

綜 説

鉄 と 真 菌 感 染

阿 部 章 彦

信州大学医学部第2病理学教室

Iron and Fungal Infection

Fumihiko ABE

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

Key words: iron, fungal infection, transferrin, siderophore, iron binding capacity

鉄, 真菌感染, トランスフェリン, シデロフォア, 鉄結合能

はじめに

鉄と感染症との関連については、鉄欠乏状態における易感染性が古くより知られており、低栄養を含めて鉄欠乏と免疫異常との関係が検討されている¹⁾。一方、鉄過剰状態における感染症の併発についても指摘され、鉄-ヒト(宿主)-病原微生物の相互関連について、より広範囲に検討が加えられつつある²⁾⁻⁸⁾。鉄をめぐる細菌についての研究は枚挙にいとまがないが、真菌に関する論文はほとんどない²⁾⁻⁸⁾。本論文では、著者の研究成績を加え、とくに鉄からみた真菌感染について報告する。

I 鉄代謝

鉄は宇宙に存在する元素のなかで最も広く分布しているものの1つであり、我々の身体の組織のなかに広く分布し、ヘモグロビン、ミオグロビン蛋白の一部として、あるいはチトクローム、カタラーゼなど色々な酵素の構成成分として生命の維持に重要な役割を演じている。

鉄は、その吸収、輸送、利用、貯蔵および排泄の間に平衡を保ちながら、代謝回転を行っている。すなわち、通常1日の食餌中に含まれる鉄は10mg前後で、そのうちわずかに1~2mgが吸収される⁹⁾。排泄は糞便から約0.3mg、尿から0.1mg、残りは落屑細胞、汗などによるものであり、その出納は一定している⁹⁾。

したがって、他の金属とは異なり、長期に及ばない限り、経口的には鉄負荷状態は惹起されない¹⁰⁾。

鉄は生理的条件下では3価で存在し、 $Fe(OH)_3$ として不溶性になりやすいので、生体内で単独で存在することはなく、つねに何か他の物質と結合した形をとっている。すなわち、血漿中ではその約95%がトランスフェリンと結合している形で見出され、ヒトではトランスフェリンの約35%が鉄で飽和されている。

以上のように、鉄代謝は一定の条件下で規制されているが、鉄欠乏であれ、鉄過剰であれ、ひとたび変動がおこると、真菌をはじめ微生物の発育に有利となる¹⁾⁻⁸⁾。また、ヘモクロマトーシス、ヘモジデロシスとなると、トランスフェリンは鉄で完全に飽和され、過剰鉄はフェリチン、ヘモジデリンの形で諸臓器に沈着する。尿、糞便を介しての過剰鉄排泄には限界があるため、鉄それ自身が宿主にtoxicに働くことはもちろんであるが、真菌を含めて微生物の発育にも有利に働き、易感染性となる²⁾⁻⁸⁾。

II 鉄結合性蛋白

A トランスフェリン

主な役割は、食物から摂取された鉄をその貯蔵場所である肝臓や、ヘム合成の盛んな赤芽球、さらには成長に鉄を必要とする細胞に供給することであり、いわば鉄の運搬屋の役割を担っている。

トランスフェリンは分子量約80,000 daltonの球形

Table 1 Effect of UIBC on antifungal activity¹²⁾

Test organism	UIBC (γ /dl)	Growth inhibition (%)
<i>C. albicans</i> 7N	50	80
	20	40
	10	25
<i>C. stellatoidea</i> IFM 4024	50	90
	25	60

Table 2 Effect of pH on UIBC of normal human serum¹³⁾

pH*	UIBC μ g Fe/dl
≥ 7.45	266
7.27	122
7.23	89
7.00	76
6.80	69
6.71	40
6.35	0

* The pH of the reaction mixtures was established using a 3.0 M acetate buffer iron-binding reagent and was measured after completion of the iron-binding reaction.

