

〈総説〉

セレンの組織選択的輸送メカニズム

黒川 優、田中 静吾、竹橋 正則

Tissue-specific transport mechanism of selenium

Suguru Kurokawa, Seigo Tanaka and Masanori Takehashi

Summary Selenium was discovered to be a toxic element to grazing animals in the 1930s. In the 1950s and 1960s, it was recognized as an essential micronutrient in animals, and numerous studies identified the importance of selenium in mammalian metabolism, including areas such as redox regulation and hormone metabolism. Selenocysteine, which is structurally identical to cysteine except for having selenium in place of sulfur, is a natural and essential amino acid that is synthesized in animals. Proteins that contain selenocysteine in their primary structures are called selenoproteins, and they have been shown to be largely responsible for the physiological benefits of selenium. Humans have 25 selenoproteins and here we analyzed selenoprotein P, a unique selenoprotein, being the only one that contains more than one selenocysteine residue. We provide evidence for a potential mechanism whereby selenoprotein P transfers selenium from the liver, through plasma, to tissues which express selenoprotein P receptors. We summarize how selenoprotein P is taken up in tissues via these two receptors, and the difference between the recognition mechanisms of each receptor.

Key words: Selenium, Selenoprotein P, ApoER2, Megalin, Selenocysteine

I. 緒言

セレンは、1817年にスウェーデンの化学者である Jöns Jacob Berzelius によって硫酸工場の労働者に中毒をもたらす物質を精製中、赤色の物質として発見された。セレンの物性は硫黄によく似ており、周期表では第16族の元素である酸素、硫黄に続き、テルルとの間に位置する。原料となる硫黄の産地を変更することでセレンによる中毒は改善され、しばらくセレンの毒性は

注目されなかった。1937年に米国のサウスダコタ州において、セレン含量の高い土壌で栽培された、セレンを蓄積した穀物で飼育された家畜が、肝硬変や脱毛、体重減少、跛行となるアルカリ病を発症したことでセレンの毒性が再注目された。

その一方、1957年にドイツの化学者である Schwarz らが、セレン欠乏によってラットの肝臓にネクロシスを生じさせることを明らかにしたことで、セレンが哺乳類の必須微量元素で

大阪大谷大学薬学部薬物治療学講座
〒584-8540 大阪府富田林市錦織北3-11-1
受領日：平成28年6月16日
受理日：平成28年7月20日

Laboratory of Pathophysiology and
Pharmacotherapeutics, Faculty of Pharmacy, Osaka
Ohtani University, 3-11-1 Nishikiori-kita,
Tondabayashi, Osaka, 584-8540, Japan

あると初めて認識されるようになった¹⁾。その後、Thressa Stadtmanらにより、*Clostridium sticklandii*のグリシン還元酵素中のセレンがその酵素活性に重要であることが報告された²⁾。さらに、セレンが、タンパク質のアミノ酸の構成元素であり、システインの硫黄と置き換わったセレノシステインとして存在することが明らかにされた(図1)³⁾。その後の詳細な遺伝子解析から、セレノシステインが終止コドンであるUGAによってコードされることが発見された⁴⁾。哺乳類では、Berryらによって、セレンタンパク質であるヨードチロシン脱ヨード化酵素の解析により^{5),6)}、UGAコドンにセレノシステイン

を挿入するためには、mRNA上の3'側の非翻訳領域が必須であることが報告されている⁷⁾。2000年代に入り、このmRNAに結合する因子などが次々と発見され、セレンタンパク質の基本的な翻訳機構が明らかになった⁸⁾。また、セレノシステインは他のアミノ酸同様、ポリペプチド鎖にセレノシステイン特異的なtRNAを介して挿入されることがわかった⁹⁾。

セレンタンパク質はヒトでは25種類存在する(表1)。代表的なセレンタンパク質はグルタチオン過酸化酵素(Gpx)やチオレドキシン還元酵素(TrxR)であり、多くのセレンタンパク質の活性中心にセレノシステインが位置している。セレノシステインのセレノール基はシステインのチオール基に比べ求核反応性が強いいため、セレンタンパク質の酵素活性に重要な役割を担っている。このように、セレノシステインを持つタンパク質は酸化還元に関与する酵素が多いが、その生理機能がわかっていないものも多く存在する。

