

令和 6 年 9 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00488

研究課題名（和文）血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインPの発現制御と糖代謝悪化メカニズムの解明

研究課題名（英文）Regulatory mechanism of selenoprotein P expression and its deterioration mechanism of glucose metabolism

研究代表者

齋藤 芳郎 (Saito, Yoshiro)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：70357060

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：血漿中のセレン含有タンパク質セレノプロテインP(SeP)が2型糖尿病患者で増加し、過剰なSePは2型糖尿病の極めて重要な治療標的であることが明らかとなってきた。本研究において、SePの発現制御機構が明らかとなり、その制御技術を確認した。確認したHTSによりSeP発現を変動する化合物を複数同定した。また、親電子物質であるスルフォラファンなどの食品成分がSeP発現を低下することを見いだした。さらに、コホート研究からSePレベルと糖代謝（HbA1cなど）、鉄代謝（ヘマトクリット値など）が関連することを見いだした。さらに、炎症性サイトカインとSePが負の相関性を示すことを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、セレノプロテインP（SeP）発現を制御する因子として、リソソーム活性や転写因子NRF2が同定され、レドックスを介したSeP発現制御機構の存在が新たに示された。さらに、SeP発現を低下あるいは増加する化合物を同定することができた。特に、SeP低下化合物は、SePの増加が関連する2型糖尿病やがんへの応用が考えられ、新たな治療薬開発につながる。さらに、SeP発現と糖代謝、鉄代謝との関連性が新たに発見され、上記関連疾患とエネルギーおよびレドックス代謝との関連性も考えられた。以上、本研究により、新たなレドックス生命現象が見いだされ、新薬開発につながる重要な知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：It has become clear that the selenium-containing protein selenoprotein P (SeP) in plasma is increased in patients with type 2 diabetes, and that excess SeP is a crucial therapeutic target for type 2 diabetes. In this study, the control mechanism of SeP expression was clarified and the control technology was established. We identified multiple compounds that modulate SeP expression by establishing HTS. We also found that food components such as the electrophile sulfuraphane reduced SeP expression. Furthermore, a cohort study found that SeP levels are associated with glucose metabolism (such as HbA1c) and iron metabolism (such as hematocrit value). Moreover, we discovered that inflammatory cytokines negatively correlated with SeP levels.

研究分野：生化学 細胞生物学

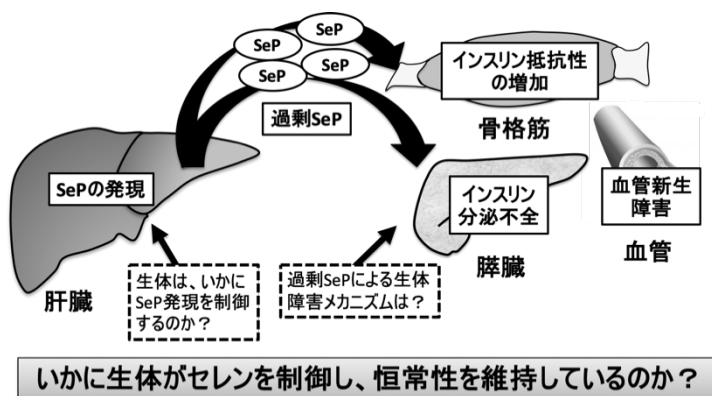
キーワード：メタロミクス セレン 生活習慣病 がん 亜鉛 メチル水銀

1. 研究開始当初の背景

必須微量元素“セレン”は、生体の恒常性維持に必要不可欠な元素であるが、毒性の強い元素でもあり、過剰量と欠乏量の間(適正範囲)が特に狭い栄養素として知られる。近年では、過剰セレンにより、糖尿病リスクが増加する事が報告されるようになった。申請者は、血漿中のセレン含有タンパク質セレノプロテインP (SeP) の機能解析から、SeP が過酸化脂質を還元無毒化する酵素活性を持つことや、細胞にセレンを効率よく運搬するトランスポーターとしての機能を持つことを明らかにした。さらに2型糖尿病患者でSePが増加し、過剰SePが骨格筋のインスリン抵抗性や運動抵抗性を増加すること、膵β細胞のインスリン分泌を抑制することを見いだした。以上、過剰SePは、2型糖尿病の“悪玉”であり、極めて重要な治療標的である。しかしながら、その制御機構は明らかではなかった。

