

〈総説〉

セレンと脳機能

黒川 優¹⁾、竹橋 正則²⁾

Selenium and brain function

Suguru Kurokawa¹⁾, Masanori Takehashi²⁾

Summary Selenium is a mammalian essential trace element, widely available as a supplement but toxic in high doses. It is used for redox regulation and hormone metabolism. Humans have 25 proteins that contain selenocysteine, which is structurally identical to cysteine except for having selenium in place of sulfur. Those proteins are called selenoproteins. Selenoprotein P (SELENOP) contains one selenocysteine in the N-terminal domain and up to nine selenocysteines in the C-terminal domain. It is mostly synthesized in the liver and secreted to the bloodstream, and then transfers selenium via receptors in tissues. Strikingly, SELENOP is shown to have functions to create new neurons in the brain. Recently, we provided evidence for a potential mechanism that SELENOP modulates dopamine signaling in the brain. We summarize recent studies of selenoprotein P in neurological function.

Key words: Selenium, Selenoprotein P, ApoER2, Selenocysteine, Dopamine

I. 緒言

生物は多くの元素で構成されているが、生命維持にとって不可欠である必須元素は主要必須元素と微量必須元素に分けられる。主要必須元素である硫黄によく似た化学的性質を持つ微量必須元素にセレンがある¹⁾。微量必須元素にも所要量に大きな差があり、成人男性の亜鉛の必要量である11 mg/日²⁾に比べると、ヨウ素で130 µg/日²⁾、セレンはさらに低く30 µg/日²⁾とされている (Table 1)。一方で、その20倍量のセレンは過剰量となってしまう³⁾、必要量の幅が他の元素に比べると狭いことが特徴である。セレン

ン含量の高い食品で知られるブラジルナッツ (68–91 µg/個) では数個で過剰量に達するため、過剰症への注意が必要である。過剰量のセレンの摂取を続けると、嘔吐・下痢・腹痛・手の痺れ・異常月経出血・脱毛や爪の変形・腎障害・神経障害・心筋梗塞といった症状が出るのが報告されている^{3,4)}。一方、日本での平均的な食生活でセレン欠乏をきたすことはなく、土壌のセレン含量が低い米国でも、セレン欠乏はほとんどみられないが、後述する場合にセレン欠乏を呈することが認められる。

食物のセレンは海洋や土壌の濃度に左右されており、海洋中のセレン濃度は0.06–0.2 µg/Lで

¹⁾ 大阪大谷大学 薬学部 薬物治療学講座
〒584-8540 大阪府富田林市錦織北3-11-1

²⁾ 神戸学院大学 栄養学部 臨床検査学第2部門
〒651-2180 兵庫県神戸市西区伊川谷町有瀬518

連絡先：黒川 優

大阪大谷大学 薬学部 薬物治療学講座

Tel: +81-721-24-9427

E-mail: kurokasugu@osaka-ohitani.ac.jp

¹⁾ Laboratory of Pathophysiology and Pharmacotherapeutics, Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University, 3-11-1 Nishikiori-kita, Tondabayashi, Osaka 584-8540, Japan

²⁾ Laboratory of Medical Technology II, Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University, 518 Arise, Ikawadani-cho, Nishi-ku, Kobe 651-2180, Japan

受付日：2022年12月24日

採択日：2022年12月29日

Table 1 セレンの推奨量

セレンの1日当たりの推奨量				
年齢	男性	女性	妊婦	授乳婦
0-5ヶ月	*15 µg	*15 µg		
6-11ヶ月	*15 µg	*15 µg		
1-2 歳	10 µg (100 µg)	10 µg (100 µg)		
3-5 歳	15 µg (100 µg)	10 µg (100 µg)		
6-7 歳	15 µg (150 µg)	15 µg (150 µg)		
8-9 歳	20 µg (200 µg)	20 µg (200 µg)		
10-11 歳	25 µg (250 µg)	25 µg (250 µg)		
12-14 歳	30 µg (350 µg)	30 µg (300 µg)		
15-17 歳	35 µg (400 µg)	25 µg (350 µg)	+5 µg	+20 µg
18-74 歳	30 µg (450 µg)	25 µg (350 µg)	+5 µg	+20 µg
75+ 歳	30 µg (400 µg)	25 µg (350 µg)		

