The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	セレンの生体内意義に関する研究 : メトヘモグロビン還元促進作用
Author(s)	益川, 徹
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32449
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【9】

氏名・(本籍)	益川　徹（ますかわ　とおる）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第　4711　号
学位授与の日付	昭和54年9月20日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**セレンの生体内意義に関する研究** **—メトヘモグロビン還元促進作用—**
論文審査委員	(主査) 教授 岩田平太郎 (副査) 教授 鎌田　皎　教授 上原喜八郎　教授 青沼　繁

論文内容の要旨

緒言

セレン(Se)は動物にとって毒性の強い元素であると考えられていたが，1957年Schwarz とFoltz によりラット肝の壊死性変性を阻止する因子として必須であることが明らかにされた。この肝の変性はビタミンEでも阻止されることが知られており，その後Se はビタミンE欠乏症状の多くを防止する効果のあることが報告され，現在ではビタミンEと同様抗酸化剤としての役割が広く知られている。

Rotruck らがSe欠乏ラットの赤血球の性質を検討した成績によると，この赤血球は酸化障害をうけやすく，ヘモグロビン(Hb)が酸化され，さらには溶血が起こる。この溶血はビタミンEで阻止されるが，Hb の酸化はビタミンEで阻止されず，Se に特異的な作用であることを示している。その後，Se がglutathione peroxidase(GSH-Px)の構成成分であることが発見されたことから Se欠乏ラットでみられたHb の酸化障害はSe 酵素であるGSH-Px の欠損にもとづくものであると考えられている。しかしHb の酸化障害にメトヘモグロビン(met Hb)の還元系の障害も関与している可能性は否定できない。そこでSe の生体内意義の一端を明らかにする目的で赤血球内でのSe の動態と関連させてmet Hb 還元系に及ぼすSe の影響について検討した。

本論

第1章　Se の赤血球内での動態

Se は赤血球に取込まれ，還元型glutathione(GSH)に依存した系で代謝されることが報告されているので赤血球におけるSe の動態について赤血球内GSH 量と関連させて検討した。Se は赤血球に取込まれ主に蛋白結合型として存在することが認められた。SH 基阻害剤はSe の赤血球への取込み

に対して無影響であったが，赤血球内でのSeの動態について，蛋白結合型Se量の減少傾向を示した。GSHを特異的に減少させると云われている有機過酸化物t-butyl hydroperoxideはSeの取込みには影響しないが，蛋白結合型Se量を著しく減少させた。この有機過酸化物でGSH量を減少させた赤血球を用いてSeを取込ませた後のSe分布をSephadex G-100カラムで検討したところ，t-butyl hydroperoxide濃度に依存してHb分画のSe量は減少することが判明した。またSeのHb分画への結合作用はcysteineおよび2-mercaptoethanolでもGSHと同様に認められたが，GSSGは全く無効であった。以上のことは，Seの赤血球への取込みは赤血球内GSH量に影響されないが，取込まれたSeはGSHにより代謝をうけた後Hbに結合することを示すものと考えられる。

第2章　SeのmetHb還元促進作用

亜セレン酸に顕著なmetHb還元促進作用を有することが認められた。このSeの効果はGSH含量を減少させた赤血球では消失したことからGSHを介して起こることが判明した。そこでGSHによるmetHbの還元作用に及ぼすSeの影響を検討したところ，亜セレン酸以外にセレン酸およびselenocystineでも促進作用を有することを認めた。亜セレン酸とGSHの反応産物であるGSSeSGは，GSHによるmetHbの還元に亜セレン酸と同様の効力を示したことから，このGSSeSGが有効な活性物質と考えられた。このSeの効果はGSHの代わりにcysteineや2-mercaptoethylamineを用いても認められたが，ascorbic acidでは認められなかったことからSH化合物によるmetHbの還元反応に特異的であることが判明した。

MetHbの還元能については種差の存在することが知られているが，SeのmetHb還元促進作用についても種差のあることを認めた。この種差は赤血球内GSH含量の種差に一部もとづくものと考えられた。

一方，SeのmetHb還元促進効果の発現にSeのmetHbへの結合は必要ではなく，またmetHbのSH基もその化学修飾の実験から，Seの触媒作用に寄与していないものと考えられた。

第3章　実験的metHb血症に及ぼす亜セレン酸の影響

亜セレン酸はanilineの投与により惹起したラットのmetHb血症を抑制することを認めた。この亜セレン酸の効果は，phenylhydrazineおよび亜硝酸ナトリウムを用いても同様に認められた。*in vitro*の実験でこれらoxidantによるHbの酸化に対して亜セレン酸は抑制効果を示さず，またGSH-Px活性に対しても全く無影響であった。一方，metHbの還元に関与する酵素系のmetHb reductase活性に対しても亜セレン酸の投与により全く変化は認められなかった。以上のことは，亜セレン酸のmetHb血症抑制の機作として，GSHによるmetHbの還元に対するSeの触媒作用が寄与していることを示すものと考えられる。

第4章　亜硝酸ナトリウム毒性に及ぼす亜セレン酸の影響

亜硝酸ナトリウムのマウスでの急性毒性に及ぼす亜セレン酸の影響を検討した。亜硝酸投与後10分以内にmetHb血症にもとづくチアノーゼ症状が認められ，その致死はいずれも2時間以内に起こることを認めた。亜硝酸のLD50は，亜セレン酸の同時投与により増加することが判明した。また，亜硝酸投与後の生存時間に対しても亜セレン酸はそれを延長させる効果が認められた。亜セレン酸は亜

硝酸による血圧降下を抑制する効果を示さなかったことから，この亜セレン酸による亜硝酸毒性軽減作用の機作として亜セレン酸によるmet Hb血症の抑制作用が関与しているものと考えられた。

結　論

Seに顕著なmett Hb還元促進作用のあることが認められ，その機作としてGSHによるmet Hbの還元に対してSeが触媒として働くことを明らかにした。一方，SeはGSHを介してHbに結合することを示したが，SeによるmetHb還元促進作用には，SeのmetHb への結合は必須でないことを認めた。また，実験的met Hb血症および亜硝酸ナトリウムの致死作用に対して亜セレン酸は抑制効果を有していることを明らかにした。この亜セレン酸の作用機作に，GSHによるmet Hb還元に対するSeの触媒作用が関与していることが示唆された。

一方，Scottらは，赤血球内GSH濃度によるmet Hb還元速度を測定し，生体におけるGSHのmet Hb環元に対する寄与は全還元力の13%程度になるものと推定しているが，本研究で得られた成績は，用いているSeが生体内濃度であることからmet Hb還元系におけるGSHの寄与はもっと大きくなるものと考えられる。また，Rotruckらによって報告されたSe欠乏ラットにおけるHbの酸化障害の機作に，このmet Hb還元に対するSeの触媒作用の欠損も関与している可能性が考えられる。

Seの生体内意義を考える場合，このSeの作用は，従来から云われている抗酸化作用とは別のものであり，Seのひとつの新しい働きと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文はグルタチオンなどのSH化合物の示すメトヘモグロビン還元にセレンが触媒活性を有していることを明らかにし，その機作を明らかにしたもので，薬学博士の称号を授与するに値するものである。