マンガンであったり¹⁶⁾、3価では、ピロリン酸マンガン化合物¹⁷⁾が使用されてきた。しかし、生体無機化学からいえば、このような研究はあまり意味がないのである。なぜなら、体内のマンガン(II)イオンはペプチドなどと結合しており、塩化マンガン(II)を水に溶かしたのとは全く異なる構造をしているからである。当然のことながら、3価マンガン化合物としても、ピロリン酸・クエン酸マンガン化合物だけのデータではなんにも言えない。生体に存在可能な構造をもつ化合物で検討して初めて、その結果を議論できるのであり、またマンガンイオンのトランスフェリンへの移行機構を考える上でも多種多様な錯体での研究が必要である。

我々はそのような意味で、下に示した配位子でのマンガン化合物を選んだ。

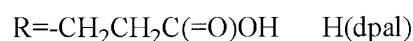
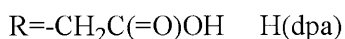
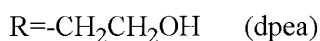
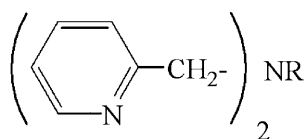


図1 いくつかの配位子の構造

特徴は、同じ配位子でも酸化数の異なる化合物が得られる点にある。たとえば、H(dpa)の配位子では、通常ではマンガン(II)錯体¹⁸⁾が得られる。これは2価状態で安定であるが、過酸化水素の存在下で、二核ジ-μ-オキソMn(III)/Mn(IV)錯体¹⁹⁾が得られる。また、サイラムを配位子とすると、水溶液を空気中で放置しておくだけで、同じような二核ジ-μ-オキソMn(III)/Mn(IV)錯体²⁰⁾が得られる。この場合、過酸化水素は必要とはしない。

二核ジ-μ-オキソMn(III)/Mn(IV)錯体において、なぜこの錯体が最終化合物(一番安定)となるのかも不明であるが、とにかくこの事実をもとに議論を進める。

トランスフェリンとマンガン化合物の相互作用であるが、

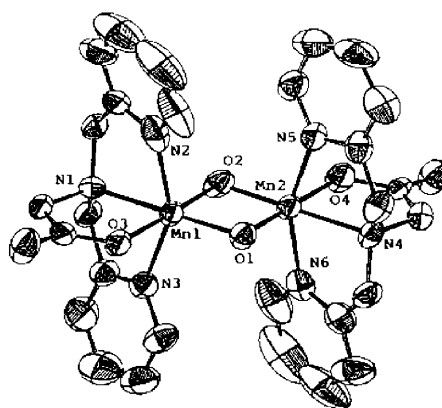


図2 $[\text{Mn}_2\text{O}_2(\text{dpa})_2]^{3+}$ の結晶構造

従来は塩化マンガン(II)の溶液とを混合し、300nm/280nmの吸光度の比をとって検討している¹⁶⁾。しかし、もっと視覚的に訴える手法が欲しいと思うのは、なにも我々だけではない。我々は、アポトランスフェリンと鉄(III)錯体との相互作用の検討において、鉄イオンの挙動を見るときは、キャピラリー電気泳動法が非常に優れていることを報告した²¹⁾。キャピラリー電気泳動法では、アポトランスフェリンのシグナルの位置が重要である。鉄イオンの場合、アポー体とホロー体ではその位置がずれてくる。ここにこの手法の面白さがある²¹⁾。

この手法を今回のマンガン錯体との相互作用に適用してみた。Mn(dpea)Cl₂錯体は、結晶としては無色で空気中では安定なマンガン(II)錯体である。これを緩衝溶液(トリス、pH=7.3)に溶かすと、最初は無色でマンガン(II)状態である。この溶液とアポトランスフェリンと混合しても、キャピラリー電気泳動のピークシグナルの位置には変化は見えないので、マンガンイオンは移動していないと考えている。

この無色のMn(dpea)Cl₂錯体溶液を2~3日空気中に放置すると、褐色に変わってくる。これはマンガン(II)イオン由来のESRシグナルが消えていくことなどからマンガン(II)イオンがマンガン(III)イオンへ酸化されたためと思われる。事実多くのマンガン(III)錯体は褐色に色が着く。それは、d-d遷移がスピン許容になるためである。さて、この薄く褐色になったMn(dpea)Cl₂錯体溶液に無色のアポトランスフェリンをくわえると、濃い褐色に変わる。吸収スペクトルで見ると、新しい吸収帯が430nmに現れる²²⁾。この濃い褐色の溶液をキャピラリー電気泳動で測定すると、図3のように、アポトランスフェリンのシグナルが、長い時間帯へずれており²²⁾鉄(III)イオンが移動したときと同じ変化が観測された²¹⁾。これはマンガン(III)イオンがトランスフェリンへ移動したこと

