

## 毒か？ 栄養素か？ 必須微量元素セレンの生物学

三原久明\*

### 1. はじめに

セレンは、酸素、硫黄と同じ周期表の第16族に属し、これらはカルコゲンと呼ばれる。セレンは多くの方にとってあまり馴染みのない元素かも知れないが、我々ヒトを含む動物の必須微量元素である。昨年（2017年）は、セレン発見から200周年にあたる年であったため、これを記念する学会等がいくつか開催された。筆者は、セレン発見の地であるスウェーデン・ストックホルムのカロリンスカ研究所で開催された国際学会 Se2017 に参加した。本学会は、The 11th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine と The 5th International Conference on Selenium in the Environment and Human Health とのジョイント開催であり、400名を超える参加者を集めた。学会のエクスカージョンでは、セレンが発見された実験室を訪れることができた（図1）。セレンを発見したのは、イェンス・ヤコブ・ベルセリウス（Jöns Jacob Berzelius, 1779年～1848年）である<sup>1)</sup>。彼は、それまで報告のなかった茶色い不溶性の物質を見だし、それがテルル（地球を意味する tellus に由来）に似ていることから、セレン（月を意味する selene に由来）と名付けた。



図1. ベルセリウスが発見した実験室

彼はセレンの他にもセリウム、トリウムといった新たな元素を発見するのに加え、元素記号のアルファベットによる表記法を提唱したり、タンパク質、触媒、ハロゲン、同素体、異性体などの重要な用語や概念の創案を行ったりしたことで知られる。本記事では、セレンの生物学的な意義に関する基礎的な解説と最近の話題を紹介する。

### 2. セレンの欠乏症と過剰症

セレンは家畜に中毒症を引き起こすことが古くから知られてきた<sup>2)</sup>。暈倒病（blind staggers）はウマ、ウシ、ヒツジなどの致死性の中樞神経系急性中毒症であり、異常歩行動作や下痢などが認められる。また、アルカリ病（alkali disease）は家畜の成長阻害、体毛の脱落などを特徴とする致死性の慢性中毒症である。これら中毒症は、 $> 1,000 \mu\text{g}/\text{日}$ のセレン摂取によって引き起こされる。ヒトにおいても、中国におけるセレン汚染土壌による中毒症や米国での誤って過剰量のセレンを含んだサプリメントの摂取による中毒が知られている。一方、1935年頃に多発した中国の風土病の一つである克山病（Keshan disease）と呼ばれる心筋疾患は、セレン欠乏が主な原因であると考えられている。セレンが動物にとって必須の元素であることは、1957年のSchwarzらの研究により明らかにされた<sup>3)</sup>。白筋症（white muscle disease）は、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジおよび家禽のセレン欠乏で生じる栄養性筋ジストロフィーであり、筋繊維が変性または破壊されることにより、心筋変性による急死や運動障害および循環器、呼吸器の機能障害をきたす。さらに、細胞レベルでもセレンは必須であり、無血清培地で

\*立命館大学生命科学部生物工学科教授

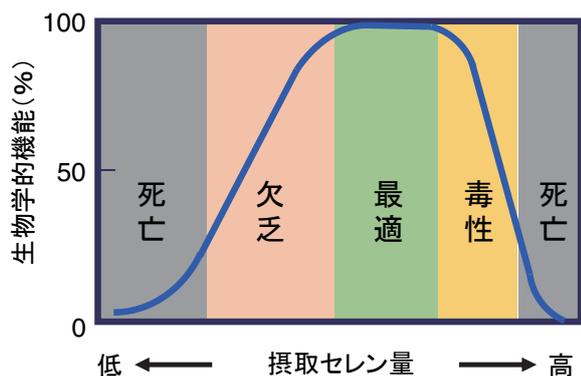


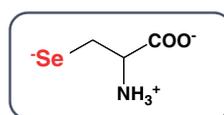
図2. 食事中のセレン濃度と生物学的機能の関係

の動物細胞培養には、インシュリン、トランスフェリンと並び、セレンを添加しなければならない。すなわち、セレンはヒトを含む全ての動物にとって必須であり、不足すると欠乏症を引き起こすが、過剰に摂取すると中毒症を生ずる。ヒトにおいてセレン食事摂取推奨量は、年齢や性別にもよるが、成人で25~30 μg/日であり、上限量は350~450 μg/日である<sup>4)</sup>。つまり、セレンは必須レベルと毒性レベルとの間の幅が狭く、様々な生理作用を有する興味深い元素である(図2)。ヒトにおいては、通常、魚介類などの海産物と動物の内臓あるいは穀類などの食料からセレンは供給されるが、昨今の健康ブームを反映して様々なセレン含有サプリメント類が販売されている。無機態のセレン酸や亜セレン酸は毒性が高いため、これらサプリメント類のほとんどでは、高濃度のセレンを含む培地で培養してセレンを有機態のセレンアミノ酸(主にセレンメチオニン)として取り込ませたセレン酵母が用いられている。病気等で経口摂取や腸管への栄養投与ができない患者に対しては、亜セレン酸を含むセレン注射剤が使われる。

