

令和4年3月23日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科
同志社大学大学院生命医科学研究科

インスリン分泌に必要なセレンの働きを解明 —膵β細胞の生存・インスリン産生に重要な作用を発見—

【発表のポイント】

- 必須微量元素セレンを含む“セレノプロテインP (SeP)”^{注1}が、インスリンを分泌する膵β細胞の機能に重要な役割を果たすことを発見しました。
- セレノプロテインPが細胞内のセレン含有タンパク質を維持し、“フェロトーシス”と呼ばれる細胞死を抑制することを明らかにしました。
- セレノプロテインPがインスリン前駆体の分解を抑制し、インスリン産生・分泌に重要な役割を果たすことを明らかにしました。

【概要】

必須微量元素“セレン”^{注2}は、体にとって必要な元素ですが、毒性が強いことも知られ、私たちの体の中では厳重に管理されています。そのセレンを多く含む“セレノプロテインP”は、主に肝臓で合成された後、血液中に分泌され、各臓器にセレンを運ぶ役割を担っています。インスリンを産生・分泌する膵臓β細胞がセレノプロテインPを発現することは知られていましたが、その役割は不明でした。東北大学大学院薬学研究科の斎藤芳郎教授と同志社大学大学院生命医科学研究科の北林奈々子氏、中尾昌平氏、三田雄一郎助教らは、膵β細胞モデル MIN6 細胞のセレノプロテインP発現を低下させた結果、細胞内のセレン含有タンパク質が低下し、フェロトーシス^{注3}と呼ばれる鉄依存的な脂質酸化反応を伴う細胞死が誘導されることを発見しました。さらに、セレノプロテインPの低下に伴い、インスリン前駆体が分解されることを見いだしました。このことから、膵β細胞が発現するセレノプロテインPは、フェロトーシス細胞死を抑制し、インスリンの産生・分泌を維持する重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。今後、膵β細胞を保護する薬剤開発への応用が期待されます。

この研究成果は、2022年3月22日(火曜日)に米国科学誌『Free Radical Biology & Medicine』にオンライン掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A)や新学術領域(生命金属科学)、AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業により実施しました。

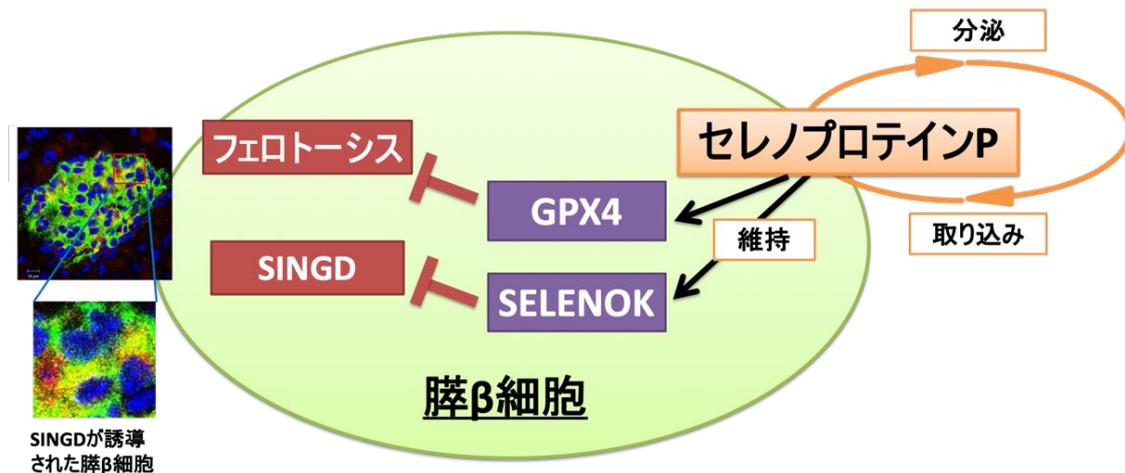


図1 本研究の概要

我々の研究から、膵β細胞で合成されたセレノプロテインPは、細胞内のセレン含有タンパク質であるグルタチオンペルオキシダーゼ4 (GPX4) やセレノプロテインK (SELENOK) の維持に機能していることが分かった。これらセレン含有タンパク質の維持は、鉄依存的な脂質酸化を伴うフェロトーシス細胞死を抑制し、ストレス誘導性のインスリン前駆体の分解 (SINGD) を抑制する。膵β細胞の生存維持・インスリン産生にセレノプロテインPが重要な役割をはたしていることが明らかとなった。

【詳細な説明】

研究の背景

肝臓で合成され血液中に分泌される“セレノプロテインP (SeP)”は、必須微量元素セレンを含むタンパク質で、各臓器にセレンを運ぶ重要な役割を担うタンパク質です。セレンは我々の体に必要不可欠な元素ですが、毒性も高いため、その制御は厳重になされています。SeP は、主に肝臓で合成されますが、肝臓以外の様々な臓器でも産生され、各臓器で多様な役割を担っています。インスリンを産生・分泌する膵β細胞は、血糖値が増加するとインスリンを分泌し、血糖値を低下させる重要な役割を担っている細胞です。膵β細胞は、SeP も合成・分泌することが知られていましたが、その役割は不明でした。