を示唆しており、吸収スペクトルの結果とも一致している。

驚くべきことに、同様な吸収スペクトル・キャピラリー電気泳動における変化が、いくつかの二核ジ- μ -オキソMn(III)/Mn(IV)錯体の溶液を加えても、観測できるのである²²⁾。ただし、これまでの結果では、すべての二核マンガ(III)錯体にこの現象は見られないので、単純には結論は出せないが、我々の体内で、ある条件ができれば、容易にマンガ(II)イオンがトランスフェリンに移動し、脳へ運搬されて行くことが明らかになった。これは、マンガ(III)脳症の発症機構を考える上で貴重な結果である。

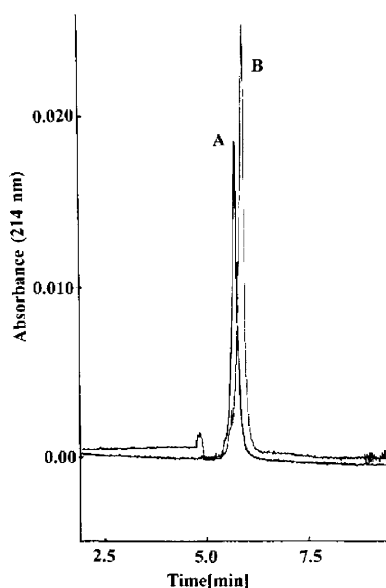
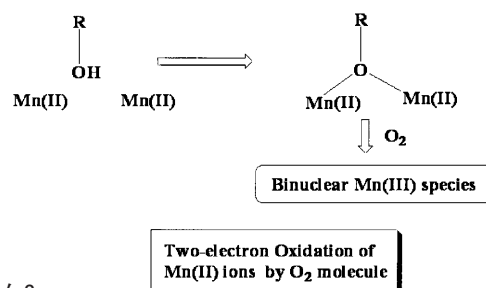
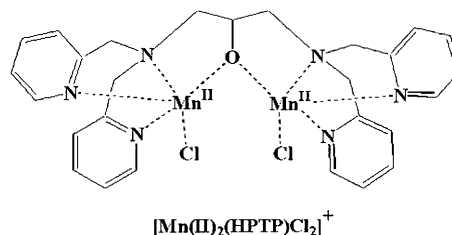


図3 アトランスフェリンとマンガ(II)溶液のCE(P/A)での測定
A : アトランスフェリン 単独
B : アトランスフェリンに褐色のMn(dpea)Cl₂溶液を加えた

さて、なぜMn(dpea)Cl₂錯体のみが、空气中で容易にマンガ(III)へ酸化され、他の同様なH(dpa), H(dpal)のマンガ(II)錯体では酸化されないのでしょうか。ここに、生体中のマンガ(II)イオンの動態を研究する上で重要なヒントがある。この点は錯体化学者のみが知っている。Mn(dpea)Cl₂錯体の特徴は、配位子内にあるアルコール基である。これは、多くの金属イオンとの相互作用で、橋掛けできる(架橋構造を採れる)点に特徴がある(スキーム2)。このような二核錯体では酸素分子による2電子酸化が容易に進行するので¹⁵⁾、マンガ(III)錯体が容易に形成するのである(スキーム2)。これはMn(dpea)Cl₂錯体溶液のマススペクトルと同じようなアルコキソ架橋二核マンガ(II)錯体(スキーム3、Mn₂(HPTP)Cl₂錯体)が、空气中で容易にマンガ(III)錯体に酸化されることから支持される。



スキーム2



スキーム3

スキーム2で述べた二核構造錯体種の形成は、マンガ(II)イオンの濃度に依存し、高い濃度で形成されやすい。血液中でのマンガ(II)濃度が増大すれば、それに準じて二核錯体が形成されやすくなり、酸素でマンガ(III)イオンへ酸化されやすくなり、それでトランスフェリンへの移行が促進されていると考えられる。