臨床的にセレンが欠乏すると、(1)脱毛、皮膚炎、爪変形、(2)不整脈、虚血性心疾患などの心筋障害、(3)筋力低下、歩行困難などの筋症状、(4)赤血球の球形変化、貧血などの血液症状、(5)T₃低値、AST・ALT上昇、CK上昇、(6)心電図変化などの症状が見られる。血清セ

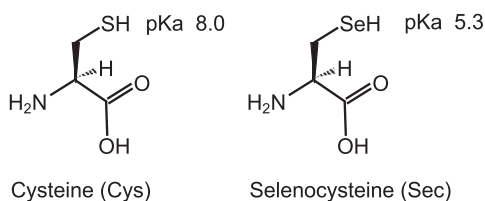


図1 システイン、セレノシステインの構造
セレノシステインのpKaは5.3であるため、生理的pHではセレノール基が脱プロトン化してセレノラートイオン(R-Se⁻)になっている。

表1 ヒトのセレンタンパク質とその主な発現部位

セレンタンパク質	発現部位
Glutathione peroxidase 1 (Gpx1)	全身、主に肝臓
Glutathione peroxidase 2 (Gpx2)	胃
Glutathione peroxidase 3 (Gpx3)	腎臓で合成、血漿中に放出
Glutathione peroxidase 4 (Gpx4)	精巣、角膜
Glutathione peroxidase 6 (Gpx6)	胚、嗅上皮
Thioredoxin reductase 1 (TrxR1)	全身、主にマクロファージ
Thioredoxin reductase 2 (TrxR2)	全身、骨髄
Thioredoxin reductase 3 (TrxR3)	全身
Methionine-R-sulfoxide reductase (MsrB1)	全身
Selenophosphate synthetase 2 (SPS2)	全身
Iodothyronine deiodinase 1 (DI1)	腎臓、肝臓
Iodothyronine deiodinase 2 (DI2)	心臓、骨格筋、脂肪、甲状腺、下垂体
Iodothyronine deiodinase 3 (DI3)	胎児、胎盤
Selenoprotein H (SelH)	全身
Ethanolaminephosphotransferase 1	全身
Selenoprotein K (SelK)	心臓
Selenoprotein M (SelM)	脳
Selenoprotein N (SelN)	骨格筋
Selenoprotein O (SelO)	全身、主に肝臓
Selenoprotein P (Sepp1)	肝臓で合成、血漿中に放出
Selenoprotein S (SelS)	全身、唾液腺
Selenoprotein T (SelT)	全身
Selenoprotein V (SelV)	精巣
Selenoprotein W (SelW)	骨格筋、心臓
15 kDa selenoprotein (Sep15)	全身

レンが低値の場合、セレンを補充することでこれらの症状が改善される。日本国内でセレン欠乏が生じる要因として、経腸栄養食にセレンが含まれていない場合などがある。近年、セレンタンパク質の生理機能が明らかになったことで、上記のセレン欠乏に起因すると考えられる疾病のメカニズムが解明されつつある。

II. 研究の背景：

セレンの臓器分布と輸送タンパク質 Sepp1

哺乳類は、食物に含まれるセレノシステインをリサイクルする代謝経路をもち、それによってセレンタンパク質を生合成する^{10),11)}。植物や酵母にはセレンタンパク質はないものの、メチオニンを生合成する段階で非特異的にセレンが硫黄の代わりに導入されて生じるセレノメチオニンが、セレン源となる。その他、長期経腸栄養患者の栄養剤に含まれている亜セレン酸などもセレン源として利用される。これらのセレンは腸で吸収されたのち、肝臓に取り込まれる。

肝臓で高発現するセレンタンパク質には Glutathione peroxidase 1 (Gpx1) と Selenoprotein P (Sepp1、セップワン) がある (表1)。Sepp1 という名前は、血漿 (Plasma) に多く存在するセレンタンパク質であることが由来である¹²⁾。1990年代に入り、cDNAがクローニングされ、Sepp1はヒトでは10個のセレンを1分子に持つタンパク質であることが報告された¹³⁾。また肝臓に高発現していることから、Sepp1の働きはセレンを肝臓から血漿を通じて臓器に輸送することであると推測された。他のセレンタンパク質にセレノシステインは1つもしくは2つしか存在しないことから、Sepp1はセレンを効率的に輸送するタンパク質として進化したと考えられている。その後2000年代前半にSepp1ノックアウトマウスが作製され、その解析によって、Sepp1によるセレンの輸送機能が明らかにされた^{14),15)}。