*目安量、()内は耐容上限量、妊婦・授乳婦は付加量

〔日本人の食事摂取基準 2020 年版〕より抜粋したセレンの推奨量。

あるが生物濃縮により高等生物のセレン含量は高くなる傾向にある。中国沿岸部では、夏季モンスーンによって運ばれる海洋中のセレンが土壌のセレン含量に影響することが報告されている⁵⁾。このため夏季モンスーンが到達しづらい中国の中央部に位置する中国黒竜江省克山県では極めて土壌セレンが低く (<0.1mg/kg)、山岳部や農村部などその地域でしか生産されない食品を長期に渡り摂取した場合などで、心筋障害などの風土病(克山病, Keshan disease)がみられる⁶⁾。他にも、腎臓透析患者では血液透析によって血中からセレンが除去されてしまうこと⁷⁾、食欲不振によってセレンを含む食品の摂取量減少や食事制限が挙げられる。またHIV患者でも報告されており、これは主に発展途上国での栄養不足、下痢や吸収不良が原因と考えられている⁸⁾。長期にわたりセレンが添加されていない経腸栄養剤、高カロリー輸液用微量元素製剤の静脈栄養への使用でセレンが欠乏することがある。セレン欠乏の症状としては、筋力低下、心筋症、不整脈、貧血が報告されている⁹⁾。また甲状腺ホルモンの代謝にもセレンが関わっていることから、ヨウ素とセレンの欠乏症の女性では甲状腺腫や甲状腺機能低下症が起こることが報告されている¹⁰⁾。セレン欠乏の症状はセレン製剤の摂取で改善する。哺乳類ではセレンの欠乏症が出現しにくい、その理由の一つは、陸上のようにセレンが少ない環境で進化した結

果、セレンを必要とするタンパク質などが減ったことが挙げられる¹¹⁾。さらに後述するセレンを利用するための効率的な代謝機構が進化したことも寄与している。

セレンは主に抗酸化を担うタンパク質にセレノシステイン残基として利用されている (Fig. 1)¹²⁾。ヒトでは25種類存在するセレノシステイン残基を持つタンパク質をセレントンパク質と呼ぶ (Table 2)。生物の恒常性と酸化還元は深くかかわっており、代謝調節には活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, ROS) が利用されている。過剰なROSの発生は酸化ストレスとなり老化や疾患の原因になるため、非酵素的もしくは酵素的に除去する仕組みが細胞には備わっている。セレントンパク質の一つであるグルタチオンペルオキシダーゼも、ROSの一種である過酸化水素 (H₂O₂) の除去に関わる。H₂O₂はタン

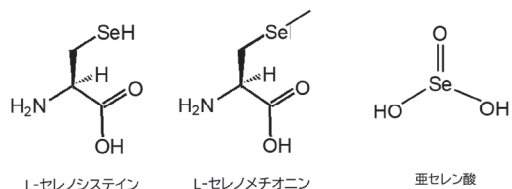


Fig. 1 セレントンパク質に利用されるセレン化合物
哺乳類ではL-セレノシステインや、植物で生合成されるL-セレノメチオニン、無機化合物である亜セレン酸が代謝されセレントンパク質のセレン源として利用される。

Table 2 25種類のセレンタンパク質と主な特徴

25種のセレンタンパク質		
記号	遺伝子名	主な特徴
DIO1	iodothyronine deiodinase 1	甲状腺ホルモン活性化
DIO2	iodothyronine deiodinase 2	甲状腺ホルモン活性化
DIO3	iodothyronine deiodinase 3	甲状腺ホルモン不活性化
GPX1	glutathione peroxidase 1	肝臓に多く発現、セレンの貯蔵
GPX2	glutathione peroxidase 2	胃に多く発現
GPX3	glutathione peroxidase 3	腎臓で生合成され血中に放出
GPX4	glutathione peroxidase 4	膜の抗酸化、精子の構造維持
GPX6	glutathione peroxidase 6	GPX1のホモログ
MSRB1	methionine sulfoxide reductase B1	酸化されたメチオニンの還元
SELENOF	selenoprotein F	小胞体でのタンパク質品質管理
SELENOH	selenoprotein H	ゲノム維持
SELENOI	selenoprotein I	不明
SELENOK	selenoprotein K	小胞体でのタンパク質分解
SELENOM	selenoprotein M	カルシウムホメオスタシス
SELENON	selenoprotein N	筋肉の分化
SELENOO	selenoprotein O	不明
SELENOP	selenoprotein P	セレンの輸送
SELENOS	selenoprotein S	小胞体でのタンパク質品質管理
SELENOT	selenoprotein T	カルシウムホメオスタシス
SELENOV	selenoprotein V	不明
SELENOW	selenoprotein W	筋肉の抗酸化酵素
SEPHS2	selenophosphate synthetase 2	セレノリン酸合成
TXNRD1	thioredoxin reductase 1	チオレドキシ還元
TXNRD2	thioredoxin reductase 2	チオレドキシ還元
TXNRD3	thioredoxin reductase 3	チオレドキシ還元

タンパク質のメチオニン残基やヒスチジン残基の側鎖を修飾し酵素タンパク質の機能を阻害することから、過剰に存在すると毒性を持つことが知られているが、実はこの修飾は生体の調節に必要であることがわかってきている。その一例として、細胞骨格を形成するアクチンは H_2O_2 による酸化と還元を受けることで、細胞の分裂、神経の軸索形成、マクロファージの食食を調節している¹³⁾。このアクチンの還元にはセレンタンパク質であるmethionine sulfoxide reductase (MsrB)が関わっている¹⁴⁾。メチオニン残基は最も容易に酸化されやすいアミノ酸残基の一つであり、MsrBは酸化されたメチオニン残基を還元し、タンパク質の機能を戻す働きがある。MsrBが正常に機能しない遺伝子変異を持つ場合には、難聴につながる事が報告されている¹⁵⁾。このようにセレンタンパク質が重要な役割を持つことから、セレンは微量必須元素とされている。

