

## S-28-101-5 糖尿病に対する鉄の関与とキレート療法

○土屋 浩一郎<sup>1</sup>, 池田 康将<sup>2</sup>, 田島 壮一郎<sup>2</sup>, 木平 孝高<sup>2</sup>, 石澤 啓介<sup>1</sup>,  
石澤 有紀<sup>2</sup>, 宮本 理人<sup>1</sup>, 山野 範子<sup>2</sup>, 玉置 俊晃<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徳島大薬, <sup>2</sup>徳島大医

鉄は生体内に最も多く存在する必須金属元素であり、赤血球のヘモグロビン合成、各種細胞内における酸化還元反応、酵素活性への利用、細胞増殖ならびにアポトーシスなどの様々な反応に関与している。そのため鉄過剰疾患は鉄欠乏性貧血に代表される鉄欠乏疾患に比べてあまり注目されていなかった。しかし鉄過剰とは無関係と考えられていた C 型肝炎やアルツハイマー病における鉄の病態への関与や、生体内鉄量が内蔵脂肪蓄積や糖尿病発症リスクの増加につながるということが報告され、鉄過剰の問題が明らかとなりつつある。糖尿病を含む多くの生活習慣病の発症や進展には酸化ストレスが重要な役割を担っている。細胞内で大部分の鉄はフェリチンやヘモジデリンなどの高分子と結合した安定型で存在しているが、5%以下の鉄は低分子リガンドと結合した不安定鉄として Fenton/Haber-Weiss 反応を介したヒドロキシルラジカル生成の触媒により酸化ストレスの原因になることが示唆されていることから、鉄制御はそれら疾患の予防や治療に結びつく可能性がある。我々は、酸化ストレス惹起時に細胞内 2 価鉄の割合が上昇し、それに伴い細胞内高分子の酸化修飾が亢進すること、また、2 型糖尿病モデルマウス(KK<sup>AY</sup>)への鉄キレート剤デフェロキサミン(DFO)投与による鉄除去によって、白色脂肪組織肥大の進展抑制、脂肪細胞へのマクロファージ浸潤の減少、NADPH oxidase 活性抑制による脂肪細胞でのスーパーオキシド産生低下と炎症性サイトカイン発現減少、インスリン抵抗性の改善を確認した。以上の知見から、鉄制御は新しい糖尿病治療法としての応用の可能性が考えられる。