2. 研究の目的

本研究では、“いかに生体がセレンを制御し、恒常性を維持しているのか”を理解することを目的として行う(右図参照)。本研究では、SePによる糖代謝異常の鍵となる“SePの発現制御機構”および“過剰SePによる糖代謝悪化メカニズム”を明らかにする。本研究により、SeP発現を低下する化合物や、過剰SePによる代謝障害を改善する方法を確立し、過剰SePを標的とした新しい生活習慣病予防・治療法を提案する。さらに、地域住民コホート研究に参画し、高血糖予知マーカーの確立に挑戦する。本申請研究から、生活習慣病予防や治療法開発への新しい道筋を見だし、健康長寿の実現に貢献することを目的とする。



3. 研究の方法

本研究では、肝臓におけるSeP発現制御機構の解明(課題①)、過剰SePによる糖代謝・血管恒常性悪化メカニズムの解明(課題②)、東北大学・東北メディカルメガバンク(TMM)地域住民コホート研究(課題③)、以上3つの研究を実施する。

課題① 肝臓におけるSeP発現制御機構の解明

本研究項目では、肝臓におけるSeP発現の制御機構を明らかにする。これまで、SeP発現を高める因子として、セレン(亜セレン酸ナトリウムなど)、グルコース、脂肪酸(パルミチン酸など)が見いだされている。本研究では、SeP発現上昇因子をそれぞれ、培養肝細胞に添加し、プロモーターの活性評価から、重要なプロモーター領域を決定し、関連する転写因子を同定する。一方、SeP発現を低下する因子として、インスリンやサイトカイン(IL-6やIFN γ 、TGF β など)、活性酸素種(過酸化水素など)、親電子性物質(クルクミンやカテキン、Nrf2活性化剤スルホラフェンなど)が同定されている。実験系は、SeP発現増加で用いた系を適応し、プロモーター領域の決定、転写因子の同定、結合配列の同定を行う。以上の解析から、肝臓におけるSeP転写制御機構の全容を解明する。さらに、東北大学化合物ライブラリーを用いた薬剤スクリーニングを行い、SeP発現を低下する低分子化合物の探索・同定へと進める。

課題② 過剰SePによる糖代謝悪化メカニズムの解明

申請者らは、これまで2型糖尿病で増加したSePが、骨格筋や肝臓のインスリン抵抗性を増加することや、膵β細胞のインスリン分泌を抑制することを報告した。しかし、過剰SePによる糖代謝悪化メカニズムは不明な点が多く、関与するセレン含有タンパク質も不明である。本課題では、過剰SePによるインスリン分泌不全メカニズムを明らかにし、過剰SePから機能障害に至る経路を明らかにする。特に、過剰SePにより亢進される抗酸化システムと、各臓器・細胞の機能障害との関連性を解明する。これまでに、単離膵島や膵β細胞モデルMIN6におけるインスリン分泌の抑制効果が見られている。過剰SePで処理したモデル細胞において、25種類の中から増加するセレン含有タンパク質を特定し、siRNA法で発現を低下させ、機能障害に関与するか明らかにする。次に、セレン含有タンパク質の増加から障害へと至るシグナル伝達経路を明らかにし、in vivoへの実験系へと進める。

課題③ 東北大学・東北メディカルメガバンク(TMM)地域住民コホート研究

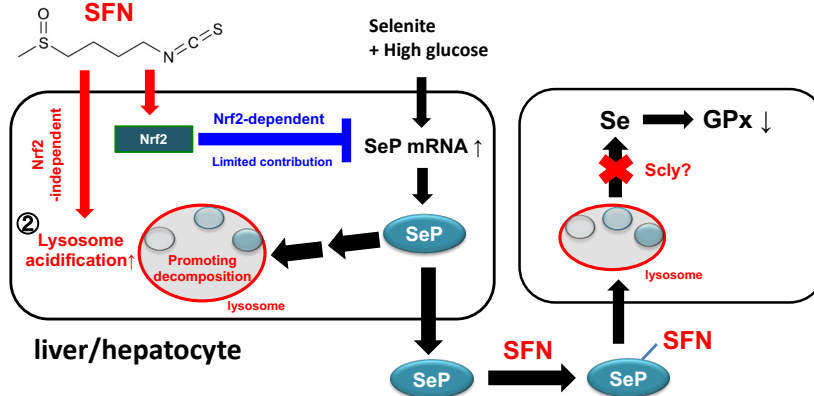
本研究課題では、TMM地域住民コホート研究で収集した血液検体(500検体が承認済み)について、SeP濃度およびセレン・各種重金属濃度(ICP-MS解析)を評価し、TMMで収集された疾患

情報、代謝物、質問項目との相関解析を行う。5年間フォローアップしている検体を用いて、SePが高血糖予測バイオマーカーとなるか検証する。ICP-MSでの解析からセレン代謝に大きな影響を及ぼす環境汚染物質メチル水銀等、重金属のDATAが得られる。これら重金属の影響も含め、TMMスーパーコンピューターでの解析から、疾患リスクに鍵となる重要な情報を抽出する。