分子で、多くの遷移金属と結合するが、鉄と最も高い親和性をもつ。鉄との結合は pH に依存し、pH 5 付近から酸性にかけて急に親和性が減少する¹¹⁾。鉄がトランスフェリンから遊離する機構についてはまだわかっていない。

真菌などの微生物は iron transport cofactor (siderophore) を放出し、トランスフェリンと拮抗的に鉄と結合し、キレートした鉄を摂取して、発育に利用している。したがって、鉄非飽和状態のトランスフェリンは、真菌への鉄供給を阻害し、fungistatic に作用するが、トランスフェリンの鉄飽和率が高まると、真菌の発育に有利となって感染症併発の要因となると考えられている¹⁾⁻⁸⁾¹²⁾⁻¹⁵⁾。

Shiraishi と Arai¹²⁾ は、カンジダを用いて、トランスフェリンによる発育阻害は、培地から鉄を奪うために、unbound iron binding capacity (UIBC) の量と相関することを証明した (Table 1)。

また、ケトアシドーシスを伴った糖尿病患者では、しばしば脳にムール症をおこしてくるが、この原因を Artis ら¹³⁾ は UIBC に求めた。すなわち、pH の低下により、UIBC が減少するというもので (Table 2)、*in vitro* でみごとに証明した。ケトアシドーシス

をきたした糖尿病患者血清のうち、UIBC の低下がみられるものでは、*Rhizopus oryzae* の発育が著明に認められた。

著者ら¹⁴⁾ は、上記の *in vitro* の結果を *in vivo* で証明した。すなわち、5 週齢の ICR マウスに、alloxan monohydrate (和光純薬) を 100mg/kg にて静注して、実験的に糖尿病を発症させた。Alloxan monohydrate 投与後 3~4 日目に血糖値が 400mg/100 ml 以上で、かつケトン尿が出現しているものを、ケトアシドーシスの状態になったと判断し、*R. oryzae* の孢子 5×10^6 個を静注した。その結果、非糖尿病群は *R. oryzae* を接種した 3 週間後でも全例生存していたが、ケトアシドーシスを伴った糖尿病マウスはすべて 4 日以内に死亡し、*R. oryzae* による虚血性ないし化膿性病変がいずれも脳、腎に認められた。また、血清の UIBC は糖尿病性ケトアシドーシスでは低下が認められ、*R. oryzae* の発育に有利に働くことが *in vivo* でも確認された。

しかし、その一方で、最近、トランスフェリンの fungistatic な作用は、真菌への鉄供給阻害というよりも、その直接作用を問題視している論文¹⁶⁾ もあり、鉄をめぐる真菌感染とトランスフェリンとの関係につ

Table 3 Serum iron and binding proteins in patients with AIDS or PGL²⁰⁾

	Homosexual men with :		
	AIDS (n=44)	PGL (n=55)	Neither (n=4)
Serum iron ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	82.0 \pm 5.1*	116.0 \pm 6.2	140.8 \pm 6.0
Log serum ferritin** (ng/ml)	2.63 \pm 0.070	1.91 \pm 0.047	2.06 \pm 0.153
Serum transferrin (mg/dl)	293.7 \pm 14.5	340.3 \pm 17.3	240.3 \pm 13.6

* Mean \pm SEM.

** Log transformation of serum ferritin was used to normalize the skewed distribution. Ferritin values ranged from 19.2 to 1070 ng/ml.

いては、いまだ解明されていない部分が多い。したがって、今後、さらに検討する必要がある。

B ラクトフェリン

トランスフェリンと非常によく分子構造が似ており、母乳、関節滑液、唾液など分泌液中に多い。トランスフェリンと異なり、pHが低い場合には鉄との親和性が高い¹⁷⁾。

不飽和のラクトフェリンは、感染の際に細胞性防御機構の一役を担っている。最近、ラクトフェリンが血管内皮の表面に好中球を固着、凝集させて、炎症反応を増強させることがわかってきた⁶⁾¹⁸⁾。しかし、鉄はこの機構を妨害するといわれている³⁾⁶⁾。

III 生体内での真菌増殖による血清鉄低下

真菌を含め、微生物が侵入すると、monocyte や macrophage が活性化され、すみやかに interleukin-1 が合成、放出される。この interleukin-1 には種々の作用があるが、微生物侵入に際して鉄を血漿から移動し、貯蔵部位でフェリチンにする¹⁹⁾。したがって、感染症の際に、この interleukin-1 が介在して血清鉄の低下をきたすが、その詳細な機構については解明されていない。

最近、種々の疾患で、鉄、トランスフェリン、フェリチンなどの量がモニターされ、患者における予後のパラメーターとして使用されはじめてきている²⁰⁾⁻²²⁾。たとえば、Blumberg ら²⁰⁾の男性同性愛者を対象とした報告がある。対象 103 例の男性同性愛者のうち、AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者は 44 人、AIDS への前駆症状とされている PGL (persistent generalized lymphadenopathy) 患者は 55 人で、残りの 4 人は AIDS および PGL とも認められなかった。AIDS 患者では、PGL 患者に比

