

氏 名	まつ だ あき ひこ 松 田 晃 彦
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1609 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	セレン欠乏症状の発症要因に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 福 井 有 公	教 授 淀 井 淳 司	教 授 糸 川 嘉 則
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

セレンは必須微量元素のひとつであり、活性酸素種を除去するグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) や甲状腺ホルモン代謝を調節する脱ヨード化酵素の活性維持に関与している。一般にセレンの欠乏症状としては心筋症、筋肉痛、筋無力感などが報告されているが、完全静脈栄養療法 (TPN) あるいは成分経腸栄養療法 (ED) を受けている患者は、血中セレン濃度や GSH-Px 活性が低下し、セレン欠乏状態を示しているにも関わらず、上記のような欠乏症状が発現することは極めて稀である。このようにセレンの欠乏と欠乏症状との関係は未だ多くの部分が不明である。本研究はこの点を明らかにする目的で、「生体の生理機能に対するセレン欠乏の影響」および「アドリアマイシン (ADR) 心毒性に対するセレン欠乏の影響」についてラットを用いて検討した。

1. 3週齢のラットをセレン欠乏飼料で飼育すると、血液 (血漿、赤血球) および組織 (心臓、肝臓、ヒラメ筋、長指伸筋) 中のセレン濃度ならびに GSH-Px 活性は飼育開始1週目から低下が認められた。過酸化脂質濃度は飼育開始2週目から心臓において上昇が認められ、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 活性は飼育開始4週目から肝臓において上昇が認められた。また飼育開始12週目から成長遅延が認められた。なお飼育開始20週目においても、運動機能検査 (傾斜板法、ローターロットテスト、懸垂法)、心電図、溶血性試験、血漿生化学的検査、血液学検査および病理組織学的検査に異常所見は認められなかった。本試験においても臨床報告と同様に、血中のセレン濃度や GSH-Px 活性が低下してセレン欠乏状態を示しているにも関わらず、心電図や運動機能等の異常所見を確認することはできなかった。しかし、心臓においては過酸化脂質濃度の上昇が確認されたこと、更に GSH-Px の代償酵素として知られる GST 活性の上昇が確認されなかったことから、心臓はセレン欠乏によりフリーラジカルの影響を受けやすくなっている可能性が考えられた。

2. 次にこの点を明らかにするため、フリーラジカル産生型抗がん剤 ADR を用いて実験を行った。この薬剤は自ら産生するフリーラジカルにより心室の刺激伝導系異常を伴う心筋症を引き起こすことが知られている。そこで ADR 由来の心筋症に対するセレン欠乏の影響についてラットを用いて心電図を指標に

検討した。その結果、正常ラットの SaT 時間と QaTc 時間は、高用量 (15mg/kg) の ADR により 10～20% の持続的な延長がみられたが、セレン欠乏ラットでは低用量 (7.5mg/kg) から既に 10～25% の持続的な延長がみられ、心臓の ADR に対する感受性がセレン欠乏により高まっていることが今回の実験で明らかとなった。このことは、セレンが欠乏すると生体内抗酸化機構のアンバランス化が生じ、フリーラジカルによる影響を受け易くなっていることを示唆するものである。従って通常、セレン欠乏に陥っても欠乏症状は発現しないものの、フリーラジカルを産生する薬剤の使用や罹患により、薬剤の副作用あるいは疾患の悪化といった別の形で欠乏症状が顕在化する可能性が考えられた。

以上、本研究により、酸化的ストレスがセレン欠乏症状の発現に関わっていることが示された。

論文審査の結果の要旨

セレン欠乏症とされている克山病は心筋障害を本態とし、筋肉障害も発生するとされている。しかし、セレンの欠乏した輸液により長期経静脈栄養を受け、セレン栄養状態の低下が明らかな患者でもこのような症状を呈することはない。申請者はこの理由を明らかにするため動物実験を行った。ラットをセレン欠乏飼料で飼育し 12 週目から成長の遅延が認められたが、20 週間飼育しても異常症状は認められず、心電図、運動機能試験等にも異常所見を確認することはできなかった。この時点での血液や組織中のセレン濃度やセレン酵素であるグルタチオン・パーオキシダーゼ (GSH-Px) は著しく低下した。溶血性試験、血漿生化学試験、血液学試験、病理組織学的検査に異常所見は認められなかった。心臓の GSH-Px の代償酵素グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性は上昇せず、過酸化脂質は上昇した。他の臓器では過酸化脂質の上昇はなく、心臓はセレン欠乏によるフリーラジカル生成の影響を受けやすい臓器であることが示唆された。次いでフリーラジカルを産生した心筋症を引き起こす薬剤アドレマイシン (ADR) を用いて研究を行った。その結果、セレン欠乏ラットで低用量の ADR で心電図の異常が発生したが、正常ラットでは高用量を与えないと心電図の異常は発生せず、心臓の ADR に対する感受性がセレン欠乏で高まることを明らかにした。

本研究はセレンのみの欠乏では症状は発現しないが、フリーラジカルが生成しやすい状況が加わると、心筋障害等の欠乏症状が顕在化することを解明したもので、栄養生理学の発展に寄与するところが多く、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は平成 9 年 3 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。