

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K16274

研究課題名（和文）セレン誘導体フィトケミカルによる糖尿病および高脂血症に対する予防効果の検討

研究課題名（英文）Preventative effects of selenium compounds on lifestyle related diseases

研究代表者

山崎 千穂 (Yamazaki, Chiho)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20506422

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、抗酸化物質として知られる微量元素セレンやブロッコリーに豊富に含まれるスルフォラフアンの生活習慣病に対する予防効果の検証を目的に実施した。これら抗酸化物質が生活習慣病の発症を予防するという直接的なエビデンスを得ることはできなかったが、がんの放射線治療において、セレン補充が副作用を軽減することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の男性の約2人に1人、女性の3人に1人は生涯のうちにがんにかかるといわれている。本研究では、放射線治療前のセレン補充により副作用を軽減できる可能性を示した。がん患者は病気や治療により微量栄養素が不足しがちである。放射線治療前に患者の血中セレン濃度を測定し、必要に応じてセレン補充を行うことは、副作用を軽減し、患者のQOLを維持・向上するうえで有用であると期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine the preventive effect of antioxidants such as selenium, a trace element, and sulforaphane, which is abundant in broccoli-sprouts, on lifestyle-related diseases. Although we were unable to obtain the direct evidence that these antioxidants prevent the development of lifestyle-related diseases, our study showed that selenium supplementation before cancer radiation therapy can reduce side effects.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：セレン 生活習慣病 抗酸化物質 がん 微量元素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病は、わが国の死亡者数の約6割であるという現状とともに、医療費の約3割を占めており、今後迎える超高齢少子化社会においては、一次予防が重要な鍵となる。

活性酸素は生活習慣病を含む様々な疾患の原因となつていわれている。ブロッコリースプラウト(新芽)に豊富に含まれるスルフォラファンには、抗酸化作用、抗炎症作用、抗がん作用、肝機能改善作用があることが示されており、これは酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 を活性化することで抗酸化酵素群を誘導し、細胞や組織に保護的に働くことが示唆されている。生体にとって必須の微量元素であるセレンもまた、抗酸化物質として以前から注目されている。我々はこれまで、セレン欠乏とメタボリックシンドロームの症状悪化との関連性や、セレンのHDL形成タンパク質の発現への関与を明らかにしてきた。また、セレン強化スプラウトの抽出液は前立腺がん細胞に対し、がん細胞増殖抑制効果を示すことを明らかにした。今後わが国が迎える超高齢社会や人口構造に伴う慢性疾患の増加とその予防対策の必要性を考えると、スルフォラファンやセレンの糖尿病・高脂血症等ががん以外の生活習慣病の発症予防に対する効果を検証することは有用であると考えた。

2. 研究の目的

ブロッコリーに豊富に含まれるスルフォラファンも微量元素セレンも、ともに抗酸化物質として知られ、様々な生活習慣病に対して効果があることが報告されている。しかし、栄養素はサプリメントより食品から摂取したほうが吸収率がよいとされており、また、栄養素は単独で機能するものではなく、サポートしたり、されたりという補完関係があつて効果を発揮するものである。スルフォラファン、セレン、その他スプラウトに含まれる成分(ビタミンなど)が総合的に作用し、化合物を単独で摂取したのでは得られない効果があると考え、本研究では「セレン強化ブロッコリーを食品として摂取したときの生活習慣病発症の予防効果」を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 栽培条件の検討

植物中セレン濃度は栽培条件(特に温度)に影響されるため、まずはスプラウトの栽培条件の検討を行った。植物インキュベーター内で、亜セレン酸を含ませた脱脂綿の上で25°C、7日間水耕栽培し、収穫した。

(2) スルフォラファン測定方法の検討

スルフォラファンは安定性が低いため、保管期間の影響や、ロットによるスルフォラファンの含有量のばらつきを把握することが必要となる。そのため、文献を参考に、GC-MSおよびLC-MSを用いたスルフォラファンの測定方法を検討した。