して有意 ($p < 0.0001$) に血清鉄が減少しており、フェリチン量が有意 ($p < 0.0001$) に増加を示していた (Table 3)。PGL と比べ、AIDS 患者では、日和見感染として *Pneumocystis carinii* 肺炎の他、カンジダ、クリプトコックスなどの真菌感染が高頻度に合併していた。また、後になって AIDS になった 6 人の PGL 患者は、AIDS 患者と同様の血清鉄、フェリチンレベルであったと述べており、鉄諸因子の患者予後のパラメーターとしての有用性を強調している。

IV 血清鉄低下と感染抵抗性

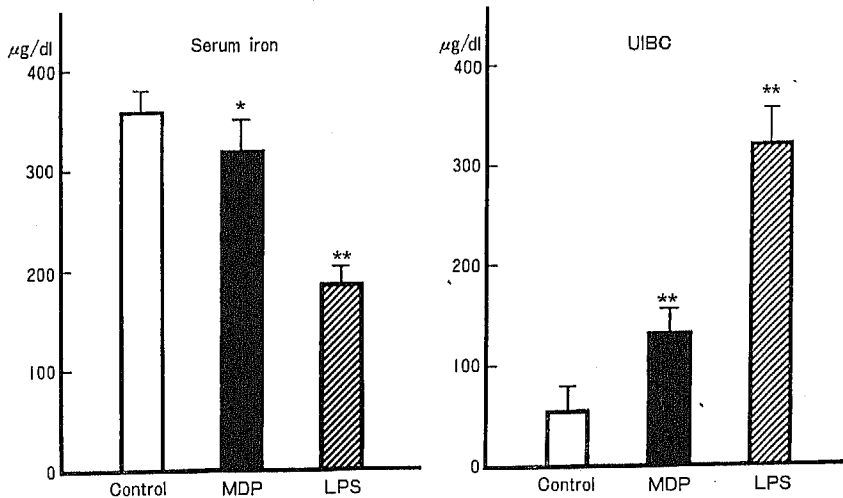
A 抵抗性の亢進

真菌の発育に必要な血清鉄を低下させることによって、真菌に対する感染抵抗性を証明した Elin と Wolff²³⁾の実験がある。大腸菌から精製したエンドトキシンを用い、*Candida albicans* に対する抵抗性について調べた。エンドトキシンは血清鉄の低下を惹起するといわれており²⁾³⁾⁶⁾⁷⁾²³⁾⁻²⁵⁾、エンドトキシンのカンジダに対する感染抵抗性は血清鉄濃度の低下と相関し、反対に、鉄投与によって血清鉄を元のレベルまでに戻すと、その抵抗性は消失した。

アスペルギルスを用い、血清鉄の低下により感染抵抗性を亢進させることを証明した実験もある²⁴⁾。すなわち、種々の細菌壁に共通してみられる muramyl dipeptide (MDP) や細菌内毒素 (LPS) を前処置した場合、実験的アスペルギルス症に対して抵抗性がみられるかどうかを検討した。実験動物は、5 週齢の雄性 ICR マウスを使用して、生理的食塩水に溶解した MDP (N-acetyl muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine, Choay Chimie Reagents, USA) または LPS (*Pseudomonas aeruginosa*, F-D Type 1, List Biological Laboratories, USA) をそれぞれ 200 $\mu\text{g}/$

Table 4 Organs involved with *A. fumigatus*²⁴⁾

		Brain	Heart	Lung	Spleen	Kidney	Liver
Control	(n=10)	4	3	0	0	10	0
MDP-treated	(n=10)	1	0	0	0	10	0
LPS-treated	(n=10)	0	0	0	0	10	0

Fig. 1 Serum iron and UIBC²⁴⁾.Mean \pm SD (n=5).