食物から摂取されたセレンは小腸で吸収され、そのほとんどが門脈血を介して肝臓へと取り込まれる。肝臓では1分子に最大10個のセレノシステインを持つセレンタンパク質P (selenoprotein P: SELENOP)が多く発現しており、肝臓から血中に分泌されたSELENOPは全身にセレンを輸送している^{16,17)}。セレンがSELENOPというタンパク質に変換され血中を循環する利点として、SELENOPの受容体を発現する組織に能動的なセレンの輸送が行えることが挙げられる。セレンはSELENOPのかたち以外にも、植物で合成されるメチオニンの硫黄がセレンに置き換わったセレノメチオニンや無機セレンなどの形態で拡散的に細胞に取り込まれる。2000年代はSELENOPの受容体の発見が続き、セレンを輸送するメカニズムの解明が進むにつれて、その受容体との相互作用の分子的なメカニズムも明らかになりつつある。近年、

SELENOPがセレンを輸送するだけでなく、受容体との相互作用を介して脳の機能調節にも関与することが明らかになりつつあるため、本稿では、SELENOPと脳機能に焦点を当て紹介する。

II. 脳の神経新生とセレン

1. 運動効果とセレン

SELENOPは肝臓において多く発現し血中に放出される。SELENOPの遺伝子上流には糖代謝で活性化する部位が存在しており、肝臓細胞では実際にグルコースによってSELENOPのmRNAの発現が誘導される¹⁸⁾。このことからセレン代謝だけではなく糖代謝におけるSELENOPの役割が注目されている。血中グルコース濃度が高めの2型糖尿病患者では、SELENOPの濃度が高いことが報告されている¹⁹⁾。2型糖尿病の治療には有酸素運動によって血管が拡張し、筋肉への血流が増加する。筋肉でのグルコース消費を促進することで血糖をコントロールする運動療法が推奨されているが、一部の患者では運動療法の効果が出にくいことが知られている。有酸素運動によって増加する活性酸素はペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター γ 共役因子-1a (PGC-1a) 経路を活性化し、骨格筋でのミトコンドリアの増加を促進する一方、骨格筋に多く発現するSELENOPの受容体の一つ低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質1 (LRP1) がSELENOPを能動的に取り込み、骨格筋に抗酸化タンパク質であるセレンタンパク質の生成を促進させる²⁰⁾。その結果、有酸素運動によって生じる活性酸素がセレンタンパク質の抗酸化作用により分解され、運動療法効果を低下させることが明らかになった。

運動療法は生活習慣病の治療で推奨されており、2型糖尿病のほか、高血圧、脂質異常症の初期段階で正常化のために推奨されている。認知症の予防・改善にも運動療法は用いられている。1999年にソーク研究所のPraagらは、ランニングによって脳の海馬のニューロンが新しく作られることを報告しているが^{21, 22)}、長い間この神経新生を引き起こす分子は不明であった。モナシユ大学のCardosoらは、ブラジルナッツの摂取によるランダム化比較試験によりセレン欠乏の改善と、加齢に伴う軽度認知障害、とく

に言語流暢性と図形模写能力の改善がみられたことを報告している²³⁾。軽度認知障害の進行を遅らせることは、アルツハイマー病にかかる医療費の抑制につながるため、セレンによる脳機能の維持・改善メカニズムが注目されている。脳においてSELENOPの発現量は高いことが知られており、SELENOPは血液脳関門で受容体を介して、脳の外と中でセレンの輸送に関与することが報告されている²⁴⁾。クイーンズランド大学脳研究所のWalkerらは、運動によって脳でのSELENOP遺伝子の発現が2倍に上昇し、神経新生が起こることを報告している²⁵⁾。マウスでもヒトと同じように、加齢によって神経新生の能力は急速に衰えるが、マウスにセレンを与えると、神経新生が増加し、加齢に伴う認知能力の低下が抑制されることが観察された。

