

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2004.12) 1巻4号:343~349.

消化器疾患の分子生物学
ヘモクロマトーシス

高後 裕

消化器疾患 の 分子生物学

■
連載
第④回
■

ヘモクロマトーシス

高後 裕*

* KOHGO Yutaka / 旭川医科大学第3内科

SUMMARY

遺伝性ヘモクロマトーシスは、肝臓、心臓、脾臓への著明な鉄沈着とマクロファージの鉄過剰が特徴で、過剰により、細胞障害が生じ、肝硬変、心不全、糖尿病などをきたす遺伝性疾患である。ヘモクロマトーシスにおける鉄代謝の特徴は、消化管からの鉄吸収の増加と、肝細胞などの実質臓器への鉄沈着、マクロファージ系の鉄過剰であり、*HFE*、*HFE2*、*HAMP*、*TfR2*などの遺伝子異常が原因である。また、ヘモクロマトーシスと異なり、網内系・マクロファージにも鉄が沈着する遺伝性の鉄過剰症も存在し、*SLC40A1* (ferroportin)、セルロプラスミン、フェリチン遺伝子の異常が原因とされる。わが国のヘモクロマトーシスでは、*HFE*の遺伝子異常はみられず、大部分は欧米と異なる遺伝子異常をもつと考えられる。

KEY WORDS

鉄過剰症候群

遺伝性ヘモクロマトーシス

HFE

ヘプシジン

トランスフェリンレセプター2

はじめに

鉄は生体内に過剰に蓄積すると、さまざまな細胞障害、臓器障害を引き起こし、一括して鉄過剰症候群と称される。なかでも、遺伝性ヘモクロマトーシスは、肝臓、心臓、脾臓への著明な鉄沈着とマクロファージの鉄過剰が特徴で、過剰により、細胞障害が生じ、肝硬変、心不全、糖尿病などをきたす遺伝性疾患である。ヘモクロマトーシスにおける鉄代謝の特徴は、消化管からの鉄吸収の増加と、肝細胞などの実質臓器への鉄沈着、マクロファージ系の鉄過剰であり、近年、いくつかの遺伝子異常が原因となっていることが明らかになってきた。このような典型的な病態とは別に、臓器に鉄が沈着するさまざまな分子異常も記載されるようになってきた。本稿では、これら鉄過剰の分子基盤について解説する。

表① 細胞鉄代謝に関連する分子

<p>1. 細胞鉄代謝の調節に関連する分子</p> <p>(1) 細胞内自由鉄</p> <p>(2) 鉄調節蛋白質 (iron regulatory protein : IRP)</p> <p>(3) ヘモクロマトーシス蛋白 (HFE)</p> <p>(4) ヘプシジン (Hepcidin)</p> <p>2. 細胞への鉄のとり込み, 汲み出しに関連する分子</p> <p>(1) トランスフェリンとトランスフェリンレセプター (TFR) 1,2</p> <p>(2) Divalent metal transporter 1 (Dmt1, SLC11A2, Nramp2, Dct1) と Duodenal cytochrome b (Dcytb)</p> <p>(3) Ferroportin1 (SLC40A1, SLC11A3, IREG1, Mtp1) と hephaestin (Heph), セルロプラスミン</p> <p>3. 細胞内での鉄の貯蔵に関与する分子</p> <p>(1) フェリチン (H, L)</p> <p>(2) ヘモシデリン</p>

鉄代謝の分子機構と鉄過剰症候群

1) 鉄の体内動態

成人男子の体内鉄総量は約5gで、その65%は赤血球ヘモグロビン鉄、3.5%は筋肉のミオグロビン鉄やすべての細胞の呼吸酵素や薬物代謝酵素のヘム鉄として存在する。残りは貯蔵鉄で、脾臓、骨髄、肝臓に存在する。鉄利用のほとんどは、赤血球ヘモグロビン鉄の再利用によりまかなわれ、鉄を能動的に排泄する機構は存在せず、わずかに腸管や皮膚粘膜細胞の剝離、脱落により1日約1mgの鉄が喪失するにすぎず、これに対応する鉄が消化管上部から吸収されるよう厳密に制御されている。遺伝性ヘモクロマトーシスにおいては、消化管からの鉄吸収が亢進している。