### 3. セレンの必須性の生化学

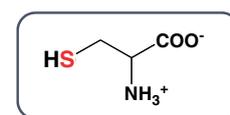
生物におけるセレン必須性の理由としては、セレンを含むタンパク質の存在とその働きが主なものと理解されている<sup>5)</sup>。特に、セレンをセレンシステイン残基の形でポリペプチド鎖中に含有するタンパク質はセレンタンパク質(selenoprotein)

### セレンシステイン (Sec)



21番目のアミノ酸  
UGA コドン

### システイン (Cys)



UGU, UGC コドン

図3. セレンシステインとシステイン

と総称される。セレンシステインはシステインの硫黄がセレンで置き換わった構造をもつアミノ酸である(図3)。ゲノム解析情報に基づいた推定から、セレンタンパク質は、ヒトでは25種類、ゼブラフィッシュでは33種類、様々な細菌で30種類以上存在すると提唱されており<sup>6)</sup>、生物種ごとにその数や種類の点で異なっている(表1)。一方、酵母、カビ、植物はセレンタンパク質をもたない。これらセレンタンパク質をもたない生物においては、セレンシステイン残基に該当する箇所にシステイン残基を有する類似タンパク質が存在することがしばしば認められている。進化の過程で、セレンタンパク質を利用する生物とそうでない生物とに分岐していったと考えられている。詳しく研究されている哺乳動物のセレンタンパク質の例としては、グルタチオン依存的に過酸化物の除去を担うグルタチオンペルオキシダーゼ、レドックス制御に関わるチオレドキシシンレダクターゼ、甲状腺ホルモンの代謝に関わるヨードチロニン脱ヨウ素酵素、組織へのセレン運搬等に関わるセレンプロテインP、セレンタンパク質の生合成

表1. 真核生物におけるセレンタンパク質推定数

ヒト	25
マウス、ラット	24
ショウジョウバエ	3
線虫	1
パン酵母	0
細胞性粘菌	5
シロイヌナズナ	0
クラミドモナス	12
ブラシノ藻(藻類)	29
マラリア原虫	4
Cryptosporidium 原虫	0
トリパノソーマ	3
ゼブラフィッシュ	33

に重要なセレノリン酸合成酵素などがある<sup>5)</sup>。酸化ストレスによって細胞膜に生じるリン脂質過酸化物の除去を担うリン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼの精巢・精子における発現量低下は重度の男性不妊症の原因となることや<sup>7)</sup>、本酵素遺伝子を完全にノックアウトしたマウスは7.5日から8.5日の間で致死となることが明らかにされている<sup>8)</sup>。一方、細菌のセレンタンパク質の例としては、嫌氣的エネルギー代謝に関わるグリシンレダクターゼ、ギ酸脱水素酵素、ヒドロゲナーゼなどが知られる<sup>9)</sup>。これらセレンタンパク質において、セレノシステイン残基は活性中心に存在し、それらの生理活性にとって必須である。セレノシステインはシステインと類似しているものの、その反応性はかなり異なる。セレノシステインのセレノールの $pK_a$ は5.2なのに対して、システインのチオールの $pK_a$ は8.3である。従って、生理的な環境である中性pH付近において、セレノシステインはシステインより求核性が高い。なお、酵母のグルタチオンペルオキシダーゼやチオレドキシシンレダクターゼはセレノシステイン残基の代わりにシステイン残基が活性中心残基として機能する。これら非セレノシステイン型の類似酵素においては、活性中心に存在する他のアミノ酸との相互作用および立体的配置によってシステイン残基の反応性をセレノシステインに匹敵する程度にまで高めるなどされているものと考えられる。

#### 4. セレンタンパク質の生合成

基本的に、タンパク質は20種類のアミノ酸から構成されている。タンパク質の生合成においては、DNAの遺伝暗号に基づいて合成(転写)されたmRNAに、タンパク質合成装置であるリボソームが結合し、そこにtRNAに結合した各アミノ酸がmRNA上のコドンに従って運ばれ、ペプチド結合でアミノ酸が直鎖状に繋がれていく。遺伝暗号表によって指定されている一般的な20種類のアミノ酸のリストの中にセレノシステイン