2. 神経新生には SELENOP が必要である

Walkerらは、SELENOPとその受容体であるアポリポタンパク質E受容体2 (ApoER2) を欠損したマウスでは運動によって海馬の神経新生が見られないことから神経新生にはSELENOPの発現が鍵となっていることを明らかにした²⁵⁾。Walkerらはさらに、60歳のヒトに相当する産後18ヶ月のマウスに飲み水としてセレンメチオニンを与えたところ、一カ月程度で海馬のニューロンが2倍に増加した。その結果、セレンを与えられなかった対照群と比較してセレンを与えられたマウスでは、軽い電気ショックを避けるための場所や、明るい場所から暗い場所へ逃げるための穴の場所を記憶する能力が上昇していた。無機セレンである亜セレン酸ナトリウムやセレンメチオニンを海馬由来の神経前駆細胞に与えると、細胞増殖が促進されることも確認された。脳卒中後に認められる記憶・学習障害といった認知能力の低下に与える影響を解析している。血管収縮剤であるエンドセリン-1を海馬裂に注入し人為的に脳梗塞を引き起こしたマウスでは、ニューロンが破壊され記憶障害が生じる。興味深いことに、セレンを与えられた脳梗塞モデルマウスは正常マウスと同様の記憶課題をこなすことができた一方で、セレンを与えられなかったマウスでは記憶力が低下し課題に失敗している。健康状態の悪化や加齢に伴い運動ができない場合でも、セレン摂取によって認知機能を改善する治療として可能性が期待

できる。セレンがSELENOPを介して神経新生を引き起こす分子的なメカニズムに今後注目が集まると考えられる。特にSELENOPによって細胞に取り込まれたセレンが代謝され抗酸化タンパク質などのセレンタンパク質が生成することによるものなのか、それともSELENOPが細胞の受容体と結合することが神経新生に重要な働きをしているのかなど、今後の研究が待たれる。

Ⅲ. 神経伝達物質ドパミンとセレン

1. セレンはドパミンによる神経毒性を抑制する

ニューロンの機能の一つである神経伝達物質の調節にセレンが関わることについて分子レベルでの研究が進んでいる。ドパミンは中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質の一つで、ノルアドレナリンやアドレナリンの前駆体として運動・ホルモン・記憶に深くかかわることで

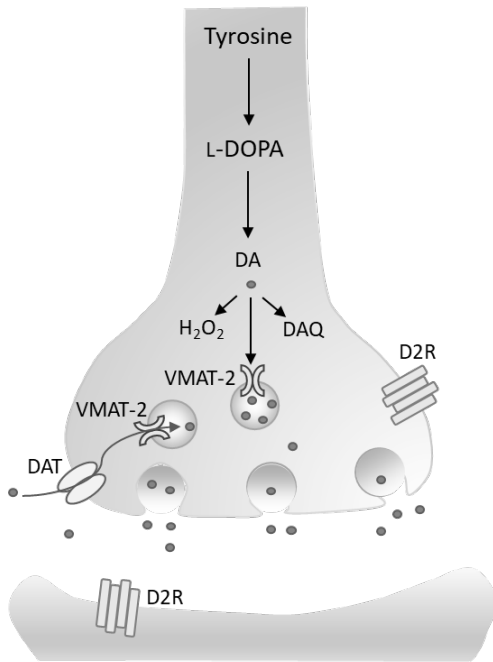


Fig. 2 シナプス領域におけるドパミン代謝回転

ドパミン (DA) はチロシンからレボドパ (L-DOPA) を經由して生合成される。ドパミンは小胞型モノアミン輸送体2 (VMAT-2) により小胞に取り込まれ、刺激に反応して小胞がシナプス間隙にドパミンを放出する。放出されたドパミンはドパミン輸送体 (DAT) によって取り込まれる。過剰なドパミンは過酸化水素やドパミンO-キノン (DAQ) となり細胞を障害する。ドパミンD2受容体 (D2R) はドパミンにより活性化されて情報伝達を行う。

知られている²⁶⁾。ドパミンはL-チロシンからチロシン水酸化酵素によってL-ドパが合成され、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素によってドパミンに変換される (Fig. 2)。ニューロンの末端に位置するシナプスにはシナプス小胞がみられ、V型ATPアーゼによってH⁺が蓄積されている。シナプス小胞のH⁺勾配を利用して中枢神経では小胞型モノアミン輸送体2 (vesicular monoamine transporter 2, VMAT-2) がH⁺とモノアミンを対向輸送することで小胞体内にドパミンを蓄積している。ドパミンを含むシナプス小胞は神経細胞の活動電位によってシナプス表面へ移動し、ドパミンをシナプス間隙に放出する。このようにしてドパミンの放出は活動電位の刺激に迅速に反応できるよう制御されている。さらに放出後のドパミンはドパミン輸送体 (dopamine transporter, DAT) によって再取り込みが起り、シナプス間隙におけるドパミン濃度の調節は、再取り込みの寄与が高いとされる。

ドパミンは線条体、中脳辺縁系、中脳皮質の神経に働き、食事や社会的相互活動のほか、覚せい剤乱用による幸福感・高揚感を司る報酬系を刺激する (Fig. 3)。この報酬系は、末梢からの刺激を中枢へ伝達する中脳の腹側被蓋野から延びる腹側線条体の側坐核 (Nucleus accumbens, NAC) の活動を経てドパミンが放出されることにより得られる。中脳辺縁系のドパミンの放出は覚せい剤の乱用を引き起こし、特に依存性の高いアンフェタミンの窒素をメチル基に置換したメタンフェタミンはニューロン末端を変性さ

