

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	益 川 徹
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 4 7 1 1 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受けやすく、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 met Hb 還元促進作用

亜セレン酸に顕著な met Hb 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 met Hb 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 met Hb の還元で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 met Hb の還元反応に特異的であることが判明した。

Met Hb 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 met Hb 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 met Hb 還元促進効果の発現に Se の met Hb への結合は必要ではなく、また met Hb 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 met Hb 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 met Hb 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、met Hb の還元に関与する酵素系の met Hb 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 met Hb 血症抑制の機作として、GSH による met Hb 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 met Hb 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 met 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 met Hb 還元促進作用には、Se の met Hb 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 還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。