		2番目の塩基					
		U	C	A	G		
1番目の塩基	U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U	3番目の塩基
		Phe	Ser	Tyr	Cys	C	
		Leu	Ser	終止	終止	A	
		Leu	Ser	終止	Trp	G	
C	Leu	Pro	His	Arg	U	3番目の塩基	
	Leu	Pro	His	Arg	C		
	Leu	Pro	Gln	Arg	A		
	Leu	Pro	Gln	Arg	G		
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U	3番目の塩基	
	Ile	Thr	Asn	Ser	C		
	Ile	Thr	Lys	Arg	A		
	Met	Thr	Lys	Arg	G		
G	Val	Ala	Asp	Gly	U	3番目の塩基	
	Val	Ala	Asp	Gly	C		
	Val	Ala	Glu	Gly	A		
	Val	Ala	Glu	Gly	G		

20種類のアミノ酸を指定

終止コドン  
UGA  
UAG  
UAA

図4. 遺伝暗号表

は入っていない(図4)では、どのようにしてセレノシステインがセレンタンパク質のポリペプチド鎖中に取り込まれるのか?真核生物においても細菌やアーキアのような原核生物においても、セレノシステイン残基はある特別な仕組みにより、終止コドンの一つであるUGAに指定されてセレンタンパク質に取り込まれるのである。すなわち、セレンタンパク質のmRNAの場合には、UGAコドンで翻訳は停止せずに、その位置にセレノシステイン残基が導入されて引き続き翻訳が進行し、UAAやUAGなどの終止コドンによって翻訳が終了する。このように、セレノシステインは翻訳段階でタンパク質中に挿入される「第21番目のアミノ酸」である<sup>10)</sup>。

細菌では、セレンタンパク質のmRNA上のUGAコドンのすぐ下流に、特有の二次構造を形成することが可能な「セレノシステイン挿入配列(SECIS)」が存在する<sup>11)</sup>(図5)。SECISには、セレンタンパク質生合成に特異的に関与する翻訳伸長因子であるSelBが結合する。SelBはセレノシステインを結合したtRNA<sup>Sec</sup>およびリボソームと

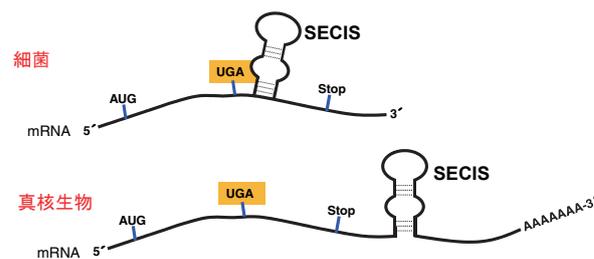


図5. 細菌と真核生物のセレンタンパク質 mRNA の比較

も相互作用することにより、UGA コドンに基づいたセレノシステインのポリペプチド鎖への挿入が可能になっている。tRNA<sup>Sec</sup> はセレノシステイン専用の tRNA である。一般の 20 種類のアミノ酸の場合、遊離アミノ酸が各々対応する tRNA に酵素的に直接結合してアミノアシル-tRNA を生成する。しかし、細胞内に遊離のセレノシステインはほとんど存在しておらず、tRNA<sup>Sec</sup> には、まず、セリンが結合する。このようにして生じたセリル-tRNA<sup>Sec</sup> とセレノリン酸から、セレノシステイン合成酵素の触媒作用によってセレノシステイル-tRNA<sup>Sec</sup> が合成される (図 6)。つまり、セレノシステイン自体は、tRNA に結合した形で生成するという点でも本生合成系はユニークである。なお、セレノリン酸は非常に不安定な化合物であるが、セレニド (HSe<sup>-</sup>) と ATP からセレノリン酸合成酵素によって合成される。

真核生物のセレンタンパク質生合成は、細菌の場合といくつかの点で異なっている<sup>12)</sup>。UGA コドンがセレノシステイン残基を指定する点は共通であるが、SECIS は、UGA コドンのすぐ下流ではなく、本来の終止コドンよりも下流の mRNA の 3' 側の非翻訳領域に存在する (図 5)。また、SECIS に結合する SBP2 および特異的翻訳伸長因子 eEFSec などを必要とする。さらに異なる点として、セリル-tRNA<sup>Sec</sup> が合成された後に、これ