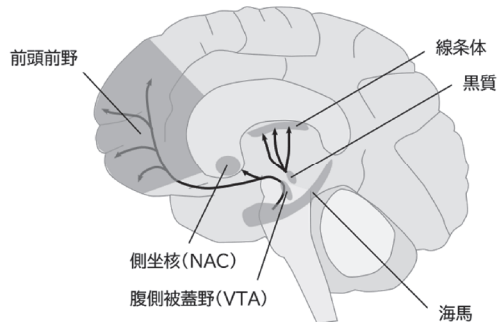


Fig. 3 ヒトの脳におけるドパミン経路

中脳黒質に細胞体があるドパミンニューロンは線条体で抑制的に中型有棘神経細胞を制御している。中脳腹側被蓋野 (VTA) に細胞体があるドパミンニューロンは側坐核 (NAC) と前頭前野へ投射されている。短期記憶の保持と長期記憶の形成に関わる海馬はVTA、NACへ投射している。

せることにより脳機能の損傷をもたらす²⁷⁾。メタンフェタミンはDATのドパミン輸送による再取り込みを阻害し、シナプス間隙のドパミン濃度を上昇させる。またVMAT-2の機能を妨害し、ドパミンの小胞への濃縮を抑制する。こうしてシナプス細胞内のドパミン濃度は上昇し、DATを逆流させる。このような長期的な薬物乱用は最終的に認知障害に繋がると考えられている。過剰なドパミンはモノアミン酸化酵素による分解や自動酸化によりROSを生成する他、フリーラジカルであるドパミンセミキノンやドパミンO-キノンになり、タンパク質のシステイン残基への反応によりタンパク質の凝集など細胞毒性を引き起こす。

セレンがドパミン系に作用することは1990年代から注目されると共に、ドパミンに関連してメタンフェタミンの神経毒性がセレンによって軽減されることも報告されている^{28, 29)}。1993年にCastanoらは、15日間セレン欠乏食を与えられたラットで中脳黒質一線条体においてドパミンの代謝回転が上昇すること、セレンタンパク質であるグルタチオンペルオキシダーゼが顕著に減少することから、短期間であってもセレン欠乏食によって脳の機能が影響を受けることを報告している³⁰⁾。また2000年にはRomero-Ramosらが15日もしくは30日間セレン欠乏食を与えられると黒質のドパミンレベルが顕著に上昇しており、ドパミン合成に必要なチロシン水酸化酵素やDATの活性とmRNA量も上昇したことから、セレン欠乏によってドパミンの生合成と回転が上昇することを報告している³¹⁾。この生合成が上昇したことで、過剰なドパミンがROSを生成するとともに、セレンタンパク質の抗酸化能の低下を受け、酸化ストレスの増加につながる事が示唆される。メタンフェタミンの毒性はドパミンの代謝を攪乱し濃度を上昇させることから、セレン欠乏ではメタンフェタミンの毒性がより増強されることも報告されている³²⁾。ドパミンの生合成を促進する働きにおいて、セレンがどのように関与するのか興味深い。

2. SELENOP はドパミン代謝を調節する

ドパミンの代謝回転とメタンフェタミンによる毒性にセレンが関わっていることは多く報告されているが、セレンがどのような分子形態で作用しているのか不明であった。そこで著者ら

のグループは、セレンを輸送するSELENOPの代謝産物であるセレンがセレンタンパク質に変換されることでセレンの作用が生じるのか、それともSELENOPタンパク質自体に脳のドパミン代謝を調節する機能があるのかということについて検証した³³⁾。マウス脳の海馬を含む生切片に人工的な脳脊髄液で灌流し、高速スキャンサイクリックボルタンメトリー (fast-scan cyclic voltammetry, FSCV) を用いてドパミンの放出と取り込みを測定した (Fig. 4)。FSCVは、炭素電極と電極で生切片を挟み、炭素電極側から電位を繰り返し掃引することでドパミンを酸化還元し電流値を測定する。電流値は細胞外のドパミンの濃度勾配に比例する。ドパミンを放出するニューロンは腹側被蓋野 (ventral tegmental area, VTA) にあり、ヒトでは7~10 cmに及ぶ長い軸索が側坐核 (Nucleus accumbens, NAC) へと伸びている。このニューロンは細胞体が50 μmで軸索の直径が1~2 μmであることから、驚異的な長さである。重要なことは、このニューロンが刺激を受けると、異なる一定パターンで0.5秒から数秒間の活動電位 (発火) に達した後、数秒から数分にわたり反応しない (休止) 特徴があるため、これを模倣するような電気刺激を与えている。ドパミンの放出を誘導する場合には、脳切片に電極を置き、10回連続的に電流が流れる向きを交互に変えて刺激を