セレンを欠乏させると全身のセレン含量はセレンが十分な場合に比べて12%に減少する¹⁰⁾。さらに、全身のセレン含量に対する肝臓のセレン分布率は、セレン欠乏で20%以下まで急激に減少する。これはSepp1が肝臓からセレンを血漿中へ送り出すためである。

このようにセレン欠乏では多くの組織のセレン分布率が減少する一方で、精巣、腎臓、筋肉、脳などはセレンを保持し続ける (全身に対するセレン分布率をセレンが十分な場合とセレン欠乏の場合を比較すると、腎臓では70%、脳では440%となる)。Sepp1を欠損すると、精巣、腎臓、筋肉、脳のセレン分布率は低下することから、精巣、腎臓などには、Sepp1の受容体があるのではないかと考えられた。実際、Sepp1ノックアウトマウスは、精子が正常に発達せず不妊となることが知られていた。2005年にOlsonらは、精巣の凍結切片を用いた解析によって、Sepp1が精細管のセルトリ細胞内に小胞状に存在することを見出した¹⁶⁾。セルトリ細胞は血液から栄養分を精子へ輸送する細胞であることから、このセルトリ細胞のSepp1を含む小胞は、受容体を介してSepp1をエンドサイトーシスしているものだと考え、Olsonらは精巣の膜画分を抽出し、Sepp1の特異的抗体による免疫沈降を行った。そこで得られたSepp1に結合するタンパク質を質量分析により解析した結果、アポリポrotein E受容体2 (ApoER2) が同定された¹⁶⁾。それまでにApoER2ノックアウトマウスの精子が正常に発達せずに不妊になることが報告されており¹⁷⁾、この表現型はSepp1ノックアウトマウスと一致していた。実際にApoER2とSepp1が直接結合することが確認され、ApoER2ノックアウトマウスの脳と精巣のセレン含量が有意に減少していることがわかった。

しかしながら、セレン欠乏時にセレンを保持しやすい腎臓ではApoER2の欠損によってセレン含量が変化しなかった¹⁸⁾。ApoER2は腎臓に発現していないことから、腎臓ではApoER2以外の受容体が存在すると考えられた。2007年にOlsonらは、腎臓の凍結切片を解析し、近位尿管に小胞状に存在したSepp1がApoER2ノックアウトマウスの腎臓でも検出されたことから、2つ目の受容体が存在すると考えた。Olsonらは非還元条件下のSDS-PAGE上で腎臓の膜画分のタンパク質を分離後、膜上に転写した高分子タンパク質にSepp1が結合することと、そのタンパク質の大きさが腎臓で高発現するMegalinに相当することを見出した。実際にMegalinノックアウトマウス胎児の腎近位尿管をSepp1の抗体で染色したところ、野生型マ

ウスの腎臓に見られたSepp1の小胞が消失していることが確認され、MegalinがSepp1の受容体であることを明らかにした¹⁸⁾。

以上のように、Sepp1がLDL受容体ファミリーに属するApoER2とMegalinに結合することが明らかにされている。著者らは、これらの受容体が実際にどのような生理機能に関連しているのかを解析した。その結果を以下に示す。

Ⅲ. セレンの輸送 1 :

妊娠時の母体から胎児へのセレンの輸送機構

比較的セレン摂取量の低いヨーロッパ地方では、子癇前症、妊娠高血圧、妊娠糖尿病、早産のリスクが高いことが知られている。

著者らのグループは、セレンが正常な胎児の発生に重要であることから、どのように母体からセレンが輸送されているのかについて解析した¹⁹⁾。まずマウス母体の血中セレンは妊娠時にどのような変化があるのかを調べるために、血中のセレンタンパク質であるSepp1とGpx3濃度をELISA法によって測定した。その結果、血漿Gpx3濃度はわずかながら妊娠初期に減少し、妊娠後期に回復することが観察された。血漿Sepp1濃度は胎児の発生に従い妊娠後期では顕著に減少し(妊娠12日: 26 mg/L→妊娠18日: 13 mg/L)、産後に回復することがわかった。このことから、妊娠初期と後期では異なったセレンの輸送機構が存在することが推測された。そこでまず妊娠初期の母体から胎児へのGpx3の輸送メカニズムを調べるため、卵黄嚢におけるGpx3とSepp1の局在をApoER2またはMegalinノックアウトマウスと野生型マウスで、免疫染色によって比較した。卵黄嚢ではSepp1、Gpx3どちらもApoER2とMegalinに依存せず、共に同じ小胞に取り込まれていることが観察され、妊娠初期ではピノサイトーシス(飲作用)が盛んであることからSepp1、Gpx3どちらも同じ小胞に取り込まれると考えられた。一方、妊娠後期では胎盤においてApoER2の欠損によりSepp1の小胞が消失したことから、ApoER2を介してセレンが輸送されていることが観察された。

