

2023年11月7日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

食品成分スルフォラファンによる 糖尿病増悪因子の制御 —糖尿病を予防する新たな戦略開発に期待—

【発表のポイント】

- ブロッコリースプラウトなどに含有されるスルフォラファンが、糖尿病を悪化させるセレノプロテイン P の血中濃度を低下させることを、マウスを用いた実験により発見しました。
- スルフォラファンにより、セレノプロテイン P のリソソーム分解が促進されることでセレノプロテインの濃度が低下することを明らかにしました。

【概要】

必須微量元素であるセレン^(注1)の輸送タンパク質であるセレノプロテイン P^(注2)は、通常時は体にとって必要なタンパク質ですが、糖尿病患者では体内で増加し、病態を悪化させることが分かっています。そのため、患者の健康を保つためには、セレノプロテイン P を減らしすぎず増やしすぎずバランスを取ることが重要です。

東北大学大学院薬学研究科の叶心瑩氏、外山喬士講師、斎藤芳郎教授らの研究グループは、ブロッコリースプラウトに豊富に含まれる食品成分であるスルフォラファン(SFN)^(注3)が、セレノプロテイン P の生成を抑制することを、培養肝細胞およびマウス投与モデルで明らかにしました。

今後、SePの抑制剤開発等に寄与することで、糖尿病をはじめとした生活習慣病を予防・治療する新たな戦略の開発が期待されます。

この研究成果は、2023年10月19日に生物学分野の専門誌 Communications Biology にオンライン掲載されました。

【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あり全身にセレンを運ぶ運搬役です。しかし糖尿病患者では肝臓で SeP の産生が増加することが分かっています。増加した SeP は、インスリン抵抗性やインスリン分泌を悪化するため、糖尿病を増悪させる“悪玉”であることが分かっています。そのため、SeP の生成を抑え、一定量を保つことが健康に重要と考えられています。

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科 叶心瑩氏、外山喬士講師、斎藤芳郎教授らの研究グループは、培養肝細胞 HepG2 を用いた検討からブロッコリースプラウトに豊富に含まれるスルフォラファン (SFN) が、SeP を低下する作用を持つことを見出しました。

SFN は、肝細胞のリソソームにおける SeP の分解を促進して、SeP 生成を抑制することが明らかとなりました (図 1 右図 A; リソソームマーカーLAMP2(緑)と SeP(赤)が重なり、SFN は SeP の生成を 30%程有意に減少させました)。本現象は SFN (10 mg/kg を 12 時間ごとに 4 回腹腔内投与) を投与したマウスでも認められました。

SFN は抗酸化酵素の発現を制御する転写因子 Nrf2 の活性化剤としてよく知られており、サプリメントとしても開発されています。本研究から、SFN による SeP の発現抑制作用は Nrf2 活性化とは独立していることも明らかとなりました。つまり、SFN は Nrf2 活性化を介した健康増進作用だけでなく、別の機構によっても糖尿病抑制に寄与する可能性が考えられます。

今後の展開

セレン輸送タンパク質である SeP は、生命維持に必要ですが、過剰になると糖尿病を悪化する悪玉となります。そのため、その濃度を一定に保つことが健康維持に重要であると考えられますが、SeP 発現を低下する機構はほとんど知られていませんでした。

本研究によって、SFN が肝臓での SeP 分解を高めることで、その発現を抑制する機構が初めて明らかとなりました。本研究から、食品機能成分を活用した糖尿病の予防法開発への貢献が期待されます。SFN は、抗酸化酵素・解毒代謝酵素の発現を司る転写因子 Nrf2 の活性化作用に着目され研究が進められていますが、それとは独立した作用も有することが明らかとなり、複合的なメカニズムによって健康増進作用を示していると考えられます。本研究から SFN の生理機能に基づく新たな糖尿病治療薬・予防戦略が提示されます。

