

## セレン化合物のインスリン様作用と機構

中井正三・藤原寛子・桜井 弘\*  
(京都薬科大学, 薬品分析学 I 教室)

### Insuline-mimetic Action of Selenium Compounds

Masami NAKAI, Chikako FUJIWARA and Hiromu SAKURAI\*  
*Department of Analytical Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University*

The abnormality in insulin-dependent diabetes mellitus is hyper-glycemic due to deficiency of insulin. The diabetes is now controlled by daily injections of insulin, then the development of compounds that are insulin replacement or insulin mimetics is essential.

During the investigations of physiological and pharmacological activities of selenium (Se) compounds, we found that selenite which is the +4 oxidation state of selenium has a good insulin-like action, as evaluated by *in vivo* and *in vitro* experiments.

Normalizations of both blood glucose and free fatty acids (FAA) levels of streptozotocin (STZ) induced diabetic rats (STZ-rats) were found when they received daily ip injection of both sodium selenite (+4 Se) or sodium selenate (+6 Se). However, sodium selenite was effective to inhibit FAA release from isolated rats adipocytes treated with epinephrine.

Based on these results, selenite or selenide, which is a reduced form of Se in cells, was proposed to be an active form of selenium in providing the insulin-mimetic action of selenium compounds.

セレンウム (Se) は、1969年に Thompson と Scott<sup>1)</sup>により、哺乳動物にとって必須微量元素の一つであることが明らかにされた。その後、グルタチオンペルオキシダーゼを初めとする多くの酵素の活性中心に Se が含まれることや、Se は Hg の毒性を軽減化することなどが明らかにされ、Se の重要性は酵素化学的、生理学的に広く認識されるようになった<sup>2)</sup>。一方、Se は抗酸化作用を有するためビタミン E 類似物質として薬学的にも注目された。さらに興味深い薬物作用として、1990年 Ezaki により Se のインスリン様作用が細胞レベルの実験に基づいて報告され<sup>3)</sup>、翌年には、McNeill らにより 6 価 Se (selenate) が実験糖尿病ラットの血糖値を正常化させることが見いだされた<sup>4)</sup>。Se は +6, +4, 0 およ

---

\*所在地：京都市山科区御陵中内町 5 (〒607)

び-2価などの酸化状態をとり、自然界に存在する。我々は、すでに4価Se (selenite) はシステインやグルタチオンなどの生体チオール化合物と反応して-2価Se (selenide) へと還元され、さらにチオール化合物と反応しセレノトリスルフィド化合物 (-S-Se-S-) を生成することを報告した<sup>5-7)</sup>。これまで我々は、生体微量元素の薬物作用を研究し、すでに、バナジウム化合物が強いインスリン様作用を有していることを明らかにしてきた<sup>8-10)</sup>。著者らは、さらにSeの酸化状態と生理・薬物活性との関連性を明らかにすることを目的として研究を計画し、種々の酸化状態のSe化合物のインスリン様作用について *in vitro* および *in vivo* の両面から検討し興味ある知見を得た。

### 実験方法

(1) ストレプトゾトシン (STZ) で誘導した Wistar 系雄性糖尿病ラットに6価Se化合物 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ )、4価Se化合物 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) あるいは-2価Se化合物 (ペニシラミンセレノトリスルフィド, Pen-S-Se-S-Pen) を最初の2日はSeとして2mg/kg体重、その後は2週間に渡りSeとして1mg/kg体重の割合で1日1回連続腹腔内投与し、血糖値をモニターした。また、血液パラメータとして、血糖値、遊離脂肪酸 (FFA) およびインスリン濃度を測定した。Se化合物の投与により血糖値が正常に回復したSTZ糖尿病ラットについて、グルコース負荷試験を行った。

(2) Wistar 系雄性ラットの脂肪細胞を用い、インスリンまたはSe化合物共存下で<sup>3</sup>H-グルコースの取り込みを測定した。また、脂肪細胞をエピネフリンで刺激し、インスリンまたはSe化合物共存下でFFAの遊離を測定した。

### 結果と考察

STZ糖尿病ラットに毎日1回6価または4価Se化合物を腹腔内投与すると、両化合物ともに6匹中3匹の血糖値は、投与後1-2日で高血糖状態 (250-300mg/dl) から正常状態 (100-150mg/dl) までに回復した (Fig. 1 および 2)。この状態は、体重を減少させることなく2週間 (Se化合物の投与期間)