ヒトにおいても妊娠中に母体のセレンが低下することが示されており、同様のメカニズムでセレンが胎児へと輸送されているのではないかと

と考えられる。近年、妊娠時のセレン欠乏を防ぐことで、早産のリスクが低下することが報告されている²⁰⁾。

Ⅳ. セレンの輸送 2 :

精巢におけるセレンの効率的な輸送機構

前述のように、セレンタンパク質のセレノシステイン残基は、終止コドンであるUGAによってコードされる。セレン欠乏やセレノシステインの翻訳に関わるタンパク質が正常に機能しない場合には、nonsense-mediated mRNA decay(ナンセンス変異依存mRNA分解機構)によって速やかにmRNAが分解を受けることがある。またこのような場合、セレノシステインをポリペプチド鎖に挿入できず、本来セレノシステインが挿入されるべきUGAコドンで翻訳が停止してしまうこともある。もしこの合成が中断して生じた短いタンパク質の折りたたみに異常があれば、小胞体で分解を受け除去される。

Sepp1はセレノシステイン残基を10個持つことや、そのうち9つがC末端側に集中していることから、セレノシステインの挿入効率はセレン濃度の影響を受けやすい。実際に血漿中には完全長のSepp1の他に、途中で翻訳が終了した短い3種のSepp1のアイソフォームが存在し、これらが2番目、3番目、7番目のUGAコドンで翻訳停止したものであることを、質量分析を用いて明らかにした(図2)²¹⁾。なぜ、これらの部位で特異的に翻訳停止するのかという分子メカニズムは、未だ明らかではない。しかしながら、短いSepp1のアイソフォームが小胞体で分解を受けずに血漿中へ分泌されることから、これら

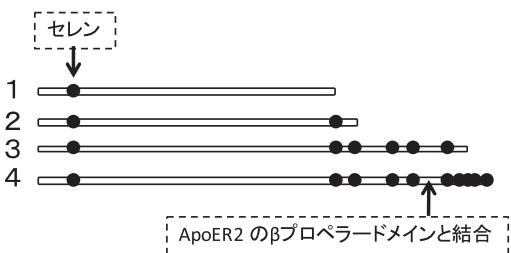


図2 Sepp1の構造とそのアイソフォームの模式図
セレンを黒丸で示す。

3種のアイソフォームは、立体構造に問題がないと認識されていると考えられる。

ApoER2は精巣に高発現している他、脳に発現している。Megalinは腎臓に高発現している他、肺、甲状腺、腸、卵黄嚢などに発現している。多くの臓器でApoER2とMegalinは別々に発現していることから、Sepp1のアイソフォームがどのようにApoER2やMegalinに認識されてセレンを分配しているのかを明らかにすることにした。

実験方法として、外部から全長のcDNAを細胞に導入してもセレノシステインの挿入段階が律速となり、短いSepp1しか調整できない。そこで、酵素活性を測定するわけではない本研究では、セレノシステインのコドンにシステインのコドンに置換したものを使用した (Sepp1-Cys)。なお一般にセレノシステインをシステインに置き換えた酵素では、その酵素活性は約100分の1に減少するが、活性が完全なくなるわけではない。

タンパク質の発現系にHEK293T細胞を使用し、培養上清に分泌されるSepp1を利用することにした。Sepp1の分泌シグナルは細胞外に出る段階で切断を受けるため、分泌シグナルの直後にV5タグを融合することで解析を容易にした組換えタンパク質を構築した。さらに3種のSepp1のアイソフォームを調整するため、目的の位置に終止コドンを導入し、異なる長さのタンパク質を調整した。