4. マンガ(II)イオンが引き起こす神経変異 その①

生体内のある条件ができれば、マンガ(II)イオンが容易にトランスフェリンへ移動し、脳へ運ばれて行くことが明らかにされたが、なぜ過剰のマンガ(II)イオンで脳疾患が生ずるかについては、大きく分けて①酸化ストレス説と、②カルシウムイオン阻害説が提案されている。最初に酸化ストレスから述べる。

マンガ(II)イオンを動物に投与すると、脳の特定部位にマンガ(II)イオンの蓄積が起きる。これは血液中のマンガ(II)イオン濃度の増大に伴って、脳へ運搬されることを示している。それにとまって、脳での鉄イオンの代謝異常(トランスフェリン、トランスフェリンレセプター、フェリチンなどのタンパク質等の発現作用に変化(一般的に増大する))が起きるが、一番注目すべき変化は鉄過剰症の出現である^{23,24)}。鉄過剰症の出現とマンガ(II)イオンの増大との相関性は現在でも完全には解明されていないが、鉄過剰症は一般的に大きな酸化ストレス(最大の要因は過酸化水素の形成と考えている²¹⁾)を引き起こすので、これをマンガ(II)イオンによる

脳障害の最大の原因と考えることができる。

さて、「なぜ鉄過剰症がおきるのか?」について考えてみよう。マンガニオン動物への投与は、トランスフェリンを介しての脳への移動となる。この条件下では、脳で重要な作用を行う鉄酵素の鉄イオンの代わりに、マンガニオンがその酵素内に収まることを示唆する。そのような事態になれば、ドーパミン合成系(図4)が作用しなくなると予想される¹⁵⁾。なぜなら、フェニルアラニンからチロシン、チロシンからドーパの合成にはベンゼン環への酸素化反応が必須であるが、これは鉄イオンのみで達成され、マンガニオンでは、この反応の活性は著しく低下するからである¹⁵⁾。これにより、マンガニオンが増大した脳では、ドーパミン・セロトニンが減少すると予測できるが、事実そのような報告が多くなされている^{25,26)}。ドーパミンの大幅な減少だけでも脳はパニックになり、運動障害がでる(なぜなら、ドーパミンは運動に関する情報を伝達する神経伝達物質であるからである)。当然のことながら、鉄イオン不足の患者さんにはドーパミン・セロトニン不足が生じ、運動障害・精神疾患になる^{6,7)}。

さてこのような状態になった脳では、これを「鉄イオンの不足」と判断する。よって、「鉄イオンの輸送」を命令する。事実、マンガニオン投与された動物ではトランスフェリンの発現が増大する²⁷⁾。しかし、このようにして運ばれてくる金属イオンであるが、すでにマンガニオンが酵素の位置を占めているので、酵素には入れず、その近傍に蓄積される。これが、マンガニオン脳症患者の黒質近傍に鉄・マンガニオンが大量に蓄積されている原因であろう^{6,7)}。

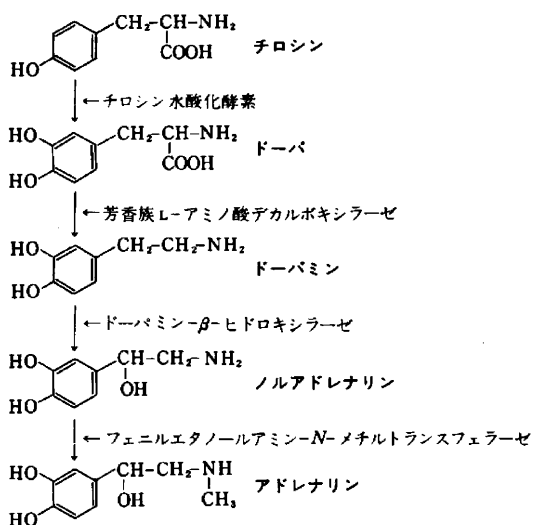
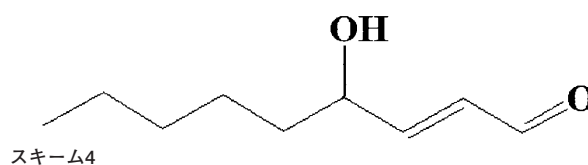


図4 ドーパ、ドーパミン合成スキーム

このようにして鉄過剰現象が起きれば、そこから可溶性二核- μ -オキシ鉄(III)種が形成され、それにより過酸化水素が形成され²¹⁾、酸化ストレスが進行する^{6,7)}。これが、マンガニオン脳症の最大の原因と考えている。