2) 鉄代謝に関与する分子

細胞鉄代謝に関連する分子は、表①に示すように、細胞鉄代謝の調節に関連する分子、細胞への鉄のとり込み、貯蔵、汲み出しに関連する分子の3つに大別することができる。これらの分子は、フェリチン、トランスフェリン以外は、近年クローニングされた新規分子である。

a. 細胞鉄代謝の調節に関連する分子

①細胞内自由鉄と鉄調節蛋白質 (iron regulatory protein : IRP) : 細胞鉄代謝のホメオスタシスを規定しているのは、細胞内鉄イオン濃度である¹⁾。細胞質内の自由

鉄は、過剰になると、細胞毒としてはたらくラジカル産生に関与している。細胞内自由鉄は、鉄調節蛋白質(IRP)の活性中心にあるFe-Sクラスターを形成するのにも必須である。細胞内鉄イオンの低下でIRP活性は上昇し、トランスフェリン受容体1蛋白合成の亢進とフェリチン合成の低下が、鉄イオン濃度の上昇でIRP活性は上昇し、トランスフェリン受容体1合成の低下とフェリチン合成の亢進が起こる²⁾。

②ヘモクロマトーシス蛋白 (HFE) : 欧米の遺伝性ヘモクロマトーシスの90%の患者で、原因遺伝子として同定されたのがHFEである³⁾。この遺伝子はヒトMHC class I様遺伝子で、その遺伝子産物HFEは、図①aに示すように、長い細胞外領域、1個の膜貫通領域と短い細胞内領域を有し、 $\beta 2$ microglobulin($\beta 2 M$)、TFR 1と結合する。当初、HFEはTFR 1との結合を低下させると考えられたが、通常の血清トランスフェリン鉄濃度では、このような阻害はおきず、むしろ、トランスフェリンの $\beta 2 M$ とならんで、細胞内トランスフェリンのリサイクリングに必須な分子で、細胞内鉄代謝を調節する分子である。

③ヘプシジン : ヘプシジンは、塩基性アミノ酸が豊富な内因性抗菌ペプチドの一種で、図①bに示すCys richな構造をとり、長年考えられていた鉄一調節ホルモンである。ヘプシジンは、肝臓で合成され、鉄過剰や炎症状態で産生が増加する。ヘプシジンは小腸での鉄吸収およびマクロファージからの鉄の遊離などを抑制する負の調節因子 (negative regulator) と考えられる⁴⁾。ヘモクロ