Sepp1-Cysタンパク質とApoER2との結合を解

析するために、ApoER2は、C末端にGFPを融合したプラスミドをHEK293T細胞に導入し、細胞表面に受容体を提示させた。コントロールとしてGFPのみを発現する細胞を使用している。これら細胞表面に受容体を提示したHEK293T細胞に、異なる長さのSepp1を含む培地を加え、2時間37℃でインキュベートした。受容体に結合しないタンパク質を洗浄するために生理食塩水で細胞を洗浄後、細胞を回収し、細胞膜をTriton X-100を含む緩衝液で細胞膜を含むタンパク質を可溶化した。遠心分離後、上清をSDS-PAGEで分離し、ウエスタンブロットによりSepp1を検出した結果、ApoER2は、全長とそれに長いSepp1に結合することが分かった²³⁾。

さらにこの組換え型Sepp1-Cysのアミノ酸残基に変異や欠損を導入し、ApoER2との結合に必須となるアミノ酸残基を絞り込んだところ、C末端側の3つのアミノ酸残基がApoER2の認識に重要であることが明らかとなった。これらのアミノ酸残基を他の哺乳類、鳥類、両生類、魚類などのSepp1と比較したところ、高度に保存されているアミノ酸残基であった (図3)²³⁾。

以上の実験結果から血漿中のSepp1の4種のアイソフォームのうち、ApoER2は、セレン含量の低い短いセレンタンパク質を認識することなく、セレン含量の高い長いセレンタンパク質を認識することで、効率よくセレンを取り込んでいることがわかった。ApoER2が発現している脳や精巣は、生命活動の中枢を担い生殖に必要な臓器である。このような臓器に優先的にセレ

M. musculus	SUQGLFAEEK-VTESCOCR-SPPAAUQ-NQPMNP-----MEANPNUSUDNQTRKUKUHSN	380
R. norvegicus	SCQGLFAEEK-VIESCOCR-SPPAACH-SQHVSP-----TEASPNCSNNTKKCKCNLN	385
C. griseus	SUQGLFAEEK-VIESCOCR-SPPAAUQ-SQPLDP-----TGASPNUSUDNKIKKUKURSN	383
J. jaculus	SUQGLFVAEK-VIESCOUR-MPPAAUQ-SQQPKP-----TELSPN-UKUDKAKR-----	371
T. truncatus	SUQGLLAEH-VTESUOUR-LPPAACHATQQLKP-----TEASTKUSUKKKAEMUKUPSI	373
S. scrofa	SUQGLLAEEN-VIESUOUR-LPPAAUQASQQLNP-----AEASTKUSUKNKAGRUKUPSN	390
H. sapiens	SUQGLRAEEN-ITESCOUR-FPPAAUQISQQLIP-----TEASASURUKNQAKKUEUPSN	381
O. cuniculus	SUQGLLAEEN-VIESCOUR-LPPAAUQTSQQLKP-----TEASTNUSUNNLAKKUKUPSN	383
X. tropicalis	SUQELLSDS--LPESUOUR-LSAAAUHSESTGLPETKLESEPNAPUAUPQEAENUQUKEL	397
G. gallus	RCHGQLLAED-ITESCOCR-LLTAACESAAGGGS-----ETSDTCQCQERAGNCACKTN	393
D. rerio	PCQGLKEQDNHIKETCOCRPPAPAECELSQPTCVC-----PAGDATCGCRKK-----	367

図3 ApoER2が認識に必要とするSepp1のC末端領域
認識に必要なアミノ酸残基を下矢印で示している。Uはセレノシステインの一文字表記。ボックスで囲んだアミノ酸残基は種間で高度に保存されている。

ンを供給するための認識機構と考えられる。

ApoER2に結合するタンパク質にはApoEの他にReelin、ThrombospondinやF-spondinが報告されている。これらのタンパク質はApoER2に結合すると、その結合が細胞内ドメインを活性化し、シグナルを引き起こす。特にReelinのシグナル伝達経路は脳の神経の発達に重要であることからよく研究されている。