これに加えて、さらに興味深い事実がある。鉄過剰症による障害の因子の一つにHNE (4-hydroxy-2-nonenal) (スキーム4)の生成がある。実際、この化合物が鉄過剰症患者で大量に検出される²⁸⁾。これはアルデヒド化合物で、それ自身でも多くの障害を起こす。この化合物はじつは、マンガニオン(II)錯体ととんでもない反応をする可能性がある。



$Mn(ntb)Cl_2$ は、空気中で安定なマンガニオン(II)錯体である。この溶液に、脂肪族アルデヒドを加えると容易に二核ジ- μ -オキシMn(III)/Mn(IV)錯体が形成する(図5)¹⁵⁾。アルデヒドの違いでその生成に差があるが、間違いなくできる。この生成理由はすでに述べられているが、この二核ジ- μ -オキシMn(III)/Mn(IV)錯体はアポトランスフェリンと相互作用し、マンガニオンが容易にトランスフェリンに移行することが解っているため、このようなアルデヒド化合物の存在もまた、血液中のマンガニオン濃度の増大に大きく寄与する。

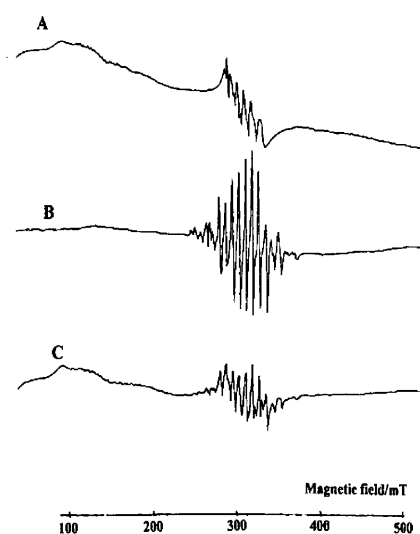


図5 $Mn(ntb)Cl_2$ とアルデヒド混合溶液のESRスペクトル
A: $Mn(ntb)Cl_2$ 単独
B: $Mn(ntb)Cl_2$ + シクロヘキサンカーボキシアルデヒド
C: $Mn(ntb)Cl_2$ + n-ヘプチルアルデヒド

5. マンガンイオンが引き起こす神経変異 その②

ミトコンドリア内のカルシウムイオンのもっとも重要な作用は酸化的リン酸化反応の活性化と速度の制御である。カルシウムイオンはカルシウム活性部位に結合することで、ATP生産の速度を数倍早くする。また、カルシウムイオンは F_1F_0 ATP synthaseも活性化することが知られている。

細胞間のマンガンイオンは主としてミトコンドリアに捕捉される。その時、マンガンイオンは、カルシウム結合部位に、カルシウムイオンより強く結合するので、しばしばカルシウムイオンで仲介される過程を妨害することになる²⁹⁾。それゆえ、ミトコンドリア内のマンガンイオンは、カルシウムイオンで活性化されるATP合成を阻害する。大脳基底核では、かなりのATPを必要としているので、この阻害効果は甚大である。チャネルのカルシウムイオンの透過性と細胞死との関連性については、ALS発症機構でも議論されている³⁰⁾。

ミトコンドリアは、2つの運搬体、uniporterとRaMでカルシウムイオンを捉える。このときのマンガンイオンの阻害については、uniporterでの捕捉には障害を与えないことは解っているが、RaMについては不明である³¹⁾。このRaMによるカルシウムイオンの取り込みがマンガンイオンで阻害されている可能性が高く、この結果、酸化的リン酸化反応が妨害されると考えられている。このようなミトコンドリア内でのエネルギー生成の不足と神経性疾患との関連性は、これまでも多くの例で指摘されてきている³²⁾。このエネルギー欠損は、ミトコンドリアゲノムへの傷害と関連しており、年とともに増大し、電子伝達系の速度が減少し、ATP合成も遅くなる。

このようにATP合成に必要なカルシウムイオンの作用をマンガンイオンが妨害することがマンガン毒性の重要な因子と考える研究者も多く、上で述べた①と②の効果に加えて他の影響も出るので³³⁾、それらが相補的に効いてくるとすれば、マンガンイオンによる脳障害には相当な注意が必要ということになる。

6. マンガン脳症と牛海綿状脳症(BSE)