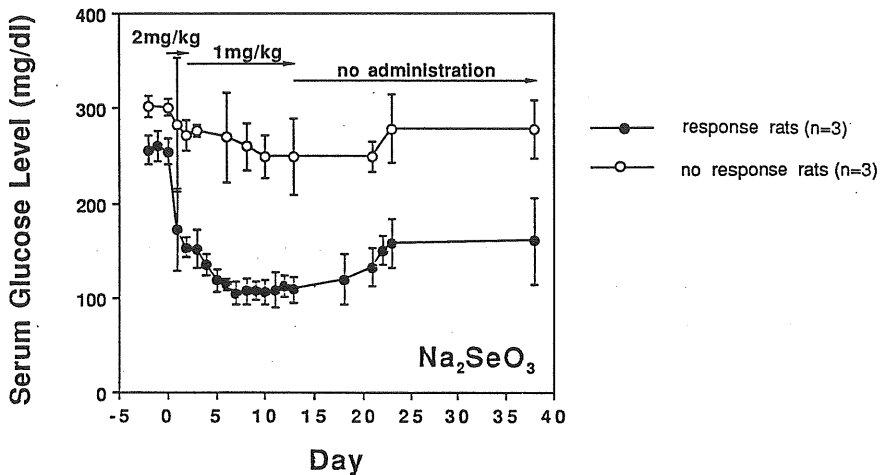


Fig. 1 Basal serum glucose changes in STZ-diabetic rats treated with sodium selenite.

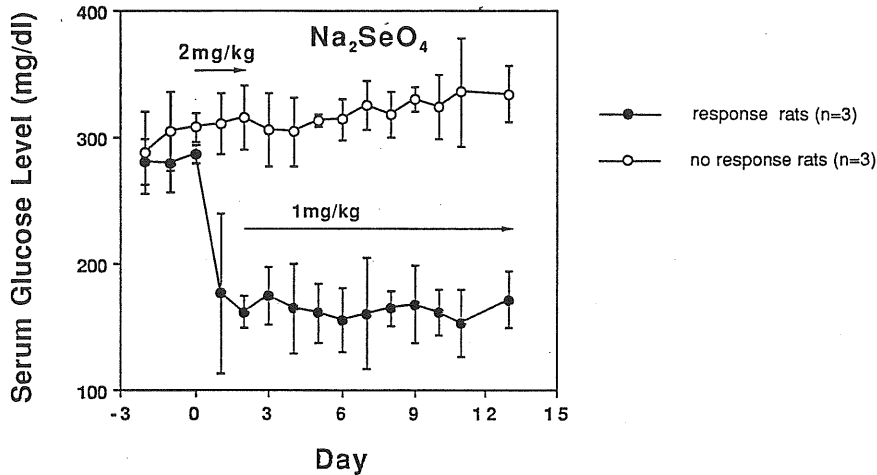
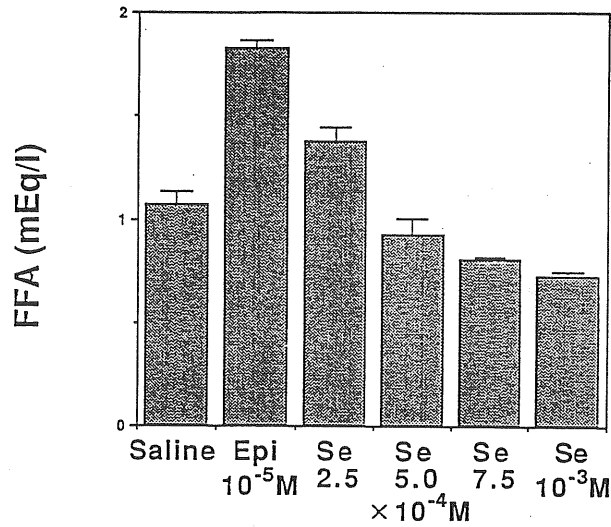


Fig. 2 Basal serum glucose changes in STZ-diabetic rats treated with sodium selenate.