4. 研究成果

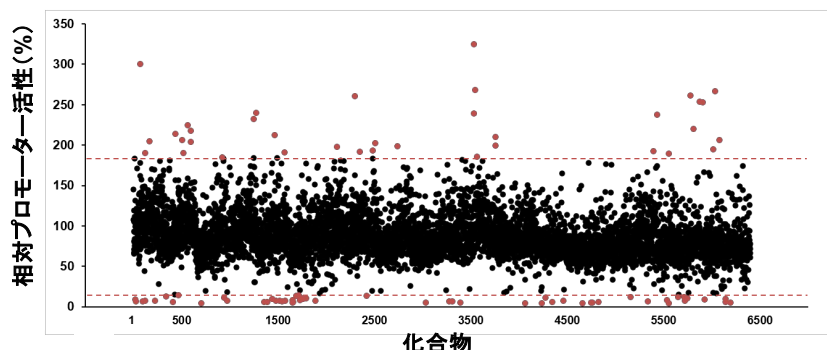
課題① 肝臓におけるSeP発現制御機構の解明

本研究より、SeP発現を低下する化合物として、ブロッコリースプラウトに含まれる親電子化合物“スルフォラファン(SFN)”がSeP発現を多様な機構で低下することが明らかとなった(右図参照)。SFNはSePのmRNAレベルにはあまり影響せず、タンパク質レベルを減少させることを見出した。そこで、SFNによる



SePタンパク質分解の促進について検証した結果、SFNはリソソームの酸性化を促進し、SePの分解を促進することが明らかとなった。さらに、SeP KO細胞を用いた解析から、SFNは細胞内で産生されるSePのみの分解を促進し、その発現を抑制することを見出した。次に、SFNによるSePの化学修飾がSePのセレン供給機能に及ぼす影響を検討した。最近、我々は、SeP中のセレノシステインの修飾状態を検出するための独自の検出システム(酸性ビオチンマレイミド標識アッセイ; aBPML)を確立した。aBPML法により、SFNがSePのセレノシステイン/システイン残基を共有結合修飾することを見出した。さらに、SFNはSePによるGPx1誘導を阻害した。SFNはSePのセレン供給活性を阻害し、末梢組織におけるセレン代謝を制限すると考えられる。したがって、SFNは糖尿病患者の血液中の過剰なSePに結合し、膵島などの組織への過剰なSePの供給を阻害し、糖尿病の悪化を抑制する可能性が考えられた。SFNはSePサプレッサーおよび機能的阻害剤の優れた候補となり得る。糖尿病に対する治療作用はまだ認められておらず、本研究の限界ではあるが、今後は濃度や誘導体などを検証することで有効性が確認されることが期待される。

本研究より、SeP発現を低下あるいは増加する化合物を複数同定することに成功し、新たなSeP発現制御技術を確立した。SePの転写調節を解析するために、SeP遺伝子転写開始点上流2000bpsを含むプラスミドを用い、プロモーター活性を測定する実験系を構築した。同アッセイ系を用い、SeP発現を制御する化合物を網羅的に探索することで治療薬開発への展開を目指した。1stスクリーニングでは、約7,000化合物に対して384wellでルシフェラーゼアッセイを行い、相対的なSePプロモーター活性が15%以下となった化合物を抽出した(右図参照)。2ndスクリーニングでは、これらの化合物の細胞生存率を測定し、再度96wellでプロモーター活性を評価した。さらに培養上清中に放出されたSePを測定し、7個の化合物が抽出された。3rdスクリーニングでは、各化合物の濃度依存性を測定し、IC50が特に低かった3つの化合物がヒット化合物として得られた。本研究で得られた化合物の構造活性相関を調べることでより活性の高い構造へと展開し、新規2型糖尿病治療薬の創出へとつなげることが期待される。

