

23PO-pm213

セレンのメチル化代謝に関わる酵素系の機能解析

○岡田 若葉¹, 福本 泰典¹, 山田 大空¹, 鈴木 紀行¹, 小椋 康光¹ (¹千葉大院薬)

【目的】必須微量元素であるセレンは、体内においてセレノプロテイン P やグルタチオンペルオキシダーゼの活性中心として機能している。一方、セレンは毒性も高く、その適正所用量の範囲は狭いとされているため、生体内において厳密な代謝制御がなされていると考えられる。生体内で利用されたセレンは尿中へと排泄され、その過程でメチル化を受けることが知られているが、その分子機構は明らかになっていない。当研究室では、セレンのメチル化において thiopurine S-methyltransferase (TPMT) と indolethylamine N-methyltransferase (INMT) が協同的かつ特異的に機能していることを明らかにしている。そこで本研究では、TPMT 及び INMT について、さらにその機能的な差異についての検討を行った。

【方法】1) TPMT 発現ベクターあるいは TPMT 特異的 siRNA を導入し、亜セレン酸曝露後細胞生存率を、MTT アッセイを用いて評価した。2) HEK293 細胞と HepG2 細胞、あるいはマウスから得られた各組織における TPMT および INMT 発現量についてウエスタンブロッティング法を用いて比較した。3) HEK293 細胞と HepG2 細胞におけるセレン代謝物を LC-ICP-MS を用いて分析した。

【結果及び考察】TPMT を過剰発現させると亜セレン酸による毒性が軽減されたのに対し、TPMT を knockdown しても毒性の増強は観察されなかった。また、細胞内 TPMT 発現量と亜セレン酸に対する感受性は必ずしも相関していなかった。このことから、培養細胞に亜セレン酸を曝露した場合は、既に当研究室で報告しているセレノシアン酸の生合成など、TPMT によるメチル化代謝以外の解毒経路が機能していると考えられた。