* p < 0.05 vs. Control and ** p < 0.001 vs. Control.

mouse, 5μg/mouse にてアスペルギルス接種 1 日前に腹腔内に投与した。使用菌は *Aspergillus fumigatus* K-12 株で、胞子を $1 \times 10^7/0.2\text{ml}$ に調整し、(1) 対照群、(2) MDP 群、(3) LPS 群の 3 群の各マウスに尾静脈より接種して、2 週間をわたって観察した。病理学的検索のほかに、血清鉄、総鉄結合能 (TIBC) を菌接種相当時にマウスより全採血して測定し、UIBC および鉄飽和率は計算して求めた。

その結果、対照群に比べ、MDP 群、LPS 群とも生存日数の延長傾向が認められた。3 群とも、死亡例、生存例にかかわらず、腎病変が全例でみられ、主として乳頭部分に一致して、菌糸の発育を伴った壊死性病変の形で認められた。また、なかには、尿管移行部の真菌塞栓によって腎盂が拡張し、水腎症を呈している例もあった。しかし、脳、心病変は対照群に集中して認められ、壊死性炎または膿瘍の形でみられた (Table 4)。血清鉄は、MDP 群、LPS 群では対照群に比べ有意 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.001$) に低下し、

反対に、UIBC は有意 (いずれも $p < 0.001$) に増加しており (Fig. 1)、鉄飽和率も、MDP、LPS 群では対照群に比べ有意 (それぞれ $p < 0.005$, $p < 0.001$) に低下していた。

以上の結果から、マクロファージを活性化する MDP または LPS で前処置すると、血清鉄の低下をきたし、アスペルギルス接種した場合、生存日数の延長傾向がみられ、病変分布も限局性で、アスペルギルスに対する抵抗性が認められた。したがって、MDP、LPS ともアスペルギルス症に抵抗性に働いたが、とくに MDP は LPS とは異なり、比較的副作用の少ない物質であることから²⁵⁾、アスペルギルス症などの真菌症の予防に応用できる可能性が示唆された。

さらに、白血球マウスを用いて行った実験²⁶⁾について述べる。AKR/J マウス (Jackson Laboratory から購入、雌性、生後 6 カ月以降) を用い、体重減少が著明で、呼吸が荒く、立毛しているものを、白血球マウスとして実験に供した。LPS (*P. aeruginosa*) を

各マウスに 5 μ g ずつ腹腔内に投与して、1日後に、 $1 \times 10^7/0.2$ ml に調整した *A. fumigatus* K-12 株を尾静脈より接種し、2週間にわたって観察した。

その結果、LPS 非投与白血病マウスでは、アスペルギルス接種後4日以内にすべて死亡したが、LPS 前処置白血病マウスでは接種4日後でも半数が生存しており、最終観察日でも1例(10例のうち)が生存していた。アスペルギルスによる病変も、LPS 非投与群では、脳、心、腎で全例に、他臓器でも半数以上に認められたが、LPS 前処置群では、心、腎に限局しており、他臓器には半数以下にみられたにすぎなかった。また、LPS 前処置群では、血清鉄、鉄飽和率が有意(いずれも $p < 0.005$)に低下しており、UIBC は有意($p < 0.001$)に増加していた。以上から、白血病マウスでさえ、LPS 前処置により、血清鉄が低下し、アスペルギルスに対する抵抗性が認められることが示された。

B 抵抗性の低下

一方、鉄欠乏状態が易感染性であることも古くから知られている¹⁾²⁾。鉄は細胞の分裂過程に、ある種の役割を演じており、鉄の欠乏は細胞の DNA 合成を抑制する²⁷⁾。したがって、鉄欠乏性貧血患者の骨髓細胞は健常人に比して DNA 合成の減弱を認め²⁸⁾、さらに、リンパ球の mitochondria には空胞化、膨化などの異常が顕微鏡的に観察されている²⁹⁾。とくに、免疫不全症の1つである chronic mucocutaneous candidiasis (CMCC) 患者の異常な免疫状態の一面は鉄代謝の障害によるとの指摘もある³⁰⁾。すなわち、CMCC の31人のうち23人で血清鉄の低下がみられ、その一部では鉄投与により症状の改善が認められた。

V 鉄過剰状態における易感染性

鉄が微生物の増殖に必要であるということから、鉄過剰状態における易感染性を *in vivo* および *in vitro* で証明した研究は無数にある²⁾⁻⁸⁾¹⁵⁾³¹⁾⁻³³⁾。そのなかで、真菌に関するものはきわめて少ないが、その一部を紹介する。