そこで筆者らは、ApoER2のどの部位にSepp1が結合するのかを明らかにするため、この受容体の細胞外ドメインを様々な欠損させたタンパク質を作製し、Sepp1との結合解析を行った。その結果、Sepp1はApoER2のリガンド結合部位ではなく、ベータプロペラドメインに結合することが明らかになった²²⁾。LDL受容体において、細胞外のこのベータプロペラドメインとリガンド結合ドメインとが電気的に反発していることで、ApoEなどが受容体に結合することができる。しかし、細胞内に受容体がエンドサイトーシスされpHが低下すると、ベータプロペラドメインは、リガンド結合部位への親和性が高くなり、結合したリガンドを受容体から外す機能を持っている。Sepp1がこのベータプロペラドメインに結合することを明らかにしたが、その生理的な役割について、現在解析を進めている。

V. セレンの輸送3

：腎臓でのセレンの回収機構

血液透析は30 kDa以下の分子を除去対象としている。長期透析時には、筋肉痛、免疫能低下、冠動脈疾患のリスクが上昇する。これらは血中セレンの低下も原因の1つと考えられている。Sepp1ノックアウトマウスの解析によって、肝臓で合成されたSepp1のセレンが、腎近位尿細管で回収されたのち、その細胞内でGpx3の生成に利用され血中に放出されることがわかっている。Gpx3は抗酸化活性を持つ23 kDaのセレンタンパク質でその生理的な基質は未解明であるが、血管の維持に重要な役割を持つと考えられている。そこで60 kDaもある血漿中のSepp1は腎糸球体を通過しないため、どのようにSepp1が腎臓の近位尿細管細胞のGpx3にセレンを供給するのかを明らかにすることにした。

実験では、放射性同位体⁷⁵Seで標識された亜

セレン酸ナトリウムを、Megalinノックアウトマウスと野生型マウスに腹腔内注射し、それぞれのセレンタンパク質を標識した。マウスの尿を回収し、⁷⁵Seで標識されるタンパク質をSDS-PAGEで分離し、そのサイズを調べた結果、野生型マウスの尿中からは⁷⁵Seで標識された高分子のタンパク質は検出されなかった。血漿中に存在するSepp1に相当するものはMegalinノックアウトマウスの尿中にも見出されなかった²¹⁾。これは血漿中の60 kDaもあるSepp1が、そのまま腎糸球体を通過しないことを示唆している。しかしながら、Megalinノックアウトマウスの尿中には、30 kDa付近に血漿中では見られなかったサイズの⁷⁵Seで標識されたタンパク質が観察された。Sepp1の抗体を固定したカラムにMegalinノックアウトマウスの尿中の約30 kDaのタンパク質が結合したことから、これはSepp1の断片であることが予想された。興味深いことにGpx3もMegalinノックアウトマウスの尿中に検出されたため、Gpx3はMegalinに依存して尿から近位尿細管の細胞に回収されることが明らかになった。

次に、この腎糸球体を通過するSepp1とGpx3のアミノ酸配列がどのようなものかを明らかにするために、尿中と血漿中のSepp1とGpx3を疎水カラムで分離精製し、質量分析を用いてアミノ酸配列を解析した。約23 kDaのGpx3は血漿中と尿中で全配列を解析することができたため、Gpx3は腎糸球体を通過してMegalinによって尿中から再回収されていることが明らかになった。

一方で尿中のSepp1は2番目のセレノシステイン残基周辺で酵素的に切断されたと考えられるSepp1が同定された(図4)²¹⁾。切断酵素は同定できていないが、これらの切断を受けたSepp1は約30 kDaであるため、腎糸球体を通過したのだと考えられた。また、尿中のSepp1からC末端側が同定されなかったことから、切断を受けたSepp1のC末端側は腎糸球体を通過する前にApoER2かMegalinによって血漿中から回収されるのだと考えられた。肺や脳など直接血漿と接している部位のMegalinがSepp1のC末端も認識できるのかは、現在解析中である。

