

OS04-6 抗酸化ヘパトカインセレノプロテインPによる運動療法抵抗性の発症

○御簾 博文¹, 篁 俊成¹, 斎藤 芳郎², 高橋 和彦³, 金子 周一¹

¹金沢大院医, ²同志社大院・生命医, ³北海道薬大

酸化ストレスの蓄積は、糖尿病、動脈硬化症などの生活習慣関連疾患の発症にも原因的に作用すると考えられているが、実際のヒト臨床試験においては、これらの疾患に対する抗酸化剤の効果を証明したものは極めて少ない。我々はこれまでに、ヒト肝臓発現遺伝子情報を利用して (**Diabetologia 2007 50(2):268-77**、**Obesity 2008 16(12):2601-9**)、肝由来分泌タンパクであるセレノプロテイン P (SeP) の産生が 2 型糖尿病状態で亢進すること、SeP がインスリン抵抗性を誘導して血糖値を上昇させる”ヘパトカイン”であることを報告した (**Cell Metabolism 2010 12(5):483-95**)。SeP は微量元素セレンを肝から全身に輸送する抗酸化タンパクでありながら、むしろ 2 型糖尿病の発症に原因的に作用することが示唆された。その後の検討で我々は、活性酸素種 (ROS) は高濃度ではインスリンシグナルを減弱し糖代謝に悪影響を及ぼすが、むしろ低濃度域ではインスリンシグナルを増強するという二面性を有することを見出した (**PloS One in press**)。さらに抗酸化ヘパトカイン SeP は、運動療法による ROS の発生を抑制することで、運動療法による様々な健康増進効果を減弱することが明らかとなった。本シンポジウムでは、ROS が 2 型糖尿病を代表とする生活習慣関連疾患の発症におよぼす作用の二面性と、疾患促進的な酸化ストレスのみを除去するという新たな選択的抗酸化療法の可能性について議論したい。