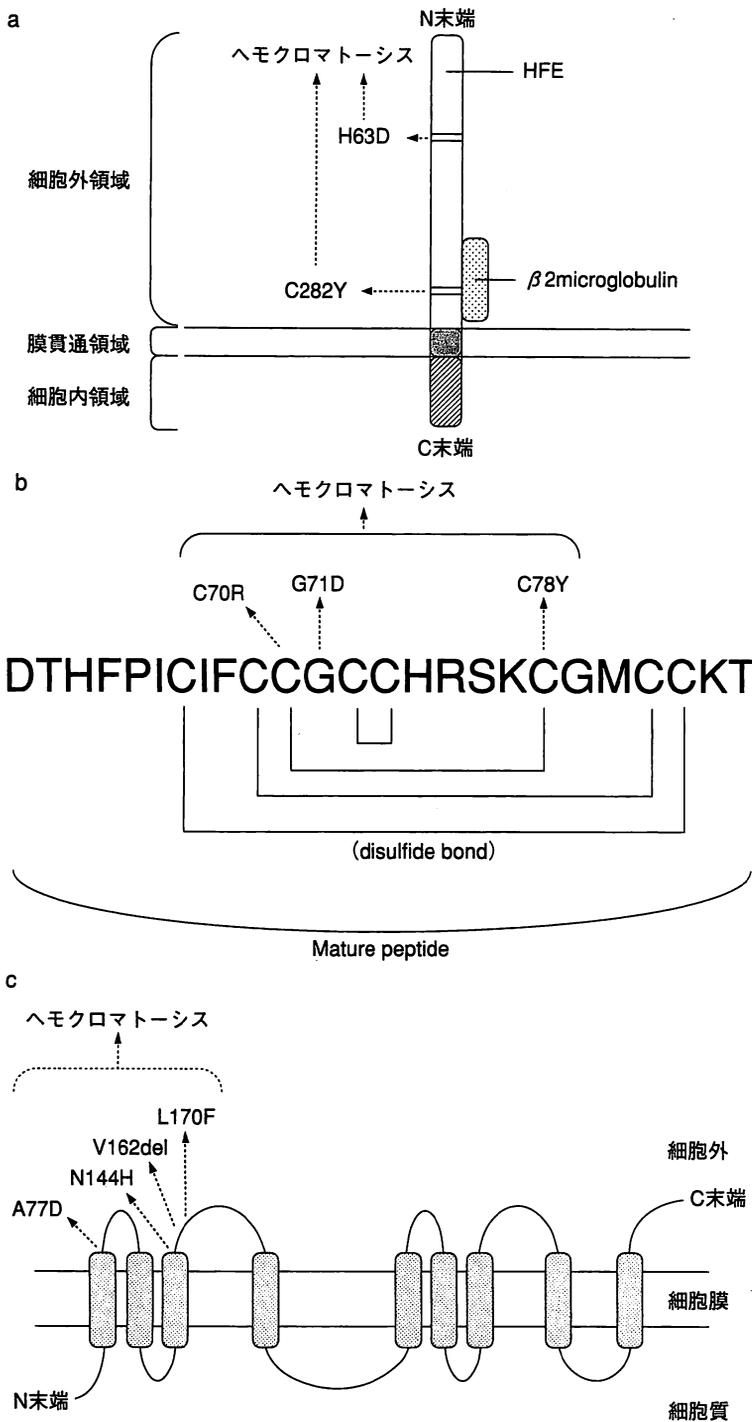


図1 細胞鉄代謝とヘモクロマトーシス発症に関与する分子, HFE, ヘプシジン, Ferroportin

a. HFE

欧米の遺伝性ヘモクロマトーシスの90%の患者で, 原因遺伝子として同定されたヒトMHC class I様遺伝子産物 HFE は, 長い細胞外領域, 1個の膜貫通領域と短い細胞内領域を有し, β 2M, TFR1と結合する. 細胞内トランスフェリンのリサイクリングに必要な分子で, 細胞内鉄代謝を調節する分子である. HFE 遺伝子異常は, 古典的なヘモクロマトーシスを生じる.

(Feder JN *et al*, 1996³⁾を参考に改変引用)

b. ヘプシジン

塩基性アミノ酸が豊富な内因性抗菌ペプチドの一種で, Cys richな構造をとり, 長年考えられていた鉄一調節ホルモンである. 肝で合成されるヘプシジンの低下は, 小腸での鉄吸収およびマクロファージからの鉄の遊離を促進するため, ヘモクロマトーシスの病態形成において, 最も重要な分子の一つと考えられている.

(Park CH *et al*, *J Biol Chem* 276: 7806-7810, 2001および Hunter HN *et al*, *J Biol Chem* 277: 37597-37603, 2002より改変引用)

c. Ferroportin

細胞内の鉄イオンが細胞外へ能動的に排出される機構に関与する2価金属トランスポーターで, 膜貫通型のイオンチャネル構造をとる. 細胞外へ汲み出されたFe(II)は同様膜にあるhephaestin (Heph)²²というセルロプラスミンのホモログである鉄酸化酵素により, Fe(II)からFe(III)にされ, 血清トランスフェリンへ鉄が受け渡される. Ferroportinの遺伝子異常により遺伝性の鉄過剰症が生じる.

