

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 16 日現在

機関番号：34428

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：平成 20 年度～平成 23 年度

課題番号：20590128

研究課題名 (和文) セレン化合物による 2 型糖尿病の発症予防とその作用機序

研究課題名 (英文) Prevention of type 2 diabetes mellitus by selenium compounds

研究代表者 上野 仁 (UENO HITOSHI)

摂南大学・薬学部・教授

研究者番号：20176621

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学

キーワード：セレン、糖尿病、インスリン、耐糖能、酸化ストレス、セレンメチオニン

1. 研究計画の概要

(1) 2 型糖尿病モデル NSY マウスの糖尿病発症に対する各種セレン状態の影響に関する検討

ヒトの 2 型糖尿病と極めて類似した病態を示す自然発症 2 型糖尿病マウスモデルの NSY マウスを用い、セレン欠乏状態から栄養生理上限レベルまでの各段階のセレン状態において、セレンが糖尿病発症の予防に有効であるか否かについて検討を行う。

(2) 2 型糖尿病モデルとしての STZ 誘発性糖尿病マウスの作製に関する検討

糖尿病予防に有効なセレンの化学形を明らかにするため、まず短期間で 2 型糖尿病に類似した病態を発症しうる STZ 誘発性糖尿病モデルの構築に関する検討を行う。

(3) STZ 誘発性糖尿病マウスの糖尿病発症に対する各種セレン化合物の影響に関する検討

STZ 誘発性糖尿病マウスモデルを用い、最も標準的に使用されている亜セレン酸ナトリウムのほかに、有機セレン化合物としてセレンメチオニン(SeMet)、セレンシスチン、メチルセレン酸について糖尿病の発症予防に対するセレンの有効な化学形と最適摂取量を検討する。

(4) 膵島 β 細胞に対する SeMet の作用に関する検討

糖尿病発症予防効果が最も高かった SeMet による耐糖能促進作用の機序を解明する目的で、マウスインスリノーマ MIN6 細胞およびマウス 3T3-L1 脂肪細胞を用いることにより、酸化的ストレス防御系の賦活化に

よるインスリン分泌の改善によるものか、あるいは SeMet 自体のインスリン様作用にもよるのかを検討する。

(5) インスリン標的細胞に対する SeMet の作用とその機序に関する検討 (予定)

SeMet による糖尿病発症予防作用の機序を解明する目的で、マウス 3T3-L1 脂肪細胞や Hepa1-6 細胞などを用い、SeMet がインスリン様作用やインスリン抵抗性を改善するかどうかを検討する。

2. 研究の進捗状況

(1) セレンの欠乏状態が NSY マウスの耐糖能低下を促進するが、亜セレン酸投与によって NSY マウスのセレン状態を高めることにより耐糖能低下が改善されることが明らかとなった。

(2) ICR マウスによる短期誘発糖尿病マウスモデルが作製できた。

(3) SeMet が 3 種のセレン化合物のうち、膵臓におけるセレン状態を最も高めるとともに、この短期誘発糖尿病マウスモデルの随時血糖値および糖負荷後血糖値を最も有意に低下させることが認められた。

(4) SeMeT は膵島 β 細胞に対するインスリン産生促進よりも、むしろ脂肪細胞に対するインスリン様作用を示すことが示唆された。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

セレン化合物のうち、SeMeT が糖尿病予防

効果が最も高いことが確認され、その作用機序としてインスリン様作用かインスリン抵抗性改善作用のいずれかによるところまで解明できたため。

4. 今後の研究の推進方策

SeMet の糖尿病予防作用機序を解明するために、脂肪細胞から産生する遊離脂肪酸、TNF- α 、アディポネクチンなどに対するSeMet の作用とインスリン標的組織である肝細胞や骨格筋細胞に対するこれら物質の影響の関連性について検討する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① R. Shimizu, H. Ueno, T. Okuno, F. Sakazaki, K. Nakamuro, Effect of sodium selenite supplementation on glucose intolerance and pancreatic oxidative stress in type 2 diabetic mice under different selenium status, Journal of Health Science, 55(2), 271-280 (2009), 査読有り.

[学会発表] (計 5 件)

①原義浩、家次真優美、清水良、中室克彦、奥野智史、坂崎文俊、荒川友博、上野仁、セレノメチオニンの 3T3-L1 細胞に対するインスリン様作用、第 60 回日本薬学会 近畿支部総会・大会、2010 年 10 月 30 日、摂南大学

②原義浩、家次真優美、清水良、中室克彦、奥野智史、坂崎文俊、荒川友博、上野仁、セレノメチオニンの 3T3-L1 細胞に対するインスリン様作用、フォーラム 2010 衛生薬学・環境トキシコロジー、2010 年 9 月 10 日、星薬科大学

③上野仁、清水良、原義浩、奥野智史、坂崎文俊、中室克彦、セレノメチオニンの短期糖尿病マウスモデルに対するインスリン様作用、フォーラム 2009 衛生薬学・環境トキシコロジー、2009 年 11 月 5 日、沖縄コンベンションセンター

④清水良、上野仁、原義浩、奥野智史、坂崎文俊、中室克彦、セレンによる糖尿病マウスモデルの耐糖能改善効果、第 58 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2008 年 10 月 25 日、神戸薬科大学

⑤上野仁、清水良、奥野智史、坂崎文俊、中室克彦、セレンの糖尿病マウスモデルに対するインスリン様作用、フォーラム 2008 衛生薬学・環境トキシコロジー、2008 年 10 月 17 日、熊本市民会館

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]