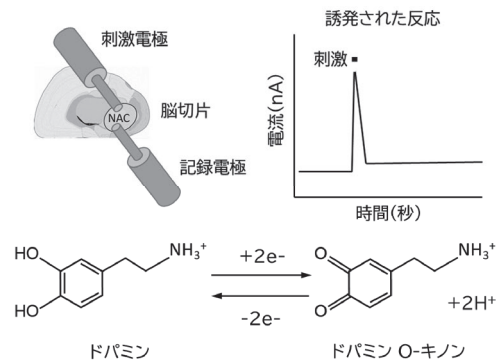


Fig. 4 高速スキャンサイクリックボルタンメトリー (FSCV) の概要

酸素を通気した人工脳脊髄液でマウス脳切片を灌流し、顕微鏡下で側坐核 (NAC) にカーボンファイバー製の刺激電極と記録電極を設置している。電気刺激によってシナプス小胞から放出される細胞外のドパミン・ドパミン O-キノンの酸化還元に伴う電流の変化を検出記録する。得られた電流値をドパミン濃度に換算した。

与えている。電気刺激で誘発されたドパミン放出量の測定には、0.1秒ごとに電位をかけ、電位に対する電流の変化を測定し、ドパミンの酸化と酸化電位を示すピーク電流変化でサイクリックボルタモグラムを作製した。このようにして人工的な脳脊髄液中にメタンフェタミンなど添加しながらニューロンから放出されたドパミンを測定した。セレンを輸送するSELENOPがドパミンの放出に関わるかどうかを調べるため、SELENOPの遺伝子が破壊されたマウス(SELENOP-KO)と野生型のマウスの脳切片のドパミン放出について測定したところ、SELENOP-KOでは顕著にドパミン放出量が低下していることがわかった。また野生型に比べてSELENOP-KOではメタンフェタミンによって細胞外のドパミン放出量が上昇していた。さらにSELENOP-KOではドパミンの再取り込みも低下していた。

SELENOP-KOマウスでは、野生型に比べVMAT-2のタンパク質発現量が腹側中脳で182%、腹側線条体で211%と上昇しており、ドパミンD2受容体(D2R)のタンパク質量も腹側線条体で157%と上昇していた。どちらの部位もL-ドパを合成するチロシン水酸化酵素のタンパク質発現量が上昇傾向にあった。またシナプス間隙からシナプスへドパミンの再取り込みを行うDATの発現量に対して、シナプス内でドパミンをシナプス小胞に取り込むVMAT-2の発現量(VMAT-2/DAT)を比べることでドパミン小胞の生成に変化があるか調べた。野生型に比べSELENOP-KOでは腹側中では上昇傾向、腹側線条体で約150%と顕著に上昇していた。このためメタンフェタミンによって、小胞からのドパミンの放出量が増えたのではないかと考えられた。最も興味深いのは、電気刺激の直前、SELENOP-KOの脳切片に精製したSELENOPタンパク質を含む灌流液を作用させると、メタンフェタミンによるドパミン回転が野生型のレベルへと回復したことである。この現象はセレノシステイン残基をシステイン残基へと変異させセレンを含有しないSELENOP-Cysでも観察された。一方で飲み水にセレンを過剰量与えたSELENOP-KOマウスの脳切片ではドパミン代謝回転は回復しなかった。これはつまり、SELENOPタンパク質のセレンが脳の細胞に取り込まれ元素として利用されたからではなく、

SELENOPのタンパク質自体がドパミン回転に作用していることを示唆している。

SELENOPの受容体の一つであるApoER2はSELENOPのC末端側のドメインのアミノ酸配列に結合する。そこでこの結合に必要なアミノ酸配列を破壊したSELENOPをSELENOP-KOマウスの脳切片に作用させたが、メタンフェタミンによるドパミン代謝回転は野生型のように回復しなかった。これはメタンフェタミンのドパミン代謝回転にSELENOPとApoER2の結合が必要であることを示唆している。アンフェタミンはD2Rの自己抑制を遮蔽し、ドパミン作動性ニューロンの発火を促進する効果がある³⁴⁾。そこでSELENOP-KOではD2Rの発現が上昇した結果、メタンフェタミン刺激によるドパミン濃度が野生型よりも高くなったのかを確認するため、D2Rの作動薬クインピロールでD2Rの自己抑制を引き起こした。D2Rの自己抑制下では、野生型もSELENOP-KOもベースラインのドパミン放出が抑制され、メタンフェタミン刺激下でもドパミン濃度の上昇が抑えられた。逆にD2Rの拮抗薬であるスルピリドでD2Rの自己抑制が阻害されると、野生型もSELENOP-KOもメタンフェタミン刺激によるドパミン濃度の上昇が見られなくなるほど顕著に放出された。このことからSELENOPタンパク質は、D2Rの自己抑制を直接促進することで、SELENOP-KOで見られたドパミン濃度の上昇を回復させていることが示唆された。メタンフェタミン暴露によって、シナプス間隙のドパミン濃度が上昇すると、D2Rの自己抑制によって、ドパミン小胞の放出が抑制される。このD2Rの自己抑制にSELENOPとApoER2の結合が重要な役割を担っていることが示唆された。この研究で興味深いことは、SELENOPとApoER2との結合が、メタンフェタミン暴露によって過剰に放出されるドパミン小胞の放出を抑制するD2Rの働きを促進するということである。ApoER2は脳の発達段階で神経の伸長に関わったり、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)と相互作用をすることが知られている。シナプス前細胞の軸索末端の脱分極で、カルシウムイオン依存的にNMDARが活性化することでドパミン放出が促進されるので、SELENOPが結合したApoER2によって、ドパミン放出の抑制が調節されていることも示唆される (Fig. 5)。