(3) セレン強化ブロッコリースプラウト抽出物の生活習慣病発症予防における有用性の検討

ヒト正常培養細胞を用い、様々な濃度のセレン強化スプラウト抽出液を添加し、MTTアッセイを用いて細胞毒性を検討する。安全性が確認された濃度で、肥満・糖尿病自然発症マウスにスプラウト抽出液を経口投与し、糖代謝、脂質代謝、インスリン抵抗性などに対する効果を検証する。

4. 研究成果

(1) 栽培条件の検討

植物中セレン濃度は栽培条件(特に温度)に影響されるため、まずはスプラウトの栽培条件の検討を行った。植物インキュベーター内で、亜セレン酸を含ませた脱脂綿の上で25°C、7日間水耕栽培し、収穫した。収穫したスプラウトは蒸留水でホモジネートし、抽出液をフリーズドライして冷凍保管し、使用するときに水溶液に懸濁させて使用することにした。

(2) スルフォラファン測定方法の検討

スルフォラファンは安定性が低いため、保管期間の影響や、ロットごとのスルフォラファンの含有量の把握など、品質管理が必要となる。そのため、先行研究を参考に、測定する物質と測定方法を検討した。その結果、セレン、スルフォラファン、グルコラファニン(スルフォラファン前駆体)を測定することにした。セレンの定量測定と化学形態の分析にはICP-MSを用いることにした。スルフォラファンとグルコラファニンは、先行研究で報告のあったGC-MSとLC-MSによる測定を試したが、GC-MSではうまく測定ができず、LC-MSを用いることにした。

(3) セレン強化ブロッコリースプラウト抽出物の生活習慣病発症予防における有用性の検討

ヒト正常培養細胞を用い、様々な濃度のセレン強化スプラウト抽出液を添加し、MTTアッセイを用いて細胞毒性を検討し、安全性が確認された濃度で、肥満・糖尿病自然発症マウスにスプラウト抽出液を経口投与し、糖代謝、脂質代謝、インスリン抵抗性などに対する効果を検証する計画であった。しかし、諸事情によりwet-labを行うことが難しい状況となり、実施できなかった。

(4) セレン補充による放射線治療の副作用軽減効果

がんは三大生活習慣病の1つであり、日本人の死因の上位を占める。放射線治療の副作用は、放射線照射で生じる活性酸素種が正常細胞にダメージを与えることで起こると考えられている。抗酸化能を持つセレンは活性酸素種から細胞を保護し、放射線治療の副作用を軽減する効果があると考え、システマティックレビューを行った。PubMedで2013-2019年に出版された論文について“selenium” “radiation” “therapy”をキーワードに、セレンと放射線治療に関する文献を検索した。その結果8件の臨床研究が抽出された。セレン補充は放射線治療による副作用を軽減するが、放射線治療の効果には影響がないことが示され、放射線治療前に患者の血中セレン濃度を測定し、不足している場合にはセレンを補充することは患者のQOL向上に有用であることが示唆された (Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, in press)。