が酵素的にリン酸化されてホスホセリル-tRNA<sup>Sec</sup> が生じ、その後にセレノシステイル-tRNA<sup>Sec</sup> が生成する過程をたどる (図 6)。また、アーキアでは、基本的に真核生物と同様な仕組みによってセレンタンパク質が生合成される<sup>11)</sup>。以上のように、ヒトをはじめとするセレンを要求する生物は、複雑でやや大掛かりな仕組みを使ってまでして、わざわざセレンをタンパク質中に取り込んでいるのである。

## 5. セレン研究における最近のトピック

哺乳動物のセレノプロテイン P は、1 サブユニット当たり 10 個ものセレノシステイン残基をもつユニークなセレンタンパク質である<sup>13)</sup>。本タンパク質の N 末端側ドメインは過酸化脂質に対するグルタチオンペルオキシダーゼ様活性を示し、1 つのセレノシステイン残基をもつ。一方、C 末端側ドメインには 9 個のセレノシステイン残基が存在することから、本ドメインは組織へのセレン供給に関わると考えられている。セレノプロテイン P は肝臓で合成され、血漿中に分泌される。特に、脳と精巣へのセレン供給に関与することが知られている。近年、セレノプロテイン P の新たな機能が見出されて注目を集めている。金沢大学の御簾らは、2 型糖尿病患者のセレノプロテイン P レベルと血糖値との間に正の相関を見出した<sup>14)</sup>。詳細な研究から、肝臓に由来するセレノプロテイン P はインスリン抵抗性の原因となることや、セレノプロテイン P およびその受容体 LRP1 によって運動抵抗性が誘発されることなどが次々と明らかにされている<sup>15)</sup>。これらの研究によって、運動の効果に個人差が現れる原因の一つが明らかになってきた。何らかの方法でセレノプロテイン P のレベルを低下させることが可能になれば、2 型糖尿病の治療や運動効果を高める予防医学などに大きく貢献する可能性がある<sup>16)</sup>。一方、セレノプロテイン P がタンパク質分子として具体的にどのように作用するのかその機構はまだ明らかにされておらず、今後の研究の益々の進

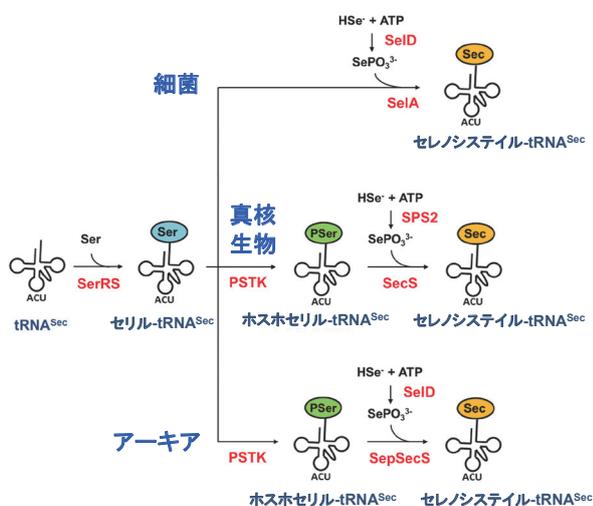


図 6. セレノシステイル-tRNA<sup>Sec</sup> 生合成の各生物間の比較

展が期待される。

## 6. おわりに

微量必須元素として欠かせないが、通常レベルのわずか十数倍量程度で毒性レベルとなるセレンは、まさに「諸刃の剣」である。徳島文理大学の姫野誠一郎先生は、日本セレン研究会のご講演の中で、だまし絵で有名なオランダの画家 M. C. エッシャーの「天使と悪魔」を使ってこのことを表現された。セレンの「悪魔」の一面については、意外にも未だ不明な点が多く残されている。ヒトの 25 種類のセレンタンパク質の個々の機能解析も道半ばである。しかし、セレンタンパク質の中で唯一の核内タンパク質であるセレノプロテイン H がゲノム上の特定の遺伝子領域に結合してエピジェネティック制御に関わることが見出されてきたなど<sup>17)</sup>、セレンの「天使」の面についても全く新たな展開が見られつつある。筆者自身の研究は今回紹介しなかったが、細菌におけるセレン代謝について興味深い新たな知見を得ている。それらについては、また機会があればどこかで紹介させていただきたい。今後、酸素、硫黄と同程度までとは言わないが、セレンの認知度が徐々に上がっていくことを期待したい。