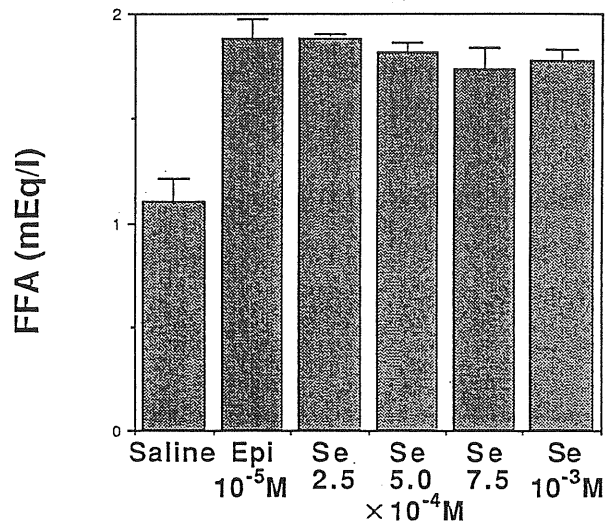
に渡り観察された。この時、血中 FAA 濃度はグルコース濃度の変化に対応し正常状態を持続した。しかし、血中インスリン濃度は、Se 化合物の投与によっても回復しなかった。血糖値が正常化した STZ 糖尿病ラットについて、4 価および 6 価 Se 化合物のインスリン様作用を比較すると、4 価 Se 化合物は血糖値を 147mg/dl、血中 FAA 濃度を 0.673mEq/l 低下させたのに対し、6 価 Se 化合物は血糖値を 127mg/dl、血中 FAA 濃度を 0.527mEq/l 低下させた。これらの結果から、4 価 Se 化合物のインスリン様作用は 6 価 Se 化合物のそれよりも高いことが示された。次に、グルコース負荷試験をおこなった。STZ 糖尿病ラットではグルコースを経口投与して 30 分後に血糖値は約 550mg/dl に上昇し、その後徐々に低下した。一方、Se 化合物を投与し血糖値が正常化した STZ 糖尿病ラットの負荷曲線は健常ラットのそれとはほぼ同様の挙動を示した。従って、Se 化合物の投与により血糖値が正常化したラットでは、糖尿病は見掛け上治癒されたと判断された。

Se 化合物が示すインスリン様の機構については、*in vitro* 実験すなわち Se 化合物共存下で脂肪細胞におけるグルコースの取り込みと FAA 遊離に関する実験から考察した。両 Se 化合物共に、濃度依存的に脂肪細胞へのグルコースの取り込みを促進することが見いだされた。しかし、4 価と 6 価 Se 化合物によるグルコース取り込みの相異は見られなかった。また、脂肪細胞からの FAA 遊離に対する Se 化合物の効果を検討したところ、グルコース非共存下で 4 価 (Fig. 3) および 2 価 Se 化合物は濃度依存的に FFA の遊離を抑制し、6 価 Se 化合物は抑制しなかった (Fig. 4)。4 価 Se は生体内で 2 価 Se にまで還元されうる事を考慮すると、Se 化合物によるインスリン様作用の活性型は 4 価もしくは 2 価 Se によるものと推定される。さらに、グルコーストランスポータの阻害剤であるサイトカラシン B を共存させて同様の検討を行った結果、4 価 Se 化合物による FFA 遊離の抑制はサイトカラシン B により阻害された。これらの知見より、Se 化合物はグルコーストランスポータに作用していると考えられた。

以上の結果を総合して、Se とくに 4 価 Se 化合物にインスリン様作用が見いだされ、その化学的活性形は 4 価もしくは 2 価 Se 状態であると推定した。これらの知見は、Se 化合物による糖尿病治療薬の



**Fig. 3** The inhibitory effects of sodium selenite on FFA release from rat adipocytes treated with epinephrine in the absence of glucose.



**Fig. 4** The inhibitory effects of sodium selenate on FFA release from rat adipocytes treated with epinephrine in the absence of glucose.

開発研究に重要になると考えられる。

### 文 献

1. Thompson, J. N. and Scott, M. L. (1969) J. Nutr. 97 : 335-342.
2. 桜井 弘, 田中英彦編著 (1994) 生体微量元素, 206-213, 廣川書店.
3. Ezaki, O. (1990) Biochem. 265 : 1124-1128.
4. McNeill, J. H., Delgatty, H. L. M. and Battell, M. L. (1991) Diatetes 40 : 1675-1678.

5. 桜井 弘, 田中 久, 中山守雄, 千熊正彦 (1984) 含硫アミノ酸 7 : 210-215.
6. Nakagawa, T., Hasegawa, Y., Yamaguchi, Y., Tanaka, H., Chikuma, M., Sakurai, H. and Nakayama, M. (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 135 : 183-186.
7. Nakagawa, T., Aoyama, E., Kobayashi, N., Tanaka, H., Chikuma, M., Sakurai, H. and Nakayama, M. (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150 : 1149-1154.
8. Sakurai, H., Tsuchiya, K., Nukatsuka, M., Sofue, M. and Kawada, J. (1990) *J. Endocrin.* 126 : 451-459.
9. Sakurai, H., Tsuchiya, K., Nukatsuka, M., Kawada, J., Ishikawa, S., Yoshida, H. and Komatsu, M. (1990) *J. Clin. Biochem. Nutr.* 8 : 193-200.
10. Watanabe, H., Nakai, M., Komazawa, K. and Sakurai, H. (1994) *J. Med. Chem.* 37 : 876-877.