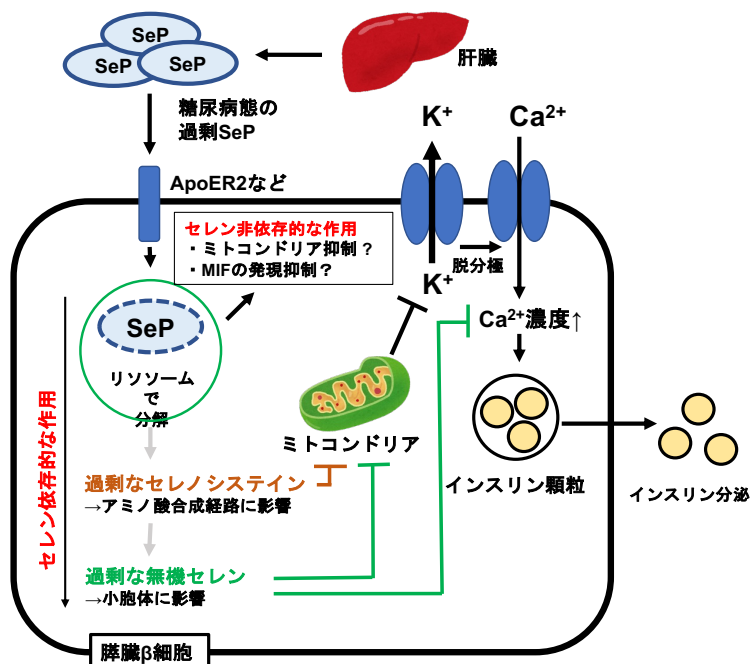


相対的プロモーター活性が15%以下、または185%以上の化合物を抽出

1stスクリーニングでは、約7,000化合物に対して384wellでルシフェラーゼアッセイを行い、相対的なSePプロモーター活性が15%以下となった化合物を抽出した(右図参照)。2ndスクリーニングでは、これらの化合物の細胞生存率を測定し、再度96wellでプロモーター活性を評価した。さらに培養上清中に放出されたSePを測定し、7個の化合物が抽出された。3rdスクリーニングでは、各化合物の濃度依存性を測定し、IC50が特に低かった3つの化合物がヒット化合物として得られた。本研究で得られた化合物の構造活性相関を調べることでより活性の高い構造へと展開し、新規2型糖尿病治療薬の創出へとつなげることが期待される。

課題② 過剰 SeP による糖代謝悪化メカニズムの解明

本研究より、過剰 SeP によるインスリン分泌不全メカニズムとして、セレン依存的な作用や、セレン非依存的な作用があることが明らかとなった（右図参照）。マウス膵β細胞株である MIN6 細胞に対して、糖尿病病態濃度付近の精製 SeP を添加したところ、インスリンの遺伝子発現やタンパク質レベルに変化はみられなかった一方で、グルコース、KCl による刺激時のインスリン分泌の低下がみられた。また SeP の全てのセレノシステイン残基をシステインに置換した Cys-SeP を用いて同様に処理したところ、グルコース刺激ではインスリン分泌の低下がみられた一方で、KCl 刺激ではインスリン分泌の抑制作用はみられなかった。このことから SeP はセレン依存的、セレン非依存的なそれぞれの作用によってインスリン分泌を抑制していることが示唆された。SeP は生体内でセレノシステインに分解され無機セレンまで代謝される。そこで、上記濃度の SeP とセレン当量のセレノシステインや亜セレン酸（無機セレン）で細胞を処理したところ、いずれのセレン化合物（SeP 代謝物）においても同様にインスリン分泌抑制作用を示した。このことから SeP の分解によって生じる、セレノシステインや無機セレンが、少なくとも一部、インスリン分泌抑制に関与していることが示唆された。過剰なセレン供給によるインスリン分泌経路上への作用点を検討するため、ミトコンドリア膜電位を評価したところ、セレノシステイン、亜セレン酸処理ともに膜電位の有意な低下がみられた。また同様にカルシウム動態への影響を評価したところ、セレノシステイン処理時では変動がみられなかったのに対し、亜セレン酸処理では細胞内カルシウム濃度の上昇の抑制がみられた。このことからセレンの化学形態によって、インスリン分泌抑制の作用点が異なり、セレノシステインはミトコンドリア膜電位とカルシウム濃度上昇以降の経路、亜セレン酸はミトコンドリア膜電位と細胞内カルシウム濃度の上昇の抑制を介して、インスリン分泌を抑制していることが示唆された。また RNA-seq によるパスウェイ解析では SeP 処理で変動した小胞体タンパク合成関連経路、アミノ酸合成関連経路の変動がそれぞれセレノシステイン処理、亜セレン酸処理でも同様に確認されたことから、SeP がこれらの経路を介してインスリン分泌に影響を与えている可能性が示唆された。以上より、SeP はセレン依存的・非依存的な両方の経路でインスリン分泌阻害に関与するとともに、セレン依存的経路においては、各代謝物によってその作用点は異なる可能性が示された。今後、過剰 SeP によるインスリン分泌抑制機構がさらに詳細に解明されることで SeP や SeP 受容体、SeP によるインスリン分泌抑制経路をターゲットとした糖尿病における新規の治療法や治療薬の開発につながることを期待される