実験的にコロイド鉄をマウスに注射し、鉄過剰状態を惹起させた後、カンジダを接種し、その易感染性を証明した *in vivo* の研究がある¹⁵⁾。ICR マウスに鉄としてコンドロイチン硫酸・鉄コロイド注射液 (Blutal, 大日本) を使用し、60mg Fe/kg で3日間尾静脈より投与してヘモジデロースを作成した。最終鉄投与8時間後に調整した *C. albicans* の孢子を 1×10^7 個尾静脈より接種して、カンジダ血症を惹起し、28日間にわたって観察した。病理学的検索の他に、血清鉄などの鉄諸因子を調べた。また、カンジダ接種相当時に、マウスを脱血死させ、鉄コロイド液である Blutal が主として貪食・蓄積される肝、さらに、脾、腎を摘出し、真空凍結乾燥機 (Eyela, FD-1) で凍結乾燥したものを、低温灰化装置 (IPC-1101B型) にて灰化した。その後、灰化物を塩酸で溶解し、原子吸光分光光度計 (Hitachi 508型) により測定して、組織内鉄含有量を求めた。

その結果、鉄負荷群では、早期より死亡例が出現したのに対し、対照群では、それより遅れて死亡例がみられ、最終死亡率も低かった (Fig. 2)。また、カンジダによる病変分布も、鉄負荷群は全例で腎に認められたが、対照群ではみられない例もあった。しかも、鉄

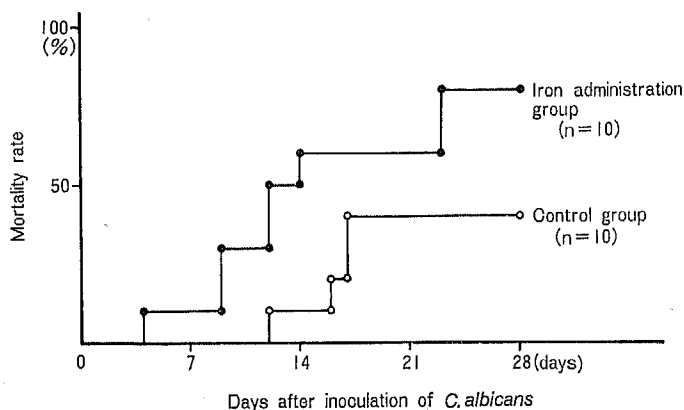


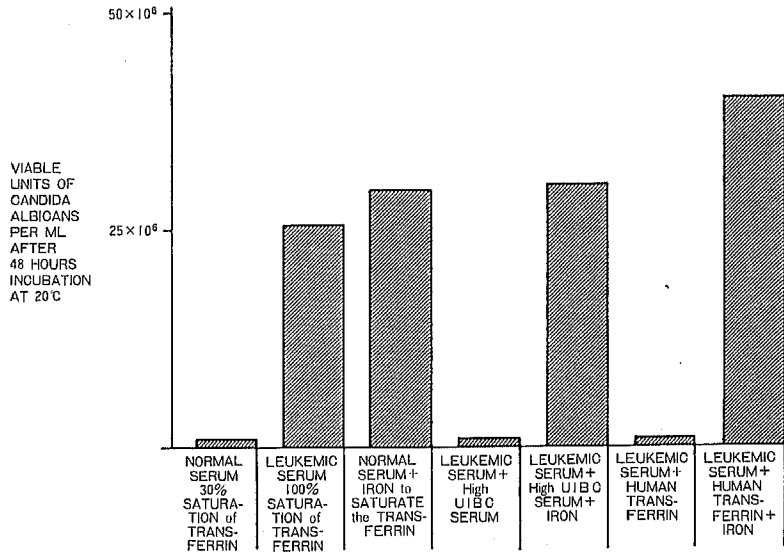
Fig. 2 Mortality rate in iron overload¹⁵⁾

Table 5 Hematologic parameters in iron overload¹⁵⁾

	Transferrin	SI	UIBC	TIBC	% Saturation
Control group (n=3)	352±25*	152±21	391±20	543±8	28±4
Iron administration group (n=3)	340±21	297±27	366±46	662±68	45±2

* Mean ± SD.

Transferrin in mg/dl. SI (serum iron), UIBC (unbound iron binding capacity), and TIBC (total iron binding capacity) in µg/dl. Percent saturation=(SI/TIBC)×100.

Fig. 3 Growth of *C. albicans* in serum from normal and leukemic subjects. Mean values of three sets of experiments using sera from three leukemic patients³²⁾.