血液中にマンガンイオンが増大すれば、それは脳へ運搬される可能性が高いことは上で述べた。そうすれば、土壌中にマンガンイオンが多い地区での羊にスクレイパー発症が起きたことも理解できる。さて、この血中・脳でのマン

ガンイオンの増大であるが、最近の研究では、マンガンイオンの取り込みとは関係しない場合もあることが指摘され、重大な関心を呼んでいる。

Brownらの研究によれば、牛に異常プリオンを投与し、感染させるとその牛の血液中のマンガンイオン濃度が大幅に増大するという。そして、フィールドの動物でも、感染している羊と感染していない羊で血液中のマンガンイオンに違いがあり、この結果から血液中でのマンガンイオン濃度の測定が、その動物がプリオン病に感染しているか、いないかを見分ける有効な方法になるだろうと報告している³⁴⁾。これは、マンガンイオンの大量取り込みとは無関係に、感染という事態だけで血液中でのマンガンイオン濃度の増大が起きるのである。大変なことである。問題は1)そのマンガンイオンはどこからきたのか? 2)どんな形で血液中に溶けているのか? トランスフェリンに入っているのか?

これらの疑問が明らかにならないと答えは出そうにもないが、すでにプリオン病感染は鉄代謝異常・鉄過剰症を引き起こすことが明らかにされているので^{35,36)}、最初にプリオン病感染による鉄過剰症について考えてみよう。プリオン病感染とは、プリオン蛋白が異常型へ変化することを意味する。この状況下では、この蛋白のSOD作用に変化が出る^{6,7,37)}。なぜなら、プリオン蛋白中の銅(II)イオンの周辺構造が変化しているからである。その結果、このSOD機能発現と同時に、大量の過酸化水素が細胞間に流出する可能性がある。本来の正常なSOD機能では、過酸化水素も分解しないとはいけぬ。それができぬとALSに進行することは、変異SODを持つ人は100%ALS発症する事実から言える³⁷⁾。もしそうならば、この過酸化水素によって本来必要でない、排せつされるはずのマンガン(II)錯体…これは食事で取り込んだマンガンイオンの原料…が酸化されるからである(3章の $[Mn_2O_2(dpa)_2]^{3+}$ 錯体の合成法)。その結果、酸化されたマンガンイオンはトランスフェリンに取り込まれ、血液中のマンガンイオン濃度が増大し、脳に運ばれて行き、最終的に鉄過剰症になる可能性が非常に高くなると予想できる(4章、参照)。プリオン病感染での血液中でのマンガンイオンの増大の詳細な機構の解明は今後の研究に待たねばならないが、私は最大のリスク因子は、プリオン病感染による過酸化水素の増大であろうと考えている。すでに明らかにしてきたように、過酸化水素の存在は、可溶性オキソ架橋二核鉄(III)種の形成を大いに促す³⁸⁾。この可溶性オキソ架橋二核鉄(III)

種と過酸化水素との複合体は強い酸化ストレスの原因となる²¹⁾。一方、この過酸化水素はマンガン(II)錯体と反応して容易にオキソ架橋二核マンガン(III)/(IV)錯体を与える。

7. 最後に

現在、日本ではうつ病(自殺希望者の半分がうつ病にかかっているという調査結果がある)や統合失調症(小中学生のキレル症候群)が社会的な問題となっている。これへの対応策として「カウンセリング」が中心になされているのみで、それと同時に必要な「科学的な対策」が、その検討すらされていない。うつ病・統合失調症の小中学生に特有な現象として、その多くが「鉄不足」によると指摘されている。この小文でも述べたように、「鉄不足」は、それ自体で精神疾患(ドーパミン・セロトニン不足)を誘導するが、それに加えて「マンガン脳症」を誘導する可能性があるため、この「マンガン脳症」への対応を真剣に考えなければいけない時期に来ている(マンガン脳症の症状として、キレル症候群、幻覚などが挙げられていることに注意)。私は、すでにこのような事態への対応策として、食事において、次のことを提唱してきた^{39,40)}。①鉄イオンを十分に意識し、過不足がないようにする。②鉄イオンの作用を妨害する金属イオンの大量の取り込みは絶対にやめる。

当然のことながら、理由もなく「鉄イオンを含んだサプリメントを多用すること」は非常に危険であること(鉄過剰症を引き起こす)を十分に理解し、上で述べた2点を順守していただければ、脳を健全に保てる社会が期待できるので、ぜひ、そうなってほしいと思う。