課題③ 東北大学・東北メディカルメガバンク (TMM) 地域住民コホート研究

本研究課題では、TMM 地域住民コホート研究で収集した血液検体 (500 検体が承認済み) について、SeP 濃度およびセレン・各種重金属濃度 (ICP-MS 解析) を評価し、TMM スーパーコンピューターに保存されている生化学検査値や質問項目との多重相関解析を行った。今回実施したコホート研究結果において、性差のある項目が見いだされた (図参照)。SeP レベルは、男性で優位に高く、他の疫学調査との一致が見られた。さらに、鉄やセレン、カドミウム、水銀の性差が認められた。以降の解析では、潜在的な交絡因子となる可能性がある性差や年齢、BMI の共変量を用いた偏相関解析を実施した。その結果、SeP と相関する綱目を複数同定した。SeP は、セレンだけでなく、ヒ

性差の認められた項目

Item	Male (n = 106)	Female (n = 139)	Differences
Total-SeP (BD1) (μg/ml)	9.62 (1.73)	8.72 (1.43)	***
FL-SeP (AA3) (μg/ml)	6.46 (2.12)	5.70 (1.02)	**
Fe (ppb)	960 (583)	802 (299)	*
Se (ppb)	122 (19)	118 (19)	
Cd (ppt)	32.1 (15.5)	40.9 (19.8)	***
Hg (ppt)	2312 (1652)	1587 (994)	***

SePと関連した項目

Item	Total-SeP (BD1) (μg/ml)	FL-SeP (AA3) (μg/ml)
As (ppb)	0.15*	0.20*
Se (ppb)	0.39*	0.41*
Hematocrit value	0.25	0.29*
Hemoglobin content	0.24	0.28*
Fe (ppb)	0.20*	0.28*
Hg (ppt)	0.17*	0.27*
Do you still have menstruation?	0.33	0.37*
Number of children	0.11	0.23*

素や鉄と有意な相関性を示した。さらに興味深いことに、SeP レベルは、鉄だけで無くヘマトクリット値やヘモグロビン量との相関性も示した(図参照)。この結果から、健康人において、SeP が鉄代謝に深く関与することが示唆された。

さらに、SeP と鉄代謝の関連性について、SeP を発現する肝細胞モデル HePG2 細胞を用いて解析を行った。SeP 発現と二価鉄の生成について、SeP KO 細胞を樹立し、そのリソソーム内の二価鉄レベルを LysoRhoNox を用いて解析を行った。その結果、SeP KO 細胞では、リソソーム内の二価鉄レベルが低下していることが明らかとなった(右図上)。このことから、SeP 発現が二価鉄の産生に関与することが明らかとなった。二価鉄の生成には、リソソームの酸性化が必要であることから、SeP KO 細胞におけるリソソーム酸性度を LysoTracker で評価した結果、KO 細胞で酸性度の低下が観察された。そこで、精製 SeP タンパク質を KO 細胞に添加したところ、リソソームの酸性化が回復した(右図下)。以上より、SeP がリソソーム酸性化を制御し、二価鉄の生成に影響を及ぼすことが明らかとなった。今後、さらなるメカニズム解析、特に SeP がリソソーム酸性化をどのように制御するかを明らかにする必要がある。

以上、本研究の目的である“いかに生体がセレンを制御し、恒常性を維持しているのか”という問に対し、SeP の転写レベルおよびタンパク質レベルでの制御機構が明らかとなり、SeP を制御する食品由来成分や新規化合物の同定まで進めた。今度、糖尿病などの SeP 関連疾患に対する予防法・治療法を開発する上で、重要な知見が得られた。さらに、本研究より過剰 SeP によるインスリン分泌抑制メカニズムが明らかとなり、セレン依存的な作用に加え、非依存的な作用が見いだされた。膵β細胞を保護する糖尿病治療薬開発に向けて、今後さらなる検討を続けていきたい。また、TMM のコホート研究からは、SeP が新たに鉄代謝に重要な役割を果たすことが明らかとなり、リソソームの酸性化を制御する重要な生理機能が示唆された。今後、in vivo での検証も重ね、SeP 発現の生理的・病理的意義の解明につなげる。以上、本研究から、生活習慣病予防や治療法開発への新しい道筋を見だし、健康長寿の実現に貢献する知見が得られた。

○参考文献：

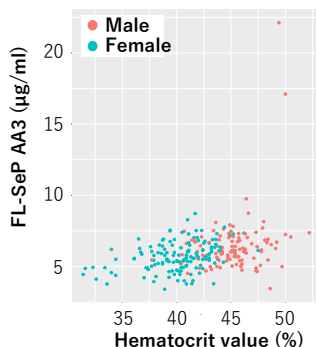
X Ye and Y Saito* et al., (2023) Sulforaphane decreases serum selenoprotein P levels through the enhancement of lysosomal degradation independent of Nrf2, *Commun Biol*, **6**, 1060.