投与群では血清鉄は著明に上昇しており (Table 5), 組織内鉄含有量も肝, 脾では7~5倍と上昇していた。以上より, 鉄負荷群では, 血清鉄が著明に上昇し, カンジダの易感染性が増強していることを指摘した。さらに, 臨床的にもヘモジデロースのある患者で, intravenous hyperalimentation を行うような場合には, カテーテル留置によりカンジダ血症がみられるので³⁴⁾, 注意を喚起した。

さらに, 菌種をアスペルギルスにして, 同様の結果を得た³¹⁾。

また, 急性骨髄性白血病患者では, 血清鉄が著明に増加し, 反対に不飽和鉄結合能は著明に減少している。Caroline ら³²⁾は, この患者血清を用いて *in vitro* で

種々の条件下で *C. albicans* の培養を行ったところ, 白血病患者の血清ではカンジダの発育が促進されたが, 正常者の血清ではほとんど発育が認められなかった (Fig. 3)。

以上の事実を白血病マウスを用いて実験的に確認した³³⁾。すなわち, 白血病マウスに実験的にアスペルギルス症を発症させ, その易感染性について, 血清の鉄諸因子の面から, さらに, 鉄負荷によっていかなる影響がみられるかを検討した研究である。実験動物は, 前述の白血病マウスを用い, 鉄負荷も, 前述のコロイド鉄を使用して, 30mg Fe/kg で尾静脈内に投与した。マウスを (1) 対照 (非白血病) 群 (n=10), (2) 白血病群 (n=10), (3) 鉄投与白血病群 (n=10) の3群に

Table 6 Hematologic parameters in leukemia³³⁾

	SI	UIBC	TIBC	% Saturation
Normal control (n=8)	285±45*	177±46	462±33	62±10
Leukemia (n=4)	376±48	104±47	480±21	79±11
Leukemia with iron administration (n=3)	728±17	37±31	765±15	95±4

* Mean ± SD.

SI (serum iron), UIBC (unbound iron binding capacity) and TIBC (total iron binding capacity) in $\mu\text{g/dl}$. Percent saturation=(SI/TIBC) \times 100.

分け、調整した *A. fumigatus* の孢子 $1 \times 10^9/0.2\text{ml}$ をそれぞれのマウスの尾静脈より接種し、28日間にわたって観察した。病理学的検索の他に、鉄の諸因子および組織内鉄含有量を調べた。

その結果、白血病の2群はいずれも、最終死亡率は100%であったが、鉄投与群の方が、より早期に死亡した。しかし、対照群の死亡率は0%であった。白血病群では、すべての動物で、大きさはさまざまであるが、比較的細胞反応に乏しい壊死性病変が腎に認められ、その部に一致してアスペルギルスの菌糸が伸びていた。早期に死亡した例では、心、脳にも、同様の壊死性病変を主体とする病変がみられた。ついで、鉄を投与した白血病群でも、同様の組織所見を呈したが、非投与群と比較すると病巣は多臓器にわたっており、アスペルギルスの菌糸を含んだ壊死性病変が、すべての例で心に、また、2例で脾にも認められた。しかし、対照群では、1例の片腎にのみ限局性にアスペルギルスが発育していただけであった。非鉄投与の白血病群では、対照群と比較すると、TIBCには有意差はなかったが、血清鉄および鉄飽和率は有意（それぞれ $p < 0.025$, $p < 0.05$ ）に増加しており、反対に UIBC は有意（ $p < 0.05$ ）に低下していた。さらに、鉄投与を行った白血病群は、非投与群に比し、血清鉄および TIBC が有意（いずれも $p < 0.001$ ）に増加を示していた（Table 6）。ヘモジデリンは、非鉄投与白血病マウス、対照マウスにおいては、どの臓器にもほとんどみられなかったが、鉄投与を行った場合、肝のKupffer細胞に中等度沈着している像が認められ、さらに、脾の貪食細胞にも沈着している例があった。組織内鉄含有量については、正常対照群と比較すると、白血病マウスは有意差はなかったが、鉄投与群では、ばらつきはあるものの、肝で約5倍、脾で約2倍の増量を示していた。