(Devalia V *et al*, *Blood* 100: 695-697, 2002より一部改変引用)

マトーシスの病態形成において, 最も重要な遺伝子と考えられてきた.

b. 細胞への鉄のとり込み, 汲み出しに関連する分子

①トランスフェリンとトランスフェリンレセプター (TFR) 1, 2: 腸管から吸収された鉄イオン Fe(III)は, 血清中のトランスフェリンと結合し, その後肝臓 (鉄貯

蔵組織) や骨髄 (鉄利用組織) へ搬送される. 肝細胞や赤芽球へのトランスフェリン鉄のとり込みは, トランスフェリン受容体 (TFR) を介しておこなわれる. TFRには, 従来から知られている TFR1とそのホモログである TFR2の2つの分子種がある. TFR1は, 多くの細胞の細胞外トランスフェリン鉄をとり込む機構で, とくに骨

髄赤芽球, 増殖・分裂細胞, 腫瘍細胞などで強く発現する。一方, TFR 2 は, 肝細胞で強く発現するが, トランスフェリンとの結合がより低いこと, HFE とは会合しないこと, 細胞内の鉄濃度の変化による合成調節を受けないなどの特徴がある⁵⁾。TFR2 遺伝子の異常でヘモクロマトーシスが生じる。

②Divalent metal transporter 1 (Dmt 1, SLC 11 A 2, Nramp 2, Dct 1) と Dcytb (Duodenal cytochrome b) : Dmt 1 は, 十二指腸粘膜細胞の鉄イオンの吸収にかかわる金属トランスポーターである⁶⁾。この金属トランスポーターで運搬される鉄イオンは 2 価である必要があり, 細胞膜表面の Duodenal cytochrome b (Dcytb) という鉄還元酵素 [Fe(III) を Fe(II) へ] が関係している⁷⁾。Dmt 1 (Nramp 2) は, 膜貫通型のイオンチャネル構造をとり, 腸細胞, 赤芽球に存在し, まず, 細胞外から細胞内への鉄イオンの搬入にかかわり, さらに細胞内エンドソーム膜での鉄イオンの輸送にもかかわっている⁸⁾。十二指腸粘膜細胞に局在する Dmt 1 は, 鉄欠乏性貧血の際に高発現し, 鉄欠乏性貧血時の消化管での鉄吸収亢進に関与している。ヘモクロマトーシスでの腸管からの鉄吸収亢進に重要な役割を果たしていると考えられている。

③Ferroportin (SLC 40 A 1, SLC 11 A 3, IREG 1, Mtp 1) と hephaestin (Heph), セルロプラスミン: 細胞内の鉄イオンが細胞外へ能動的に排出される機構に関与する 2 価金属トランスポーターが ferroportin (SCL 11 A 3, IREG 1)⁹⁾ で, 図 1 c に示すような膜貫通型のイオンチャネル構造をとる。腸細胞外へ汲み出された Fe(II) は同様膜にある hephaestin (Heph)¹⁰⁾ というセルロプラスミンのホモログである鉄酸化酵素により, Fe(II) から Fe(III) にされ, 血清トランスフェリンへ鉄が結合する。Ferroportin 1 の遺伝子異常により遺伝性の鉄過剰症が生じる。

c. 細胞内での鉄の貯蔵に関与する分子

フェリチンとヘモシデリン: 細胞内にとり込まれた鉄のうち, 余剰の鉄はフェリチンに蓄えられる。フェリチンは, H と L の 2 種類のサブユニットが, 24 個集合して, 1 個のフェリチン分子を形成している。H-サブユニットには鉄還元酵素活性がある¹¹⁾。鉄が過剰になると, リソゾーム内に過剰に蓄積したフェリチンは変性し, 他

の細胞内蛋白質と一緒に, 不溶性のヘモシデリンとなって蓄積する。光学顕微鏡で認識されるベルリンブルーで染色される鉄顆粒は, ヘモシデリン鉄である。鉄顆粒が認められることは, 細胞内に余剰鉄が蓄積し, 臓器障害のリスクが高いことを示している。