A Mizuno and Y Saito* et al., (2023) An efficient selenium transport pathway of selenoprotein P utilizing a high-affinity ApoER2 receptor variant and being independent of selenocysteine lyase, *J Biol Chem*, **299**, 105009.

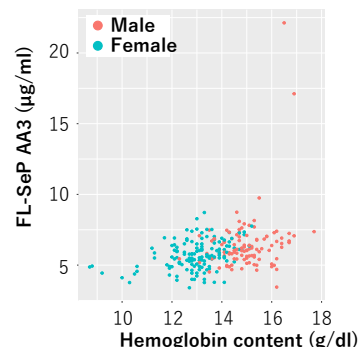
Y Saito* (2022) Essential trace element selenium and redox regulation-its metabolism, physiological function, and related diseases. *Redox Exp Med*, **1**, R149-R158

SePとヘマトクリット値/ヘモグロビン含量の相関性

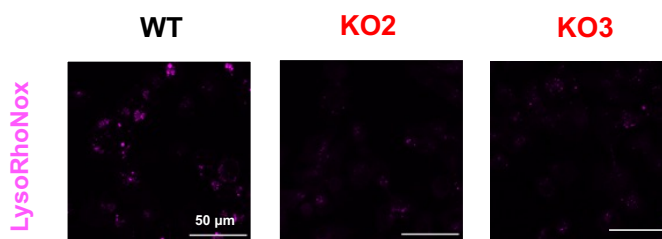
Group2: FL-SeP & Hematocrit



Group2: FL-SeP & hemoglobin

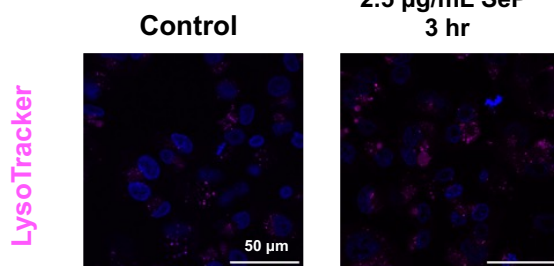


SeP KOに伴うリソソーム内二価鉄の低下



SeP KO細胞へのSeP添加およびリソソーム酸性化の増加

SeP KO 細胞



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Chida Daichi, Toyama Takashi, Chiba Takanori, Kaneko Takayuki, Arisawa Kotoko, Saito Yoshiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Effects of the Interplay between Selenocystine and Methylmercury on Their Cytotoxicity and Glucose-Driven Insulin Secretion from Mouse Insulinoma Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 74 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.5.4_74	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 -
1. 著者名 Dash Biplab Kumar, Urano Yasuomi, Saito Yoshiro, Noguchi Noriko	4. 巻 2022
2. 論文標題 Redox-sensitive DJ-1 protein: an insight into physiological roles, secretion, and therapeutic target	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 R96 ~ R115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REM-22-0007	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 -
1. 著者名 Urbano Teresa, Vinceti Marco, Mandrioli Jessica, Chiari Annalisa, Filippini Tommaso, Bedin Roberta, Tondelli Manuela, Simonini Cecilia, Zamboni Giovanna, Shimizu Misaki, Saito Yoshiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Selenoprotein P Concentrations in the Cerebrospinal Fluid and Serum of Individuals Affected by Amyotrophic Lateral Sclerosis, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer 's Dementia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9865 ~ 9865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23179865	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 Saito Yoshiro	4. 巻 2022
2. 論文標題 Essential trace element selenium and redox regulation: its metabolism, physiological function, and related diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 R149 ~ R158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REM-22-0010	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 -

1. 著者名 有澤琴子、斎藤芳郎	4. 巻 60
2. 論文標題 鉄依存的な脂質酸化を伴う細胞死フェロトーシスに対するセレン・ビタミンEの作用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 化学と生物 解説	6. 最初と最後の頁 573 - 580
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 -

1. 著者名 Takeshita Yumie, Tanaka Takeo, Takayama Hiroaki, Kita Yuki, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Saito Yoshiro, Takamura Toshinari	4. 巻 14
2. 論文標題 Circulating selenoprotein P levels predict glucose lowering and insulinotropic effects of metformin, but not alogliptin: A <i>post hoc</i> analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 230 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13949	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 Matsumoto Kentaro, Ni Shenwei, Arai Hiroyuki, Toyama Takashi, Saito Yoshiro, Suzuki Takehiro, Dohmae Naoshi, Mukai Kojiro, Taguchi Tomohiko	4. 巻 48
2. 論文標題 A non-nucleotide agonist that binds covalently to cysteine residues of STING	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 59 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.22085	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 Kaneko Takayuki, Mita Yuichiro, Nozawa-Kumada Kanako, Yazaki Masana, Arisawa Mieko, Niki Etsuo, Noguchi Noriko, Saito Yoshiro	4. 巻 56
2. 論文標題 Antioxidant action of persulfides and polysulfides against free radical-mediated lipid peroxidation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 677 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2023.2165918	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 有澤 琴子、外山 喬士、斎藤 芳郎	4. 巻 59
2. 論文標題 必須微量元素セレン研究の最前線	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 179 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.59.3_179	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 Hirata Yusuke, Cai Ruiqi, Volchuk Allen, Steinberg Benjamin E., Saito Yoshiro, Matsuzawa Atsushi, Grinstein Sergio, Freeman Spencer A.	4. 巻 33
2. 論文標題 Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 1282 ~ 1294.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2023.02.060	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 -