白血病では赤血球からの鉄の遊離増加²⁾によって、もともと一種の鉄過剰状態をきたしている。事実、上記の実験において、血清の生化学的所見からみても、白血病群では、正常対照群と比較すると、血清鉄・鉄飽和率が増加し、反対に UIBC が低下しており、これがアスペルギルスの発育に促進的に働いたと考えられた。したがって、白血病では、疾患自体や治療による免疫能の低下などもさることながら、血清鉄の面からみても、アスペルギルスに対する易感染性がもともと増していることが *in vivo* の実験で確認された。このことは、上記の Caroline 氏³²⁾の白血病患者血清を用いた実験で、白血病ではカンジダに対して易感染性が増しているという結果を *in vivo* で裏付けたこととなる。また、全血 500ml 中に約 250mg の鉄を含むことから、白血病治療に不可欠な輸血によってもたらされる鉄負荷により、血清鉄の著増をきたし、アスペルギルスの発育が、より促進されることも示唆された。

VI 真菌の Iron transport cofactor

鉄は、真菌の増殖に必須の物質である。真菌は siderophore を放出して、それがトランスフェリンなどの宿主由来の鉄結合性蛋白と拮抗的に鉄と結合し、キレートとなった鉄を摂取するとされている¹⁾⁻⁸⁾¹²⁾⁻¹⁵⁾。現在、*Absidia corymbifera*, *Aspergillus niger*, *R. arrhizus*, *R. oryzae*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *C. albicans* および *Trichophyton mentagrophytes* などの真菌で hydroxymate type の siderophore を産生することが知られている³⁵⁾。しかし、siderophore を使った研究は、細菌については多数みられるが、真菌に関してはほとんど皆無である²⁾⁷⁾⁸⁾。

おわりに

本稿では、真菌感染における鉄の関わりあいについて、著者の実験データを加えながら、最近の知見を紹介した。感染症全般にわたる鉄の役割については、

Weinberg²⁾⁷⁾⁸⁾により詳細な綜説がなされているので参照していただければ幸いである。

最後に、当教室の発地雅夫教授の御校閲に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 山本正生：低栄養状態小児における免疫能。医学のあゆみ，106：57-63，1978
- 2) Weinberg, E.D. : Iron and infection. Microbiol Rev, 42 : 45-66, 1978
- 3) Bullen, J. J., Rogers, H. J. and Griffiths, E. : Role of iron in bacterial infection. Current Top Microbiol Immunol, 80 : 1-35, 1978
- 4) Bezkorovainy, A. : Antimicrobial properties of iron-binding proteins. Adv Exp Med Biol, 135 : 139-154, 1981
- 5) Bullen, J. J. : The significance of iron in infection. Rev Infect Dis, 3 : 1127-1138, 1981
- 6) Finkelstein, R. A., Sciortino, C. V. and McIntosh, M. A. : Role of iron in microbe-host interactions. Rev Infect Dis, 5 [Suppl 4] : 759-777, 1983
- 7) Weinberg, E.D. : Iron withholding : a defense against infection and neoplasia. Physiol Rev, 64 : 65-102, 1984
- 8) Weinberg, E.D. : Iron, infection and neoplasia. Clin Physiol Biochem, 4 : 50-60, 1986
- 9) Conrad, M.E. and Barton, J.C. : Factors affecting iron balance, Am J Hematol, 10 : 199-225, 1981
- 10) Mataseshe, J.W., Phillips, S.F., Malagelada, J-R. and McCall, J.T. : Recovery of dietary iron and zinc from the proximal intestine of healthy man : studies of different meals and supplements. Am J Clin Nutr, 33 : 1946-1953, 1980
- 11) Lestas, A.N. : The effect of pH upon human transferrin : selective labelling of the two iron-binding sites. Br J Haematol, 32 : 341-350, 1976
- 12) Shiraishi, A. and Arai, T. : Antifungal activity of transferrin. Sabouraudia, 17:79-83, 1979
- 13) Artis, W.M., Fountain, J.A., Delcher, H.K. and Jones, H.E. : A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis : transferrin and iron availability. Diabetes, 31 : 1109-1114, 1982
- 14) Abe, F., Shibuya, H., Tateyama, M., Ommura, Y., Azumi, N. and Kimura, K. : Mucormycosis in diabetic ketoacidosis : role of unbound iron binding capacity of transferrin. Acta Pathol Jpn, 36 : 1507-1512, 1986
- 15) Abe, F., Tateyama, M., Shibuya, H., Azumi, N. and Ommura, Y. : Experimental candidiasis in iron overload. Mycopathologia, 89 : 59-63, 1985
- 16) Artis, W.M., Patrusky, E., Rastinejad, F. and Duncan, R.L. Jr. : Fungistatic mechanism of human transferrin for *Rhizopus oryzae* and *Trichophyton mentagrophytes* : alternative to simple iron deprivation. Infect Immun, 41 : 1269-1278, 1983
- 17) Teuwissen, B., Masson, P.L., Osinski, P. and Heremans, J.F. : Metal-combining properties of human lactoferrin : the possible involvement of tyrosyl residues in the binding sites. Spectrophotometric titration. Eur J Biochem, 31 : 239-245, 1972
- 18) Oseas, R., Yang, H-H., Baehner, R.L. and Boxer, L.A. : Lactoferrin : a promotor of polymorphonuclear leukocyte adhesiveness. Blood, 57 : 939-945, 1981
- 19) Dinarello, C.A. : Interleukin-1. Rev Infect Dis, 6 : 51-95, 1984
- 20) Blumberg, B.S., Hann, H-W.L., Mildvan, D., Mathur, U., Lustbader, E. and London, W. T. : Iron and iron binding proteins in persistent generalized lymphadenopathy and AIDS. Lancet, 1 : 347, 1984
- 21) Hunter, R.L., Bennet, B., Garrison, C., Winton, E.F. and Volger, W.R. : Transferrin in