3) 鉄過剰症候群

一般に, 実質細胞への鉄の沈着が高度の場合にはヘモクロマトーシス, Kupffer 細胞などの網内系細胞への鉄の沈着が高度である場合をヘモシデローシスと表現する。肝実質細胞に鉄が過剰沈着した場合は, 細胞内に遊離の鉄イオンが生じやすく, 細胞障害が起こりやすい¹²⁾。この病態では, 肝細胞内での鉄の過剰沈着の結果, 肝臓は細胞壊死, 線維化(肝硬変), 肝細胞癌などの病態が生じる。このような, 肝臓での鉄イオンの蓄積は, 特殊な状態でのみおきる現象でないことが明らかになってきており, 一括して鉄過剰症候群 (iron overload syndrome) とよばれる(表 2)。遺伝性鉄過剰症と二次性鉄過剰症に大別される。遺伝性鉄過剰症は, 次項で詳述するが, 二次性の代表的な疾患は, サラセミアなどの無効造血に伴うもの, 輸血ないし長期間鉄剤投与に伴うもの, アルコール摂取やウイルス性肝炎などの肝疾患である¹³⁾。さらに, 過剰の鉄は, 動脈硬化, 糖尿病などの生活習慣病の予後を悪化させる因子でもある¹⁴⁾。

遺伝性ヘモクロマトーシス・ 鉄過剰症の分子病態

遺伝性ヘモクロマトーシスをきたす遺伝子 (遺伝子産物) は, HFE (HFE), HFE2/HJV (Hemojuvelin), HAMP (Hepcidin), TFR2 (Transferrin receptor 2) がある。これらの遺伝異常による鉄過剰は, 臨床的なヘモクロマトーシスとよばれる病態に総括される。OMIN (Online Mendelian Inheritance in Man) database では, type 1 から type 4 までに分類しているが, type 4 として分類された疾患は, 典型的な HH には入らず, これを含めて, 従来のヘモクロマトーシスと異なる遺伝性鉄過剰症が存在する。これには, Ferroportin 1, セルロプラスミン, トランスフェリン, H-フェリチンなどの遺伝

表② 鉄過剰症候群 (Iron Overload Syndrome)

<p>1. 遺伝性鉄過剰症</p> <p>(1) 遺伝性ヘモクロマトーシス (hereditary hemochromatosis : HH)</p> <p>a) HFE 関連ヘモクロマトーシス ; HFE 遺伝子異常 (Type 1 ; 6q21.3)</p> <p>b) HFE 非関連ヘモクロマトーシス</p> <p>1) 若年性ヘモクロマトーシス (juvenile hemochromatosis, Type 2)</p> <p>・ Hemojuvelin (HJV, HFE2) 遺伝子異常 (subtype A ; 1q.21)</p> <p>・ Heparin binding EGF-like repeats containing fibulin-3 domain 2 (HFE3) 遺伝子異常 (subtype B ; 19q13.1)</p> <p>2) TFR2 関連ヘモクロマトーシス (Type 3 ; 7q.22)</p> <p>(2) その他の鉄過剰症</p> <p>a) Ferroportin 関連鉄過剰症 ; SLC40A1 遺伝子異常 (Type 4 ; 2q32)</p> <p>b) 無セルロプラスミン血症</p> <p>c) 無トランスフェリン血症</p> <p>d) H-フェリチン遺伝子 IRE 異常</p> <p>2. 二次性鉄過剰症</p> <p>(1) 無効造血に伴う鉄過剰症 (サラセミアなど)</p> <p>(2) 輸血, 長期鉄剤口鉄剤摂取に伴う鉄過剰</p> <p>(3) アルコール摂取</p> <p>(4) 慢性肝障害 (B, C 型肝炎, 肝硬変)</p> <p>(5) その他</p>
--

Type 1~4 は, OMIN 分類*を示す. OMIN 分類のあとに染色体での部位を示している.

*Online Mendelian Inheritance in Man database (Hemochromatosis at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omin/>.)

子の異常が含まれる.

1) HFE 関連ヘモクロマトーシス (HFE-related hemochromatosis, Type 1 HH)

欧米で最も頻度の高い HH であり, 白人の 1000 人に 5 人が HFE の遺伝子異常をもつ. その founder は約 2000 年前の白人 (バイキング) で, その後, 栄養状態の悪い土地で, 鉄を有効に摂取できる形質から, 適応拡散したものと考えられる. 本症遺伝子は, 第 6 染色体短腕 HLA-A 3 領域にあり, Feder らによりクローニングされ, HFE と命名された. HFE 蛋白は, 図 1a に示したように, 長い細胞外領域, 1 個の膜貫通領域と短い細胞内領域を有し, $\beta 2 M$, TFR 1 と結合する. HH では, 282 番目のアミノ酸がシステインからチロシンへ置換 (C 282 Y) される変異が多く, 一部, 63 番目がヒスチジンからアスパラギン酸へ置換 (H 63 D) されている. C 282 Y 変異では, 細胞外領域の S-S 結合が形成されず, $\beta 2 M$ との結合がおこなわれず, 結果として, HFE は細胞内から細胞膜へ輸送されず, 発現が低下することになる. C 282 Y のホモ接合体では, 高度な鉄過剰をきたす. 一方, H 63