1. 著者名 Saito Yoshiro	4. 巻 703
2. 論文標題 Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response ? The regulatory role of selenoprotein and vitamin E	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108840 ~ 108840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.108840	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 Toyama Takashi, Hoshi Takayuki, Noguchi Takuya, Saito Yoshiro, Matsuzawa Atsushi, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 11
2. 論文標題 Methylmercury induces neuronal cell death by inducing TNF- expression through the ASK1/p38 signaling pathway in microglia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89210-7	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 -

1. 著者名 Saito Yoshiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Selenium Transport Mechanism via Selenoprotein P-Its Physiological Role and Related Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 685517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2021.685517	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 -

1. 著者名 Mita Yuichiro, Uchida Risa, Yasuhara Sayuri, Kishi Kohei, Hoshi Takayuki, Matsuo Yoshitaka, Yokooji Tadashi, Shirakawa Yoshino, Toyama Takashi, Urano Yasuomi, Inada Toshifumi, Noguchi Noriko, Saito Yoshiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Identification of a novel endogenous long non-coding RNA that inhibits selenoprotein P translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 6893 ~ 6907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab498	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 -

1. 著者名 Saito Yoshiro	4. 巻 175
2. 論文標題 Diverse cytoprotective actions of vitamin E isoforms- role as peroxy radical scavengers and complementary functions with selenoproteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 121 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.234	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 Oo Swe Mar, Oo Hein Ko, Takayama Hiroaki, Ishii Kiyo-aki, Takeshita Yumie, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Nakamura Hiroyuki, Saito Yoshiro, Matsushita Mami, Okamatsu-Ogura Yuko, Saito Masayuki, Takamura Toshinari	4. 巻 38
2. 論文標題 Selenoprotein P-mediated reductive stress impairs cold-induced thermogenesis in brown fat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110566 ~ 110566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110566	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 -

1. 著者名 Honda Machiko, Segawa Tatsuya, Ishikawa Kiyoshi, Maeda Masahiro, Saito Yoshiro, Kon Shigeyuki	4. 巻 322
2. 論文標題 Nephronectin influences EAE development by regulating the Th17/Treg balance via reactive oxygen species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C699 ~ C711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00376.2021	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 Vinceti Marco, Filippini Tommaso, Jablonska Ewa, Saito Yoshiro, Wise Lauren A.	4. 巻 211
2. 論文標題 Safety of selenium exposure and limitations of selenoprotein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 113092 ~ 113092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2022.113092	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 Kitabayashi Nanako, Nakao Shohei, Mita Yuichiro, Arisawa Kotoko, Hoshi Takayuki, Toyama Takashi, Ishii Kiyoko, Takamura Toshinari, Noguchi Noriko, Saito Yoshiro	4. 巻 183
2. 論文標題 Role of selenoprotein P expression in the function of pancreatic cells: Prevention of ferroptosis-like cell death and stress-induced nascent granule degradation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 89 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.009	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 Kosuge Masato, Furusawa-Nishii Emi, Ito Koyu, Saito Yoshiro, Ogasawara Kouetsu	4. 巻 10
2. 論文標題 Point mutation bias in SARS-CoV-2 variants results in increased ability to stimulate inflammatory responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74843-x	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 -