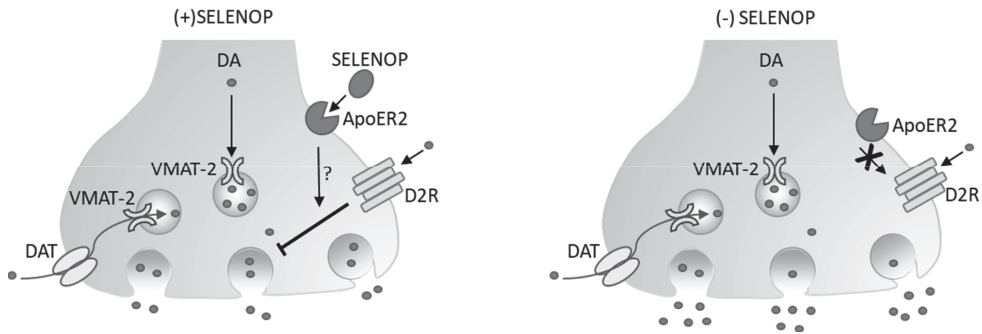


Fig. 5 SELENOPによるドーパミンの調節

SELENOPはApoER2に結合し、D2Rを介したドーパミン放出を抑制するシグナルを調節する。SELENOPがない場合、VMAT-2の発現量が誘導され、シナプス小胞へドーパミンが集積するとともに、D2Rによるドーパミン放出抑制がなくなることで、メタンフェタミン刺激下では過剰なドーパミン放出が起こる。

IV. 結語

SELENOPにはセレンを輸送するというだけでなく、神経新生や神経伝達を調節するという生理的な役割が明らかになりつつある。SELENOは受容体に結合して各組織や細胞に刺激を伝達するが、脳以外の組織においても同様のメカニズムで細胞増殖を調節していることが明らかとなりつつある。その一例として著者とヴァンダービルト大学の共同研究で、SELENOPが大腸細胞の新規受容体を介して細胞内シグナリングを調節しており、がん細胞の増殖を抑制することが明らかとなりつつある。SELENOPに関わる調節機構を分子レベルで理解できれば、疾患の効果的な治療方法の確立につながることを期待される。

本論文内容に関連する著者らの利益相反：なし

文献

- 1) Schwarz K, Bieri JG, Briggs GM, Scott ML: Prevention of exudative diathesis in chicks by factor 3 and selenium. Proc Soc Exp Biol Med, 95: 621-625, 1957.
- 2) 日本人の食事摂取基準（2020年版）厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokuji_kijyun.html

- 3) Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, USA (2000)
- 4) Edited by Bowman A and Russell RM: Sunde RA: Selenium. Present Knowledge in Nutrition. 9th ed. 480-97, International Life Sciences Institute, USA (2006)
- 5) Blazina T, Sun Y, Voegelin A, Lenz M, Berg M, Winkel LHE: Terrestrial selenium distribution in China is potentially linked to monsoonal climate. Nat Commun, 2;5: 4717, 2014.
- 6) Chen J: An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). Asia Pac J Clin Nutr, 21: 320-6, 2012.
- 7) Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, Ravi Thadhani R, Gill J, Alberta Kidney Disease Network: Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Med, 7: 25, 2009.
- 8) Stone CA, Kawai K, Kupka R, Fawzi WW: Role of selenium in HIV infection. Nutr Rev, 68: 671-81, 2010.
- 9) Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J: Selenium Deficiency. Treasure Island: StatPearls Publishing (Internet), USA (2022)
- 10) Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, Hercberg S: Association of selenium with thyroid volume

