

シーズのテーマ: 体内レドックス制御によるインスリン抵抗性発症予防に関する研究

【研究者】

氏名: 上野 仁 (うえの ひとし)

学部: 薬学部

学科: 薬学科

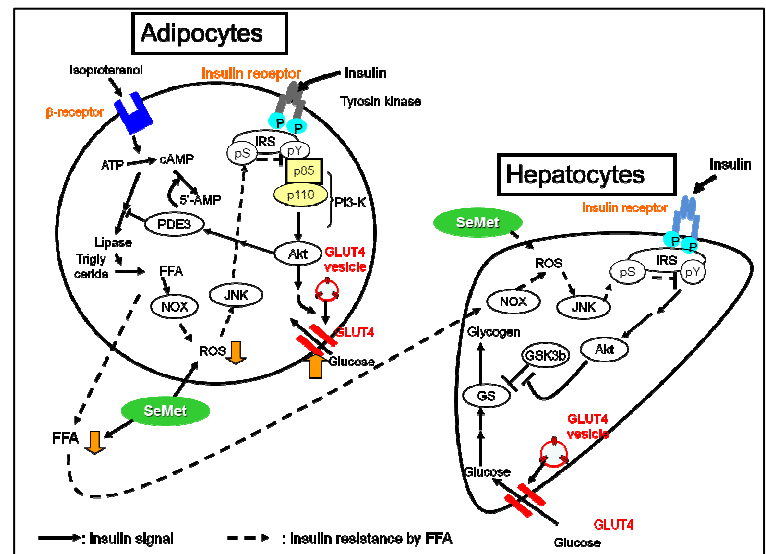
職階: 教授

連絡先: <http://www.setsunan.ac.jp/~p-kankyo/>

【研究の概要】

2型糖尿病は、遺伝的要因を背景に生活習慣を含む環境因子が作用することにより慢性高血糖をきたす代謝疾患の一群である。この発症の成因に関しては、未だ分子レベルでの包括的解明には至っていないのが現状である。患者の多くは、insulin 作用の低下、すなわち insulin 抵抗性を示すようになることから、本疾患の発症機序を含め、その発症予防を導く因子を明らかにすることは大変重要である。

2型糖尿病の予防因子として、脂肪細胞における脂肪分解抑制、脂肪合成促進および糖代謝の促進を指標とした、いわゆる insulin 様作用を有する天然化学物質や生体内成分の探索がなされてきた。一方、2型糖尿病の発症要因として、活性酸素種(ROS)による酸化ストレスが重要な鍵となっていることが従来から指摘されている。セレンは酸化ストレス防御系の賦活化の観点から2型糖尿病の予防に重要な役割を演じることが考えられるが、栄養生理学的に必要な生体内濃度の範囲は極めて狭いため、これまで健康維持や疾病予防のために積極的に摂取利用されてはいない。とくに、わが国では過剰摂取による毒性を憂慮し、セレンが健康補助食品に積極的に利用されてはいないのが現状である。Insulin 標的組織では、insulin signal 経路が酸化還元(redox)状態によって制御されることが最近報告されつつあり、seleno-L-methionine (SeMeT)は GPX1 の賦活化による redox 制御によって insulin 抵抗性を改善するが(図)、同時に肝細胞に対して selenoprotein P (Sepp1)の発現も促進することが確認されている。Sepp1 は、肝臓で分泌される血漿中セレンタンパク質であり、従来はセレンの全身運搬・貯蔵として機能すると考えられてきた。しかし、ごく最近になって Sepp1 がインスリン抵抗性を反対に誘導すること、また glucocorticoid receptor によって発現が制御されることが報告された。そこで、本研究ではセレンの体内 redox 制御による insulin 抵抗性の発症予防ならびに insulin signal に対する Sepp1 などのセレンタンパク質や metallothionein などの作用とその機序について解明することを目的とする。



【研究の特長・従来技術との比較】

糖尿病発症や insulin 抵抗性の発症予防、さらには網膜症、腎症、神経症など合併症の予防のために、低摂取量のセレンやさらに亜鉛摂取などによる体内 redox 制御の役割が解明出来れば極めて有用である。

【研究の状況】



【課題、今後の方向性】

SeMet による耐糖能改善作用と Sepp1 の高発現と、Sepp1 による insulin 抵抗性との間には未だ直接関連性があるとは言い切れない。一方、亜鉛による metallothionein 誘導と ROS 消去能についての insulin 抵抗性改善効果の寄与については2種の動物モデルの検討によって明らかになると考えられる。そこで、Sepp1 高発現と redox 制御による insulin 抵抗性との関連性と、亜鉛またはそのほかの redox 制御因子による insulin 抵抗性との関連性について検討する。

【用途・効果】

Insulin 抵抗性とその発症予防を導く因子の解明につながる。

【関連資料・特許・文献・参考事項】

1. Ueno H, Shimizu R, Okuno T, Ogino H, Arakawa T, Sakazaki F, Nakamuro K. Effects of administering sodium selenite, methylseleninic acid, and seleno-L-methionine on glucose tolerance in a streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic mouse model. *J Biol Pharm Bull*. 2014;37(9):1569-74.
2. Shimizu R, Sakazaki F, Okuno T, Nakamuro K, Ueno H. Difference in glucose intolerance between C57BL/6J and ICR strain mice with streptozotocin/nicotinamide-induced diabetes. *Biomed Res*. 2012;33(4):201-10