1. 著者名 Saito Yoshiro	4. 巻 703
2. 論文標題 Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response-The regulatory role of selenoprotein and vitamin E	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108840 ~ 108840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.108840	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenoprotein P as a significant regulator of redox and energy metabolism: the involvement of selenium metabolism
3. 学会等名 The International Conference of Trace Elements and Minerals 2022 (ICTEM) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Methylmercury-induced modification of selenocysteine in selenoprotein P- Implication to its physiological function
3. 学会等名 the XVIth International Congress of Toxicology (ICT2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenium biology and diseases; Application to the pandemic counterplan
3. 学会等名 STINT-JSPS Joint Symposium(Redox Week in Sendai 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenoprotein P as a critical regulator of selenium metabolism- implication to iron metabolism
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity Thematic Program 2022(Redox Week in Sendai 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenium biology and redox reactions: Application to lifestyle-related diseases and pandemic
3. 学会等名 10th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 The Interaction between Selenium-Containing Protein and Metals; Implication to Physiology and Toxicology
3. 学会等名 10th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Significance of selenium/selenoprotein on biological defense against diverse environmental stress
3. 学会等名 3rd STINT-JSPS Redox Biology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Application of ICP-MS for Selenium Biology
3. 学会等名 6th KBMSS international symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインPの抗酸化機能と疾患 - その発現と細胞内抗酸化システムの変化
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会/第21回日本NO学会 合同学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインと抗加齢医学 - 糖尿病とレドックス制御
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 膵 細胞のインスリン分泌におけるセレノプロテインの機能ーリソソーム活性の制御
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 必須微量元素セレンを含むアミノ酸の代謝と疾患-新たな輸送経路と生体内レドックス制御
3. 学会等名 第11回 新アミノ酸分析研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 必須微量元素セレンと超硫黄分子による生体防御とレドックス カルコゲンによるシグナルネットワーク
3. 学会等名 第2回 レドックスR&D戦略委員会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Janus Face of Antioxidative Selenoprotein P: Friend or Foe?
3. 学会等名 Virtual 2021 Annual Meeting and ToxExpo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 抗酸化因子セレノプロテインPの機能と疾患 - 両刃の剣としての必須微量元素セレン
3. 学会等名 日本農芸化学会2021大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 レドックス制御因子セレノプロテインPの発現制御と疾患
3. 学会等名 第1回レドックスR&D戦略委員会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 臍 細胞機能制御因子セレノプロテインPの機能と疾患
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインPを介した新規セレン輸送メカニズム
3. 学会等名 第73回 日本酸化ストレス学会 / 第20回日本NO学会 合同学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインPを介した新規セレン輸送メカニズム
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤芳郎
2. 発表標題 生命半金属セレンのダイナミクス制御機構の解明
3. 学会等名 フォーラム2020衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤芳郎
2. 発表標題 セレン-硫黄代謝の接点およびクロストーク：生体内における識別とその制御
3. 学会等名 第47回 日本毒性学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤芳郎
2. 発表標題 血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインPを標的とした生活習慣病の予防・治療法の開発
3. 学会等名 第61回 日本生化学会中国・四国支部例会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 外山喬士、齋藤芳郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 生化学	5. 総ページ数 6
3. 書名 セレンによる超硫黄分子ターンオーバー	

1. 著者名 城 宜嗣、津本 浩平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 564
3. 書名 生命金属ダイナミクス～生体内における金属の挙動と制御～	

1. 著者名 内田 浩二	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 242
3. 書名 食と健康を結ぶメディカルサイエンス	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 セレノプロテインPを標的としたグリオブラストーマ治療薬	発明者 斎藤芳郎、外山喬士、杉浦ひかり	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/37488	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 COVID-19の治療剤	発明者 斎藤芳郎、外山喬士ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/040153	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 セレノプロテインPを標的としたグリオブラストーマ治療薬	発明者 斎藤芳郎、外山喬士、杉浦ひかり	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-171561	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

2023年1月27日 プレスリリース「超硫黄分子種による抗酸化作用を発見」
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/01/press2023012701-sulfur.html>
 東北大学大学院薬学研究科 代謝制御薬学分野（研究室HP）
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~taisya/index.html>
 2021年6月18日 プレスリリース「糖尿病を予防する新規RNAを発見」
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/06/press20210618-00-rna.html>
 2022年3月4日 第2回レドックスR&D戦略委員会 春のシンポジウム主催
<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~admed/redox/symposium2022.html>
 2022年3月23日 プレスリリース「インスリン分泌に必要なセレンの働きを解明」
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2022/03/press20220323-04-sep.html>
 東北大学大学院薬学研究科 代謝制御薬学分野
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~taisya/index.html>
 東北大学大学院薬学研究科 代謝制御薬学分野
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~taisya/index.html>

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
研究分担者	有澤 琴子 (Arisawa Kotoko) (00813122)	東北大学・薬学研究科・助教 (11301)	
研究分担者	金子 尚志 (Kaneko Takayuki) (20907993)	東北大学・薬学研究科・助手 (11301)	
研究分担者	外山 喬士 (Toyama Takashi) (50720918)	東北大学・薬学研究科・講師 (11301)	
研究分担者	三田 雄一郎 (Mita Yuichiro) (70609122)	同志社大学・生命医科学部・助教 (34310)	
研究分担者	堤 良平 (Tsutsumi Ryouhei) (50435872)	東北大学・薬学研究科・助教 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------