- disease I : a potential prognostic indicator in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol*, 81 : 581-585, 1984
- 22) Hunter, R.L., Bennett, B., Towns, M. and Volger, W.R. : Transferrin in disease II : defects in the regulation of transferrin saturation with iron contribute to susceptibility to infection. *Am J Clin Pathol*, 81:748-753, 1984
- 23) Elin, R. J. and Wolff, S. M. : The role of iron in nonspecific resistance to infection induced by endotoxin. *J Immunol*, 112 : 737-745, 1974
- 24) 阿部章彦, 渋谷宏行, 館山美樹, 木村主幸 : Muramyl dipeptide (MDP) あるいは細菌内毒素 (LPS) 投与によるアスペルギルス症への影響. *医学のあゆみ*, 136 : 693-694, 1986
- 25) 高田春比古, 小谷尚三 : ムラミルペプチドの免疫薬理作用. *免疫薬理*, 3 : 279-287, 1985
- 26) Abe, F., Katoh, T., Kaneko, T. and Hotchi, M. : Effects of endotoxin (lipopolysaccharides) on experimental aspergillosis in leukemic mice. *Mycopathologia*, (in press)
- 27) Robbins, E. and Pederson, T. : Iron : its intracellular localization and possible role in cell division. *Proc Natl Acad Sci*, 66 : 1244-1251, 1970
- 28) Hershko, Ch., Karsai, A., Eylon, L. and Izak, G. : The effect of chronic iron deficiency on some biochemical functions of the human hemopoietic tissue. *Blood*, 36 : 321-329, 1970
- 29) Jarvis, J.H. and Jacobs, A. : Morphological abnormalities in lymphocyte mitochondria associated with iron-deficiency anaemia. *J Clin Pathol*, 27 : 973-979, 1974
- 30) Higgs, J.M. and Wells, R.S. : Chronic mucocutaneous candidiasis : associated abnormalities of iron metabolism. *Br J Dermatol*, 86 [Suppl 8] : 88-102, 1972
- 31) 阿部章彦, 館山美樹, 渋谷宏行, 恩村雄太 : 鉄過剰状態における実験的アスペルギルス症. *真菌誌*, 25 : 290-297, 1984
- 32) Caroline, L., Rosner, F. and Kozinn, P. J. : Elevated serum iron, low unbound transferrin and candidiasis in acute leukemia. *Blood*, 34 : 441-451, 1969
- 33) 阿部章彦, 渋谷宏行, 岡野文雄, 館山美樹, 木村主幸, 恩村雄太 : 白血病と真菌症 第3報 白血病マウスにおけるアスペルギルス症の易感染性 : トランスフェリンの鉄結合能から. *真菌誌*, 26 : 96-101, 1985
- 34) Young, R.C., Bennet, J.E., Geelhoed, G.W. and Levine, A.S. : Fungemia with compromised host resistance : a study of 70 cases. *Ann Intern Med*, 80 : 605-612, 1974
- 35) Holzberg, M. and Artis, W.M. : Hydroxymate siderophore production by opportunistic and systemic fungal pathogens. *Infect Immun*, 40 : 1134-1139, 1983

(62. 2. 14 受稿)