研究の概要

東北大学大学院薬学研究科 斎藤芳郎教授、同志社大学大学院生命医科学研究科 北林奈々子氏、中尾昌平氏、三田雄一郎助教らの研究グループは、膵β細胞モデル MIN6 細胞に siRNA を作用して SeP 発現を低下させました。その結果、細胞内セレン含有タンパク質であるグルタチオンペルオキシダーゼ GPx4 やセレノプロテイン K (SELENOK) の低下が観察されました。さらに、SeP 発現が低下した MIN6 細胞では、細胞内のインスリンおよびその前駆体 (プロインスリン) の低下が認められました。以上の結果から、SeP 発現が細胞内セレン含有タンパク質 GPx4 や SELENOK、インスリン・プロインスリンの維持に重要な役割を果たしていることが明ら

かとなりました。SeP 発現により低下した GPx4 は、鉄依存的な脂質酸化反応を伴う細胞死“フェロトーシス”の主要な制御因子として知られています。実際、SeP 低下に伴う GPx4 の低下は、MIN6 細胞にフェロトーシス細胞死を誘導しました。また最近、SELENOK の低下は stress-induced nascent granule degradation (SINGD) と呼ばれるタンパク質分解系を活性化する作用があることが報告されました。本研究で見られた SeP 低下に伴う SELENOK の低下は、MIN6 細胞に SINGD を誘導し、プロインスリンの分解を促進することが示されました。SINGD は、SeP KO マウスの膵臓でも認められました。以上、SeP による細胞内セレン含有タンパク質の維持が、膵β細胞の機能に重要な役割を担っていることが明らかとなりました。

社会的意義と今後の展望

膵β細胞は、血糖値を低下するインスリンを分泌する細胞であり、全身の糖代謝を制御する重要な機能を担っています。膵β細胞の機能が低下すると、慢性的な高血糖状態となり 2 型糖尿病を発症します。膵β細胞を保護する薬剤の開発は、糖尿病克服に向けてカギとなると考えられますが、未だに達成されていません。膵β細胞は、合成するタンパク質のうち 50%がインスリンという特徴的な細胞で、活発なタンパク質合成のために負荷が多い細胞としても知られています。本研究から、膵β細胞が SeP 発現を介してセレンを制御し、生存維持およびインスリン産生を行っている事が分かりました。セレンは反応性が高く、強い毒性を有する元素ですが、生体はその性質を巧みに利用していることが明らかとなりました。本研究で得られた知見は、膵β細胞を保護する薬剤の開発に向けた基盤となる研究成果と言えます。セレンは“諸刃の剣”であり、過剰になると 2 型糖尿病の発症リスクが増加することも知られています。生体内におけるセレンの役割を分子レベルで理解し、糖尿病を含むセレン関連疾患の新たな予防・治療戦略の確立が期待されます。

【論文題目】

Title: Role of selenoprotein P expression in the function of pancreatic β cells: Prevention of ferroptosis-like cell death and stress-induced nascent granule degradation

Authors: Nanako Kitabayashi, Shohei Nakao, Yuichiro Mita, Kotoko Arisawa, Takayuki Hoshi, Takashi Toyama, Kiyoko-aki Ishii, Toshinari Takamura, Noriko Noguchi, and Yoshiro Saito

Journal: Free Radical Biology & Medicine

DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.009

URL: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.009>

用語の説明

- 注1 セレノプロテインP (SeP) : 必須微量元素セレンを含むタンパク質で、肝臓で主に合成され、血液中に分泌される。分泌された SeP は、各臓器にセレンを運ぶ役割を果たす。SeP によって運ばれたセレンは、細胞内に存在するセレン含有タンパク質の合成に用いられる。細胞内セレン含有タンパク質として、反応性の高い酸素(活性酸素)を除去するグルタチオンペルオキシダーゼ GPx が知られている。生体内には、25 種類のセレン含有タンパク質が存在しており、セレノプロテイン K など機能がまだよく分かっていないものも存在する。
- 注2 セレン: 約 200 年前にスウェーデンで発見された元素で、月の女神“セレーネ”にちなんで名付けられた。反応性が高く、強い毒性を持つ一方で、必須微量元素であり、欠乏症や過剰症が知られる。セレンは魚介類や肉類、穀物にも含まれている。セレンの必須な生理作用は、セレン含有タンパク質によって担われている。セレンは、活性酸素の除去や生体防御に重要であるが、過剰になると2型糖尿病など生活習慣病の発症リスクが高まることが知られている。
- 注3 フェロトーシス: 鉄依存的な脂質酸化反応(フェントン反応と呼ばれる)を伴う細胞死で、細胞内に脂質酸化物の蓄積が見られる。セレンを含む GPx4 は、脂質酸化物を除去し、フェロトーシスを抑制することが知られている。GPx4 が低下すると、脂質酸化物が増加し、フェロトーシスが誘導される。
- 注4 stress-induced nascent granule degradation (SINGD): ストレス誘導性の新生顆粒の分解反応であり、膵β細胞で見つかったインスリン前駆体の分解機構の一つ。栄養飢餓や代謝ストレス下において誘導され、インスリン前駆体が含まれる顆粒がリソソームへと運ばれ分解される。2型糖尿病患者においても SINGD が起こっていると考えられている。最近、セレノプロテイン K の低下により SINGD が誘導されることが報告されたが、その詳細な分子機構は不明な点も多く残されている。

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科

教授 斎藤芳郎

電話 022-795-6870

E-mail yoshiro.saito.a8@tohoku.ac.jp