## 7. 文献

- 1) Trofast, J. (2016) *The discovery of cerium, selenium, silicon, zirconium and thorium*, Berzelius Society Publication, Lund, Sweden.
- 2) 姫野誠一郎. (1994) セレン. ミネラル・微量元素の栄養学 (鈴木継美, 和田攻 編), 第一出版, 東京. pp. 423-447.
- 3) Schwarz, K., and Foltz, C. M. (1957) Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* **79**, 3292-3293.
- 4) 厚生労働省. (2015) 日本人の食事摂取基準. [http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/syokuji\\_kijyun.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokuji_kijyun.html).
- 5) Hatfield, D. L., Schweizer, U., Tsuji, P. A., and Gladyshev, V. N. (2016) *Selenium: Its molecular biology and role in human health*, 4th ed., Springer Nature, New York, USA.
- 6) Kryukov, G. V., Castellano, S., Novoselov, S. V., Lobanov, A. V., Zehtab, O., Guigo, R., and Gladyshev, V. N. (2003) Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* **300**, 1439-1443.
- 7) Imai, H., Hakkaku, N., Iwamoto, R., Suzuki, J., Suzuki, T., Tajima, Y., Konishi, K., Minami, S., Ichinose, S., Ishizaka, K., Shioda, S., Arata, S., Nishimura, M., Naito, S., and Nakagawa, Y. (2009) Depletion of selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice. *J Biol Chem* **284**, 32522-32532.
- 8) Imai, H., Matsuoka, M., Kumagai, T., Sakamoto, T., and Koumura, T. (2017) Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* **403**, 143-170.
- 9) Axley, M. J., and Stadtman, T. C. (1989) Selenium metabolism and selenium-dependent enzymes in microorganisms. *Annu Rev Nutr* **9**, 127-137.
- 10) Böck, A., Forchhammer, K., Heider, J., Leinfelder, W., Sawers, G., Veprek, B., and Zinoni, F. (1991) Selenocysteine: the 21st amino acid. *Mol Microbiol* **5**, 515-520.
- 11) Rother, M. (2016) Prokaryotic selenoprotein biosynthesis and function. in *Selenium: Its molecular biology and role in human health* (Hatfield, D. L., Schweizer, U., Tsuji, P. A., and Gladyshev, V. N. eds.), 4th Ed., Springer Nature, New York, USA. pp 47-58.
- 12) Pinkerton, M. H., and Copeland, P. R. (2016) Eukaryotic mechanisms of selenocysteine incorporation and its reconstitution in vitro.

- in *Selenium: Its molecular biology and role in human health* (Hatfield, D. L., Schweizer, U., Tsuji, P. A., and Gladyshev, V. N. eds.), 4th Ed., Springer Nature, New York, USA. pp 13-24.
- 13) Schweizer, U., Schomburg, L., and Köhrle, J. (2016) Selenoprotein P and selenium distribution in mammals. in *Selenium: Its molecular biology and role in human health* (Hatfield, D. L., Schweizer, U., Tsuji, P. A., and Gladyshev, V. N. eds.), 4th Ed., Springer Nature, New York, USA. pp 261-274.
- 14) Misu, H., Takamura, T., Takayama, H., Hayashi, H., Matsuzawa-Nagata, N., Kurita, S., Ishikura, K., Ando, H., Takeshita, Y., Ota, T., Sakurai, M., Yamashita, T., Mizukoshi, E., Yamashita, T., Honda, M., Miyamoto, K., Kubota, T., Kubota, N., Kadowaki, T., Kim, H. J., Lee, I. K., Minokoshi, Y., Saito, Y., Takahashi, K., Yamada, Y., Takakura, N., and Kaneko, S. (2010) A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* **12**, 483-495.
- 15) Misu, H., Takayama, H., Saito, Y., Mita, Y., Kikuchi, A., Ishii, K. A., 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., and Takamura, T. (2017) 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**, 508-516.
- 16) Mita, Y., Nakayama, K., Inari, S., Nishito, Y., Yoshioka, Y., Sakai, N., Sotani, K., Nagamura, T., Kuzuhara, Y., Inagaki, K., Iwasaki, M., Misu, H., Ikegawa, M., Takamura, T., Noguchi, N., and Saito, Y. (2017) Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nat Commun* **8**, 1658.
- 17) 田部井靖享, 廣澤瑞子, 田中智, 八木慎太郎, 塩田邦郎. (2012) エピジェネティック因子としての Selenoprotein H の機能. 第 6 回エピジェネティクス研究会年会, 東京.