

学 会

第316回東京女子医科大学学会例会
第7回フリーラジカル東京フォーラム 共催

糖尿病と活性酸素

日 時 平成10年11月12日 (木) 午後4:30~6:30

会 場 東京女子医科大学 臨床講堂II

司 会 村木 篁 教授 (薬理学)

開会挨拶

(薬理学) 村木 篁

指定演題1

アマドリ化合物は Cu^{2+} との錯体を介して Fenton および non-Fenton の
両反応によってヒドロキシルラジカルを生成する

(化学) 堀川博朗

指定演題2

糖尿病妊婦と酸化ストレス

(第三内科学) 佐中真由実・嶺井里美・
鈴木奈津子・柳沢慶香・岩本安彦

特別講演

酸化ストレスによる DNA 損傷と糖尿病

(東北大学第三内科) 鈴木 進

閉会の辞

(放射線医学) 大川智彦

1. アマドリ化合物は Cu^{2+} との錯体を介して
Fenton および non-Fenton の両反応によってヒドロ
キシルラジカルを生成する

(化学)

堀川博朗

生体中でアマドリ化合物は Cu^{2+} との錯体を介して Fenton および酸素を必要としない non-Fenton の両反応によってヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) を生成することが示唆された。グルコースによるアルブミンの非酵素的糖化反応をリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中で嫌気的条件下で行ったところ Cu^{2+} が存在すれば、アルブミンは断片化し、また $\cdot\text{OH}$ が生成した。そこでアマドリ化合物、1-deoxy-1-n-butylamino-D-fructose (DBF) を用いて Cu^{2+} 存在下における $\cdot\text{OH}$ の生成機構を検討した結果、以下のことが明らかになった。① DBF は Cu^{2+} と錯体を形成したが Fe^{3+} とは形成しなかった。② この錯体は不安定で Cu^{2+} を遊離して分解したが、これに伴って嫌氣的、好氣的いずれの条件下でも $\cdot\text{OH}$ が生成した。③カタラーゼは好氣的条件下での $\cdot\text{OH}$ の生成を約75%阻止したが嫌氣的条件下では阻止しなかった。これらの結果から DBF は Cu^{2+} との錯体を介して、好氣的条件下では Fenton および non-Fenton の両

反応によって、また嫌氣的条件下では non-Fenton 反応によって $\cdot\text{OH}$ を生成したことが明らかになった。さらに、DBF $\cdot\text{Cu}^{2+}$ 錯体の分解に伴って嫌氣的条件下でもアミンおよび α -ケトカルボニル化合物が生成した。従って Maillard 反応の後期段階で生じるアミンおよびカルボニル化合物もまたアマドリ化合物 $\cdot\text{Cu}^{2+}$ 錯体を介して酸素の関与なしに生成することが推測された。アミノグアニジンはこの錯体の形成を阻害することによって $\cdot\text{OH}$ 、アミン、およびカルボニル化合物の生成を抑制した。

2. 糖尿病妊婦と酸化ストレス

(糖尿病センター) 佐中真由実・嶺井里美・
鈴木奈津子・柳沢慶香・岩本安彦

糖尿病妊婦において、とくに器官形成期の血糖コントロールが不良の場合、児に奇形の合併が認められる。高血糖は酸化的ストレスをひき起こし、抗酸化機構を障害し、フリーラジカルの産生が増加する。

奇形の成因に関して rat の whole embryo culture を用いた実験で多くのことが明らかになってきた。Eriksson や赤沢らは、高血糖による奇形の発生にはフリーラジカルが関与していること、フリーラジカルの

産生増加に対する抗酸化機構が障害されていること、抗酸化物質を添加することによって奇形発生率が低下することなどを報告した。

そこで、人における胎児奇形とフリーラジカルの関係を検討した。多くの研究では oxidative stress の指標としては lipid peroxidation を評価している。我々は糖尿病妊婦において血中 phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH) を測定した。PCOOH は奇形の有無が決定される妊娠初期において、糖尿病妊婦では健常女子および正常妊婦と差は認められなかった。また対象とした糖尿病妊婦から奇形児の出生はなく、人において児奇形とフリーラジカルとの関係を明らかにすることはできなかった。さらに、抗酸化物質である α -tocopherol と胎児奇形との関係についても検討したが、糖尿病妊婦の妊娠初期における α -tocopherol 値は正常であった。

3. 酸化ストレスによる DNA 損傷と糖尿病

(東北大学第三内科)

鈴木 進

糖尿病では酸化ストレスが亢進する。高血糖に伴う酸化ストレス増強機序として、① glucoxidation, ポリオール代謝による活性酸素の産生亢進、② superoxide

dismutase など活性酸素分解系の活性低下、抗酸化物質の減少などが明らかになっている。酸化ストレスにより蛋白、脂質や DNA の酸化変性が増加し、糖尿病合併症の発症、進展に関与する。講演では酸化ストレスによる DNA 損傷の指標として、8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) とミトコンドリア DNA (mtDNA) 欠失を紹介する。8-OHdG と mtDNA 欠失の増加は合併症の重症度とは相関し、mtDNA 欠失の増加は呼吸鎖活性を低下させ、apoptosis 感受性を高めて臓器障害を来す。酸化ストレスによる DNA 損傷が合併症の発症・進展に関与が示唆される。

糖尿病の発症にも酸化ストレスは関与する。1型糖尿病モデル動物ではサイトカインにより誘導される NO や活性酸素が発症に関与することが明らかになっている。抗酸化物質 (ubiquinol-10) を合成する DT-diaphorase の酵素活性が欠損する遺伝子多型がヒト 1型糖尿病の発症に関連する。2型糖尿病においてインスリン抵抗性と酸化ストレスの関連性が報告されている。また高血糖による酸化ストレスが膵 β 細胞障害を来す(糖毒性)。講演では、糖尿病における酸化ストレスの多彩な役割を紹介したい。