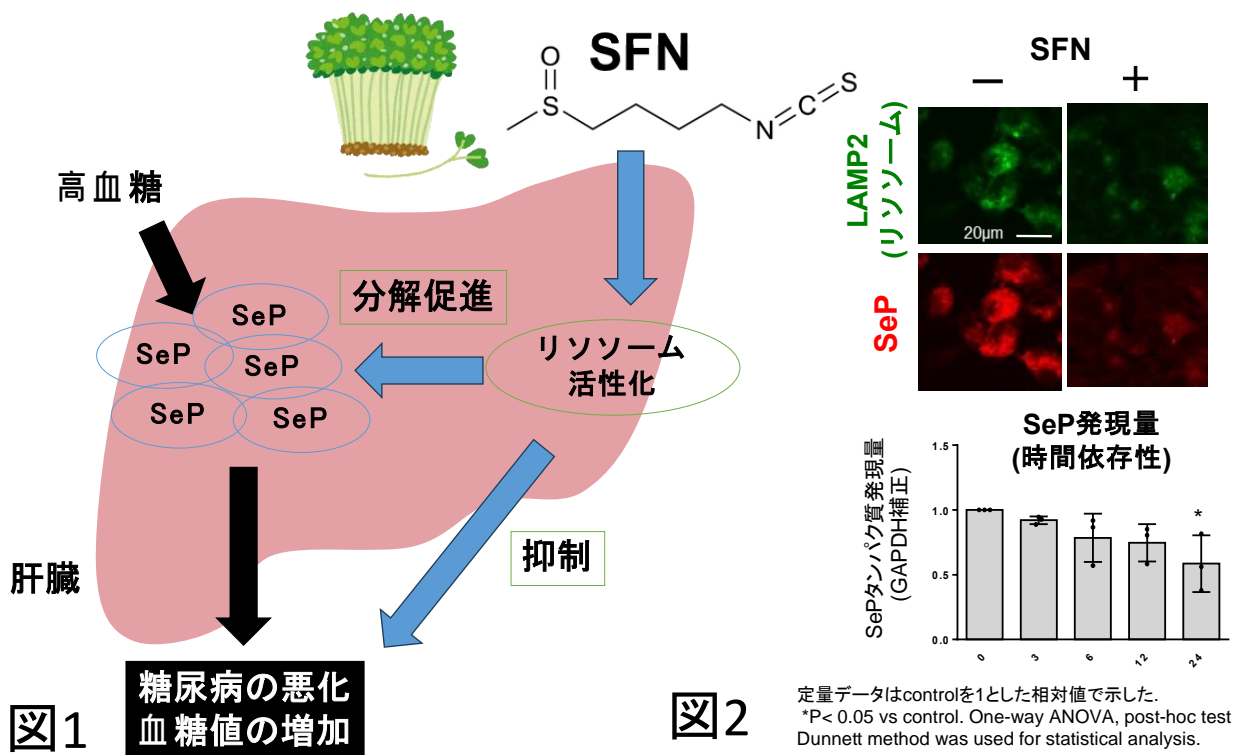


図 1. 研究概略： SFN は Nrf2 非依存的に SeP (糖尿病増悪因子) のリソソーム分解を促進することで、肝臓からのセレン輸送を阻害することが明らかとなった。

図 2. 培養肝細胞での SeP 発現に SFN が与える影響： HepG2 を SFN で 24 時間刺激し、リソソームマーカーである LAMP2 と SeP の発現を免疫染色により確認した (上)。また、ウエスタンブロットにより細胞内 SeP 発現量を定量化したところ、SFN による有意な減少が観察された (下)。

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A) 20H00488 や基盤研究(B) 23H03546 により実施されました。

【用語説明】

注1. セレン：必須微量元素の一つであり、生体内ではタンパク質に含まれる。セレンを含むタンパク質の中には、活性酸素を還元・無毒化し、活性酸素から生体を守る抗酸化作用を示すものが知られる。一方で、セレンは反応性の高い元素で、毒性も高いことも知られている。

注2. 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、主に肝臓で合成され、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。これまで、糖尿病患者において SeP が増加し、

増加した SeP（過剰 SeP）がインスリンの効果を弱めること（インスリン抵抗性）や、インスリンの分泌を抑制し、糖尿病態を悪化することが知られている。

注3. スルフォラファン SFN：アブラナ科植物、特にブロッコリースプラウトに多く含まれる成分で、活性酸素を除去する抗酸化作用や糖尿病予防効果が知られる。サプリメントも開発されている。

【論文情報】

タイトル：Sulforaphane decreases serum selenoprotein P levels through enhancement of lysosomal degradation independent of Nrf2

著者：Xinying Ye, Takashi Toyama*, Keiko Taguchi, Kotoko Arisawa, Takayuki Kaneko, Ryouhei Tsutsumi, Masayuki Yamamoto and Yoshiro Saito*.

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 教授 斎藤 芳郎、講師 外山 喬士

掲載誌：Communications Biology

DOI：10.1038/s42003-023-05449-y

URL: <https://www.nature.com/articles/s42003-023-05449-y>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 斎藤芳郎

TEL: 022-795-6871

Email:

yoshiro.saito.a8@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL: 022-795-6801

Email:ph-som@grp.tohoku.ac.jp