D 変異では, $\beta 2 M$ との結合には障害はなく, マイルドな鉄過剰を起こすのみである. HFE ノックアウトマウスでも, ヒト HH と同様に, 消化管からの鉄吸収の増大, トランスフェリン飽和度の増加, 肝細胞貯蔵鉄の増加がみられる. HH の HFE はマクロファージの鉄遊離を障害するのに対し, 正常 HFE は, HH マクロファージの鉄遊離を回復させる. HFE は, 正常の細胞内のトランスフェリン鉄リサイクリングに必須であり, その欠損は, 腸細胞, マクロファージの鉄欠乏を引き起こすと同時に, 腸管では, 細胞内鉄濃度の低下から, Dmt 1 (Nramp 2) 発現が上昇し, 消化管からの鉄の吸収が亢進すると考えられる. HFE はさらにヘプシジンの肝臓での産生を低下させ, 消化管, マクロファージからの鉄遊離を亢進させ, トランスフェリン飽和度が上昇, 実質臓器への鉄の搬送が増加し, HH の病態を形成すると考えられてきた. C 282 Y 変異は, 欧米では最も頻度の高い HH の原因遺伝子であるが, 日本人では, みられない.

2) HFE 非関連ヘモクロマトーシス (HFE-non-related hemochromatosis)

a. 若年性ヘモクロマトーシス (juvenile hemochromatosis, Type 2 HH)

若年性発症のヘモクロマトーシスは、HFE 関連ヘモクロマトーシスが40歳代以降に発症するのに対し、10~20歳代に発症し、症状も重篤であるのが特徴である。関連する遺伝子は、第1染色体1q21に存在し、*HFE2*と命名されていた。クローニングされた遺伝子は、機能不明の遺伝子であり、hemojuvelinと命名した蛋白をコードしていることが示され、*HFE2*は*HJV*と呼称することとなった¹⁵⁾。Hemojuvelinは、ヘプシジンの発現を調節している蛋白質と考えられている。*HJV*変異遺伝子をもつ患者では、ヘプシジン産生が障害されている。最近、同じような若年性ヘモクロマトーシスの病態が、ヘプシジンの遺伝子である*HAMP*の遺伝子異常(C78Y)によっても起きることが示された¹⁶⁾。*HAMP*遺伝子は、肝臓で産生される抗菌ペプチドであるヘプシジンをコードする遺伝子である。

b. Transferrin receptor 2 関連ヘモクロマトーシス (TfR2-related hemochromatosis, Type 3 HH)

TFR2はTFR1のホモログであり、肝臓を主体に発現している。TFR1と異なり、細胞内鉄イオンの増加によっても合成の抑制が起きず、恒常的に発現している。この*TFR2*遺伝子の異常により、*HFE*-関連ヘモクロマトーシスと類似の病態を呈することが明らかになった¹⁷⁾。この遺伝子異常は、欧米ばかりでなく、わが国でも認められた¹⁸⁾。

3) その他の遺伝性鉄過剰症

遺伝性ヘモクロマトーシス(HH)の範疇に入らない遺伝性鉄過剰症がある。HHでは、基本的に、腸管での鉄吸収の増加、肝臓を主とした実質細胞の鉄過剰、マクロファージの鉄溜渇があるのに対し、これらの病態では、肝臓実質細胞のほか、網内系細胞にも鉄が沈着する。遺伝性無トランスフェリン血症では、血清トランスフェリンの低下があり、トランスフェリン指向性の鉄搬送がおこなわれず、鉄過剰症が生じることが記載されていた。また、遺伝性無セルロプラスミン血症でも、鉄(II)が