以上の結果から、活性酸素の過剰な産生は細胞を傷害し、がん、心血管疾患をはじめとする生活習慣病など様々な疾患をもたらす要因となるため、抗酸化能を有するセレンやスルフォラファンは生活習慣病の発症予防にも寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Murayama Yuri, Inoue Ken, Yamazaki Chiho, Kameo Satomi, Nakazawa Minato, Koyama Hiroshi	4. 巻 249
2. 論文標題 Association between Depressive State and Lifestyle Factors among Residents in a Rural Area in Japan: A Cross-Sectional Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 101 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.249.101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Febiyanto Novian, Yamazaki Chiho, Kameo Satomi, Sari Dian K., Puspitasari Irma M., Sunjaya Deni K., Herawati Dewi M. D., Nugraha Gaga I., Fukuda Toshio, Koyama Hiroshi	4. 巻 181
2. 論文標題 Effects of Selenium Supplementation on the Diabetic Condition Depend on the Baseline Selenium Status in KKAY Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biological Trace Element Research	6. 最初と最後の頁 71 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s12011-017-1013-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Puspitasari Irma M., Yamazaki Chiho, Abdulah Rizky, Putri Mirasari, Kameo Satomi, Nakano Takashi, Koyama Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Protective effects of sodium selenite supplementation against irradiation-induced damage in non-cancerous human esophageal cells	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 449 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2016.5434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Mutakin, Ida F. Rivai, Andi Setiawan, Rizky Abdulah, Kenji Kobayashi, Chiho Yamazaki, Satomi Kameo, Minato Nakazawa, Hiroshi Koyama	4. 巻 47
2. 論文標題 A study of the association between selenium and cardiovascular disease in Lampung, Indonesia	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health	6. 最初と最後の頁 299-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nazri Cut, Yamazaki Chiho, Kameo Satomi, Herawati Dewi M.D., Sekarwana Nanan, Raksanagara Ardini, Koyama Hiroshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Factors influencing mother's participation in Posyandu for improving nutritional status of children under-five in Aceh Utara district, Aceh province, Indonesia	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BMC Public Health	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12889-016-2732-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 SUBARNAS ANAS, DIANTINI AJENG, ABDULAH RIZKY, ZUHROTUN ADE, NUGRAHA PATRIA A., HADISAPUTRI YUNI E., PUSPITASARI IRMA M., YAMAZAKI CHIHO, KUIWANO HIROYUKI, KOYAMA HIROSHI	4. 巻 4
2. 論文標題 Apoptosis-mediated antiproliferative activity of friedolanostane triterpenoid isolated from the leaves of Garcinia celebica against MCF-7 human breast cancer cell lines	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 79 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2015.532	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

[学会発表] 計9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hiroshi Koyama, Emi Handa, Irma M Puspitasari, Rizky Abdulah, Chiho Yamazaki, Satomi Kameo, Takashi Nakano
2. 発表標題 Recent advances in the clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy
3. 学会等名 13th International Society for Trace Element Research in Humans (ISTERH) conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiho Yamazaki, Sekar Ayu Paramita, Nova sumihartini, Eka Suradji, Rizky Abdulah, Hiroshi Koyama
2. 発表標題 Micronutrients deficiencies and anemia in under-developed region in Indonesia.
3. 学会等名 13th International Society for Trace Element Research in Humans (ISTERH) conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀尾 聡美, 星野 泰栄, 近藤 泰之, 上島 可奈子, 秋山 徹郎, 高橋 健太郎, 原田 暢善, 山崎 千穂, 小山 洋
2. 発表標題 看護師・介護士の夜間勤務における客観的疲労評価および主観的疲労評価との比較
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 千穂, 近藤 泰之, 宮崎 香織, 阿部 絹子, 津久井 智, 小山 洋
2. 発表標題 群馬県市町村国保の特定健診データ分析 糖尿病予防対策の推進にむけて
3. 学会等名 日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nurma Suri, Chiho Yamazaki, Hiroshi Koyama
2. 発表標題 Associated Factors of Stunting among School-Age Children in Bandar Lampung, Indonesia
3. 学会等名 北関東医学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Chiho Yamazaki, Sekar Ayu Paramita, Eka W Suradji, Hiroshi Koyama
2. 発表標題 Anemia prevalence and associated factors among reproductive aged women in West Papua, Indonesia.
3. 学会等名 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference (APACPH) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山崎千穂, 小山 洋
2. 発表標題 インドネシア西パプア州における女性の貧血有病率と関連要因
3. 学会等名 日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nova Sumihartini, Sekar A Paramita, Eka W Suradji, Hiroshi Koyama, Chiho Yamazaki
2. 発表標題 Women's health and cultural factors: A study of anemia cases in West Papua, Indonesia
3. 学会等名 第34回日本国際医療学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nova Sumihartini, Sekar Paramita, Eka Suradji, Hiroshi Koyama, Chiho Yamazaki
2. 発表標題 Women's anemia in West Papua, Indonesia: The Prevalence and Associated Factors
3. 学会等名 第34回日本国際医療学会東日本地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考