2番目や3番目のUGAで翻訳が停止したSepp1のアイソフォームは、腎糸球体を通過しない上、

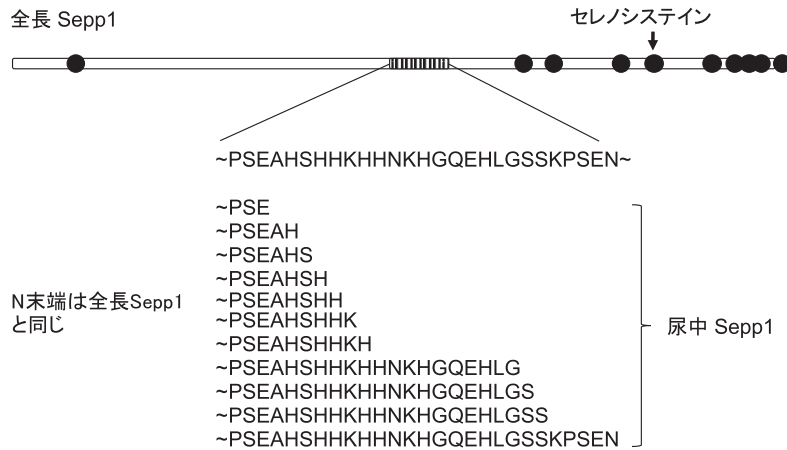


図4 Megalinノックアウトマウスの尿中から検出されたSepp1断片

ApoER2にも結合しないため、もしMegalinに結合しなければ血漿中に滞在し続けると考えられる。著者らのグループは1番目のセレノシステインにはチオレドキシンを還元する活性があることを報告している。また、トリパノソーマによって引き起こされるアフリカ睡眠病の軽減に、2番目のUGAで翻訳が停止したSepp1が関与しているという報告がある²³⁾。このように、Sepp1のアイソフォームには、セレンを輸送する以外にも、Sepp1の抗酸化活性を利用した未知の生理機能がある可能性が考えられる。

VI. 結語

セレンがSepp1を介して組織に分配される概要を図5に示した。セレンは哺乳類のホルモン調節や、糖代謝、酸化還元を介するシグナル伝達など、さまざまな生理機能に重要な役割を担っている。

以前からセレンと2型糖尿病、癌、HIV、アルツハイマー病、自己免疫疾患などとの関連が示唆されてきたが、その分子レベルでの機能解析が盛んに行なわれている。近年では、セレンを代謝する酵素が2型糖尿病に関与することや、Sepp1の遺伝子発現がグルコースによって増加

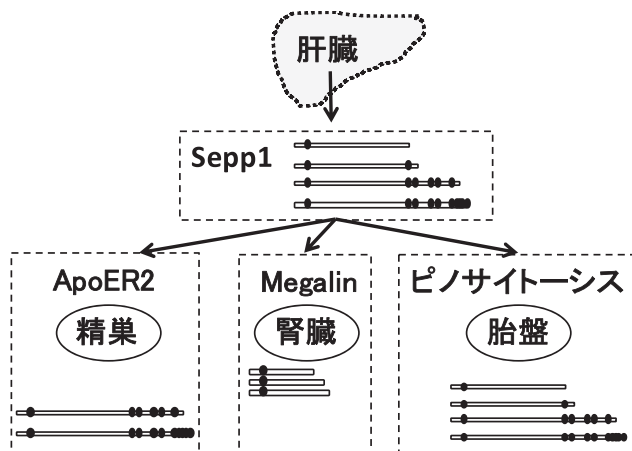


図5 Sepp1が介するセレン輸送機構の概要

することなど、セレンと糖代謝の関係が明らかになってきている。健康を増進させるセレンの摂取量がどの程度なのかを明らかにする研究も進められており、血漿中のSepp1がセレンの摂取量のバイオマーカーとして利用されている。セレンの分配機構を理解することでセレンが関わる疾患の解決の一助になるのではないかと考えられる。