- and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol*, 148, 3: 309-15, 2003.
- 11) Lobanov AV, Fomenko DE, Zhang Y, Sengupta A, Hatfield DL, Gladyshev VN: Evolutionary dynamics of eukaryotic selenoproteomes: large selenoproteomes may associate with aquatic life and small with terrestrial life. *Genome Biol*, 8, 9: R198, 2007.
 - 12) Rayman MP: Selenium and human health. *Lancet*, 379:1256-68, 2012.
 - 13) Moldovan L, Moldovan NI, Sohn RH, Parikh SA, Goldschmidt-Clermont PJ: Redox Changes of Cultured Endothelial Cells and Actin Dynamics. *Circ Res*, 17; 86, 5: 549-57, 2000.
 - 14) Hung RJ, Spaeth CS, Yesilyurt HG, Terman JR: SelR/MsrB Reverses Mical-mediated Oxidation of Actin to Regulate F-actin Dynamics. *Nat Cell Biol*, 15, 12: 1445-1454, 2013.
 - 15) Reiterer M, Schmidt-Kastner R, Milton SL: Methionine sulfoxide reductase (Msr) dysfunction in human brain disease. *Free Radic Res*, 53, 11-12: 1144-1154, 2019.
 - 16) Burk RF, Hill KE: Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr*, 25: 215-35, 2005.
 - 17) 黒川 優、田中静吾、竹橋正則：セレンの組織選択的輸送メカニズム。生物試料分析, 39: 217-225, 2016.
 - 18) Waltera PL, Steinbrenner H, Barthelb A, Klotz LO: Stimulation of selenoprotein P promoter activity in hepatoma cells by FoxO1a transcription factor. *Biochem biophys res Commun*, 365, 2, 11: 316-321, 2008.
 - 19) Yang SJ, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM: Serum selenoprotein P levels in patients with type 2 diabetes and prediabetes: implications for insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 8: E1325-9, 2011.
 - 20) Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takeshita Y, Honda M, Tanaka M, Kato S, Matsuyama N, Yoshioka Y, Iwayama K, Tokuyama K, Akazawa N, Maeda S, Takekoshi K, Matsugo S, Noguchi N, Kaneko S, Takamura T: Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat Med*, 23, 4: 508-516, 2017.
 - 21) Praag HV, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH: Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 13427-13431, 1999.
 - 22) Praag HV, Kempermann G, Gage FH, Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 2: 266-270, 1999.
 - 23) Cardoso BR, Apolinário D, Bandeira VDS, Busse AL, Magaldi RM, Jacob-Filho W, Cozzolino SMF: Effects of Brazil nut consumption on selenium status and cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. *Eur J Nutr*, 55, 1: 107-16, 2016.
 - 24) Burk RF, Hill KE, Motley AK, Winfrey VP, Kurokawa S, Mitchell SL, Zhang W: Selenoprotein P and apolipoprotein E receptor-2 interact at the blood-brain barrier and also within the brain to maintain an essential selenium pool that protects against neurodegeneration. *FASEB J*, 28, 8: 3579-88, 2014.
 - 25) Leiter O, Zhuo Z, Rust R, Wasielewska JM, Grönnert L, Kowal S, Overall RW, Adusumilli VS, Blackmore DG, Southon A, Ganio K, McDevitt CA, Rund N, Brici D, Mudiyan IA, Sykes AM, Rünker AE, Zoicher S, Ayton S, Bush AI, Bartlett PF, Hou ST, Kempermann G, Walker TL: Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metab*, 34, 3, 1: 408-423.e8, 2022.
 - 26) Wise RA: Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 5: 483-494, 2004.
 - 27) Seiden LS, Commins DL, Vosmer G, Marek KAG: Neurotoxicity in dopamine and 5-hydroxytryptamine terminal fields: a regional analysis in nigrostriatal and mesolimbic projections. *Ann N Y Acad Sci*, 537: 161-172, 1988.

- 28) Imam SZ, Newport GD, Islam F, Slikker WJ, Ali SF: Selenium, an antioxidant, protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Brain Res.* 818: 575–578, 1999.
- 29) Kim HC, Jhoo WK, Choi DY, Im DH, Shin EJ, Suh JH, Floyd RA, Bing G: Protection of methamphetamine nigrostriatal toxicity by dietary selenium. *Brain Res.* 851, 1-2: 76–86, 1999.
- 30) Castano A, Cano J, Machado A: Low selenium diet affects monoamine turnover differentially in substantia nigra and striatum. *J Neurochem.* 61: 1302–1307, 1993.
- 31) Romero-Ramos M, Venero JL, Cano J, Machado A: Low selenium diet induces tyrosine hydroxylase enzyme in nigrostriatal system of the rat. *Brain Res Mol Brain Res.* 84: 7–16, 2000.
- 32) Barayuga SM, Pang X, Andres MA, Panee J, Bellinger FP: Methamphetamine decreases levels of glutathione peroxidases 1 and 4 in SH-SY5Y neuronal cells: protective effects of selenium. *Neurotox.* 37: 240–246, 2013.
- 33) Torres DJ, Yorgason JT, Mitchell CC, Hagiwara A, Andres MA, Kurokawa S, Steffensen SC, Bellinger FP: Selenoprotein P Modulates Methamphetamine Enhancement of Vesicular Dopamine Release in Mouse Nucleus Accumbens Via Dopamine D2 Receptors. *Front Neurosci.* 13; 15: 631825, 2021.
- 34) Shi WX, Pun CL, Zhang XX, Jones MD, Bunney BS: Dual effects of D-amphetamine on dopamine neurons mediated by dopamine and nondopamine receptors. *J Neurosci.* 20: 3504–3511, 2000.