鉄(III)に酸化されないため、血清中トランスフェリンへの鉄の受けわたしが障害され、同様な病態が生じる¹⁹⁾。OMINでtype4HHと記載された病態は、ferroportin diseaseまたはferroportin関連鉄過剰症ともいわれるもので、*SLC40A1*(以前*SLC11A3*)遺伝子の変異によるものである²⁰⁾。Ferroportinは、細胞内の鉄イオンが細胞外へ能動的に排出される機構に関与する2価金属トランスポーターでありその遺伝的障害が細胞内への鉄蓄積を生じる。さらに、IRPに対応するH-フェリチンmRNAのIRE配列の遺伝子異常ともいえる病態が、Katoら²¹⁾により報告されている。

おわりに

生体の鉄代謝にかかわる分子に関する最近の進歩、それらがどのように遺伝性鉄過剰症の形成にかかわっているかを解説した。日本人における遺伝性ヘモクロマトーシスでは、欧米で最も多くみられるC282Y型の*HFE*関連HHはみられず、その他の遺伝子異常が存在することが推定される。わが国で現在までに明らかになって解析された遺伝性鉄過剰症は、TfR2、セルロプラスミン、H-フェリチンであり、これまで明らかになってきた鉄関連蛋白質の分子生物学的知識を応用して、家系調査を含め、更なる研究の発展が期待される。



文 献

- 1) Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M: Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* **33**: 940-959, 2001
- 2) Eisenstein RS: Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* **20**: 627-662, 2000
- 3) Feder JN, Gnirke A, Thomas W *et al*: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* **13**: 399-408, 1996
- 4) Gantz T: Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* **102**: 783-788, 2003
- 5) West AP Jr, Bennett MJ, Sellers VM *et al*: Comparison

- of the interactions of transferrin receptor and transferrin receptor 2 with transferrin and the hereditary hemochromatosis protein HFE. *J Biol Chem* **275** : 38135-38138, 2000
- 6) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV *et al* : Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* **388** : 482-488, 1997
 - 7) McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO *et al* : An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* **291** : 1755-1759, 2001
 - 8) Tabuchi M, Yoshimori T, Yamaguchi K *et al* : Human NRAMP2/DMT1, which mediated iron transport across endosomal membranes, is localized to late endosomes and lysosomes in HEP-2 cells. *J Biol Chem* **275** : 22220-22228, 2000
 - 9) Donovan A, Brownlie A, Zhou Y *et al* : Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* **403** : 776-781, 2000
 - 10) Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL *et al* : Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* **21** : 195-199, 1999
 - 11) Boyd D, Vecoli C, Belcher DM *et al* : Structural and functional relationship of human ferritin H and L deduced from cDNA clones. *J Biol Chem* **260** : 11755-11761, 1985
 - 12) Young S, Aisen P : The liver and iron. In : *The Liver : Biology and Pathobiology Third Edition*, Eds by Arias IM, Boyer JL, Fausto N *et al*, Raven Press, New York, 1994, pp597-611
 - 13) Suzuki Y, Saito H, Suzuki M *et al* : Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* **26** : 26S-31S, 2002
 - 14) Jiang R, Manson JE, Meigs JB *et al* : Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* **291** : 711-717, 2004
 - 15) Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH *et al* : Mutation in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* **36** : 77-82, 2004
 - 16) Delatycki MB, Allen KJ, Grow P *et al* : A homozygous HAMP mutation in a multiply consanguineous family with pseudo-dominant juvenile hemochromatosis. *Clin Genet* **65** : 378-383, 2004
 - 17) Camaschella C, Roetto A, Cali A *et al* : The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* **25** : 14-15, 2000
 - 18) Hattori A, Wakusawa S, Hayashi H *et al* : AVAQ594-597 deletion of the Tfr2 gene in a Japanese family with hemochromatosis. *Hepatol Res* **26** : 154-156, 2003
 - 19) Yoshida K, Furihata K, Takeda S *et al* : A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* **9** : 267-272, 1995
 - 20) Montosi G, Donofan A, Toraro A *et al* : Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* **108** : 619-623, 2001
 - 21) Kato J, Fujikawa K, Kanda M *et al* : A Mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* **69** : 191-197, 2001