謝辞

本総説の作成にあたり、英文を校正していただいたRaymond F. Burk教授とAli Seyedali博士に感謝いたします。

参考文献

- 1) Schwarz K, Bieri JZ, Briggs GM, Scott ML: Prevention of exudative diathesis in chicks by factor 3 and selenium. *Proc Soc Exp Biol Med*, 95: 621-625, 1957.
- 2) Turner DC, Stadtman TC: Purification of protein components of the clostridial glycine reductase system and characterization of protein A as a selenoprotein. *Arch Biochem Biophys*, 154: 366-381, 1973.
- 3) Cone JE, Del Río RM, Davis JN, Stadtman TC: Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moiety. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 73: 2659-63, 1976.
- 4) Zinoni F, Birkmann A, Stadtman TC, Böck A: Nucleotide sequence and expression of the selenocysteine-containing polypeptide of formate dehydrogenase (formate-hydrogen-lyase-linked) from *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83: 4650-4654, 1986.
- 5) Berry MJ, Kieffer JD, Larsen PR: Evidence that cysteine, not selenocysteine, is in the catalytic site of type II iodothyronine deiodinase. *Endocrinology*, 129: 550-552, 1991.
- 6) Berry MJ, Banu L, Larsen PR: Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*, 349: 438-440, 1991.
- 7) Berry MJ, Banu L, Harney JW, Larsen PR: Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons. *EMBO J*, 12: 3315-3322, 1993.
- 8) Copeland PR, Driscoll DM: Purification, redox sensitivity, and RNA binding properties of SECIS-binding protein 2, a protein involved in selenoprotein biosynthesis. *J Biol Chem*, 274: 25447-25454, 1999.
- 9) Lee BJ, Rajagopalan M, Kim YS, You KH, Jacobson KB, Hatfield D: Selenocysteine (tRNA^{Ser})^{Sec} gene is ubiquitous within the animal kingdom. *Mol Cell Biol*, 10: 1940-1949, 1990.
- 10) Burk RF, Hill KE: Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annu Rev Nutr*, 35: 109-134, 2015.
- 11) Kurokawa S, Takehashi M, Tanaka H, Mihara H, Kurihara T, Tanaka S, Hill K, Burk R, Esaki N: Mammalian selenocysteine lyase is involved in selenoprotein biosynthesis. *J Nutr Sci Vitaminol*, 57: 298-305, 2011.
- 12) Motsenbocker MA, Tappel AL: Effect of dietary selenium on plasma selenoprotein P, selenoprotein P1 and glutathione peroxidase in the rat. *J Nutr*, 114: 279-285, 1984.
- 13) Hill KE, Lloyd RS, Yang JG, Read R, Burk RF: The cDNA for rat selenoprotein P contains 10 TGA codons in the open reading frame. *J Biol Chem*, 266: 10050-10053, 1991.
- 14) Hill KE, Zhou J, McMahan WJ, Motley AK, Atkins JF, Gesteland RF, Burk RF: Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J Biol Chem*, 278: 13640-13646, 2003.
- 15) Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohé L, Sendtner M, Köhrle J: Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem J*, 370: 397-402, 2003.
- 16) Olson GE, Winfrey VP, Nagdas SK, Hill KE, Burk RF: Selenoprotein P is required for mouse sperm development. *Biol Reprod*, 73: 201-211, 2005.
- 17) Andersen OM, Yeung CH, Vorum H, Wellner M, Andreassen TK, Erdmann B, Mueller EC, Herz J, Otto A, Cooper TG, Willnow TE: Essential role of the apolipoprotein E receptor-2 in sperm development. *J Biol Chem*, 278: 23989-23995, 2003.
- 18) Olson GE, Winfrey VP, Hill KE, Burk RF: Megalin mediates selenoprotein P uptake by kidney proximal tubule epithelial cells. *J Biol Chem*, 283: 6854-6860, 2008.
- 19) Burk RF, Olson GE, Hill KE, Winfrey VP, Motley AK, Kurokawa S: Maternal-fetal transfer of selenium in the mouse. *FASEB J*, 27: 3249-3256, 2013.
- 20) Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, Maoa J, Redmana CWG: Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr*, 112: 99-111, 2014.
- 21) Kurokawa S, Eriksson S, Rose KL, Wu S, Motley AK, Hill KE, Winfrey VP, McDonald WH, Capecchi

- MR, Atkins JF, Arnér ES, Burk RF: Sepp1(UF) forms are N-terminal selenoprotein P truncations that have peroxidase activity when coupled with thioredoxin reductase-1. *Free Radic Biol Med*, 69: 67-76, 2014.
- 22) Kurokawa S, Hill KE, McDonald WH, Burk RF: Long isoform mouse selenoprotein P (Sepp1) supplies rat myoblast L8 cells with selenium via endocytosis mediated by heparin binding properties and apolipo-
- protein E receptor-2 (ApoER2). *J Biol Chem*, 287: 28717-28726, 2012.
- 23) Bosschaerts T, Guilliams M, Noel W, Hérin M, Burk RF, Hill KE, Brys L, Raes G, Ghassabeh GH, De Baetselier P, Beschin A: Alternatively activated myeloid cells limit pathogenicity associated with African trypanosomiasis through the IL-10 inducible gene selenoprotein P. *J Immunol*, 180: 6168-6175, 2008.