参考文献

- 1) J. Kaiser, *Science*, **300**, 926 (2003).
- 2) K. M. Powers, *Neurology*, **60**, 1761 (2003).
- 3) J. Jankovic, *Neurology*, **64**, 2021 (2005).
- 4) J. Couper, *Br. Ann. Med. Pharmacol.*, **1**, 41 (1837).
- 5) J. Almond and J. Pattison, *Nature*, **389**, 437 (1997); P. G. Smith and R. Bradley, *Br. Med. Bulletin*, **66**, 185 (2003); G. Legname, et al., *Science*, **305**, 673 (2004).
- 6) Y. Nishida, *Z. Naturforsch.*, **58c**, 752 (2003).
- 7) Y. Nishida, *Med. Hypothesis Res.*, **1**, 227 (2004).
- 8) D. R. Brown, et al., *EMBO J.*, **19**, 1180 (2000).
- 9) Y. Yase, *Brain Medical*, **7**, 17 (1995).
- 10) B. Wong et al., *J. Neurochem.*, **78**, 1400 (2001).
- 11) A. W. Dobson et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1012**, 115 (2004).
- 12) J. L. Aschner and M. Aschner, *Mol. Asp. Med.*, **26**, 353 (2005).
- 13) a) H. Gunshin et al., *Nature*, **338**, 482 (1997). b) M. D. Garrich et al., *BioMetals*, **16**, 41 (2003). c) J. S. Crossgrove et al., *Neurotoxicology*, **25**, 451 (2004).
- 14) H. Kurosawa et al., *J. Mol. Biol.*, **254**, 196 (1995).
- 15) Y. Sutoh and Y. Nishida, *Synth. React. Inorg. Metal-org. Nano-Metal Chem.*, **35**, 575 (2005).
- 16) E. A. Heilig et al., *Am. J. Physiol Cell Mol. Physiol*, **290**, 1247 (2006).
- 17) S. H. Reaney et al., *Toxicolog. Sci.*, **93**, 114 (2006).
- 18) Y. Sutoh et al., *Chem. Lett.*, **34**, 140 (2005).
- 19) M. Suzuki et al., *Chem. Lett.*, **1988**, 1763.
- 20) M. Calvin et al., *Inorg. Chem.*, **28**, 4446 (1989).
- 21) Y. Nishida et al., *Z. Naturforsch.*, **62c**, 608 (2007).
- 22) Y. Nishida, *J. Pharmaceu. Soc. Jpn.*, **127**, 37 (2007), and the manuscript in press.
- 23) E. A. Malecki et al., *J. Neurosci. Res.*, **56**, 113 (1999).
- 24) W. Zheng and Q. Zhao, *Brain Res.*, **897**, 175 (2001).
- 25) L. Lu, et al., *Neurotoxicology*, **26**, 257 (2005).
- 26) D. HaMai and S. C. Bondy, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1012**, 129 (2004).
- 27) G. J. Li, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **205**, 188 (2005).
- 28) S. Toyokuni et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **91**, 2616 (1994).
- 29) T. G. Gunter et al., *Neurotoxicology*, **27**, 765 (2006).
- 30) 日出山拓人、河原行郎、郭 伸、*医学の歩み*, **212**, 937 (2005).
- 31) L. Buntinas et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1504**, 248 (2001).
- 32) H. Hirai et al., *J. Neurosci.*, **21**, 3017 (2001).
- 33) P. Zhang, et al., *Toxicology Lett.*, **173**, 88 (2007).
- 34) S. Hesketh et al., *J. Anim. Sci.*, **85**, 1596 (2007).
- 35) S. Farnaeus and T. Land, *Neuroscience Lett.*, **382**, 217 (2005).
- 36) S. Farnaeus et al., *Mol. Brain Res.*, **133**, 266 (2005).
- 37) Y. Nishida, *TCIMail*, **2007**, No.135, 2.
- 38) Y. Sutoh, et al., *Z. Naturforsch.*, **61c**, 149 (2006).
- 39) 西田雄三、「BSEの化学」(牧歌舎、2004); 「土と健康」、No.3, 6-13 (2005).
- 40) http://www.unu.edu/gs/files/2007/tohoku/TH07_Nishida_JPabstract.pdf. 国連大学グローバルセミナー講演要旨(2007)。