

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学
氏 名	菅原 健二
研 究 テーマ	鉄キレート作用を介したメトホルミンの新規作用機序の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

【背景および目的】

メトホルミンはミトコンドリア機能抑制作用を介して糖新生を抑制し、血糖降下作用を示すことが広く知られているが、その直接的なメカニズムは未だ不明である。本研究は、「鉄に対するキレート能」という新規な化学的特性がメトホルミンの血糖降下作用に関与するという仮説の下、メトホルミンの新規作用メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】

培養肝細胞株および糖尿病モデルマウスを用いて、メトホルミンが金属動態に与える影響を解析した。またキレート作用の意義を明らかにするため、キレート複合体の特性解析を行った。さらに、ミトコンドリア機能や糖新生の調節機構を調べるため、キレート複合体が AMPK の活性化に与える影響を検討した。

【助成期間中の成果】

① メトホルミンが肝細胞の鉄動態に与える影響の検証

培養肝細胞株 HepG2 にメトホルミンを添加すると、鉄のマスターレギュレーターであるヘプシジン遺伝子発現量の減少が認められた。また、肥満糖尿病モデル db/db マウスへのメトホルミン経口投与においても、肝臓組織中の鉄含有量は有意に減少し、さらに肝組織のヘプシジン遺伝子発現量の低下や、トランスフェリンやトランスフェリン受容体遺伝子発現量の増加を認めた。したがって、メトホルミンは生体内の金属動態を変化しうる重要な特性であることが示唆された。

② メトホルミンのキレート形成能および化学特性の解析

種々の金属とメトホルミンのキレート形成能の詳細を明らかにするため、複合体の立体構造解析を行った。その結果、銅(II)およびニッケル(II)とメトホルミンのキレート複合体の結晶構造の取得に成功し、メトホルミン 2 分子に対して金属が 1 分子配位する平方四角形構造を形成することを明らかにした。さらに、サイクリックボルタンメトリー法による酸化還元能の解析から、メトホルミンは銅やニッケルと複合体を形成することで酸化還元活性化体となるという新規化学特性が明らかとなった。この特性は銅やニッケルのみならず、鉄を含めた種々の遷移金属に共通した特徴であると考えられた。

③ 金属キレート作用が AMPK 活性化に与える影響の検証

金属キレート作用がミトコンドリア機能や糖新生に与える影響に関して知見を得るため、種々の既知金属キレート剤における AMPK の活性化を検証したところ、Dp44mt という鉄・銅キレート剤により AMPK の活性化が認められた。Dp44mt は検討したキレート剤の中で唯一、キレート形成により酸化還元活性化体となりうる化学構造であったことから、メトホルミンによるミトコンドリア機能や糖新生の調節においては、金属キレート作用を介した酸化還元活性化体への特性変化が重要であることが示唆された。

【結語】

メトホルミンは金属とのキレート形成能を介して酸化還元活性化体となることで、そのミトコンドリア機能抑制作用や糖新生抑制作用に重要であることが示唆された。今後、メトホルミン-金属キレート複合体によるミトコンドリア呼吸機能の変化や細胞内酸化還元物質の平衡状態の変化を調べることで、キレート作用を介したメトホルミンの新規作用メカニズムの詳細を明らかにする方針である。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020年3月	日本化学会第100春季年会。 三宅 倅輔, 高橋 一志, 菅原 健二, 小川 渉。 メトホルミンからなる金属錯体の構造と性質
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会
2		
3		
4		